



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIPANABİLİM DALI

SERVİKS KANSERİNDE FDG PET/BT; PRİMER TÜMÖR FDG UPTAKE'İ
VE METASTATİK POTANSİYEL ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Yasemin ÖZTÜRK DEMİRTAŞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIPANABİLİM DALI

SERVİKS KANSERİNDE FDG PET/BT; PRİMER TÜMÖR FDG UPTAKE'İ
VE METASTATİK POTANSİYEL ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Yasemin ÖZTÜRK DEMİRTAŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Feyzi TAMGAÇ

BURSA-2012

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	11
Bulgular.....	14
Tartışma ve Sonuç.....	22
Kaynaklar.....	26
Teşekkür.....	30
Özgeçmiş.....	31

ÖZET

Serviks kanserli hastalarda, tedavi öncesi 18F-2-Floro-2-deoksi-D-glukoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (FDG-PET/BT)'de primer tümörün maksimum standart tutulum değeri (SUVmax) ile pelvik veya paraaortik lenf nodu tutulumu arasında ilişki olduğunu gösteren araştırmalar vardır. Serviks kanserli hastalarda lenf nodu değerlendirmesi tedavi kararı ve sonuçlarını görme, prognoz açısından çok önemlidir.

Bu retrospektif çalışmanın amacı; tedavi öncesi PET/BT çekimi yapılan serviks kanserli hastalarda, primer tümörün SUVmax değeri ile metastatik potansiyel arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Çalışmaya; tedavi öncesi PET/BT değerlendirmesi için refere edilen 42 kadın hasta dahil edildi. Primer tümör SUVmax değeri ile lokal yayılım, pelvik veya paraaortik lenf nodu ve uzak organ metastazı arasındaki ilişki incelendi. PET/BT'de pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı incelendiğinde SUVmax=13,4 kritik değeri için sensitivitesi %73.08, spesifitesi %75.0, pozitif prediktif değeri (+PV) %82.6, negatif prediktif değeri (-PV) %63.2 olarak bulundu. PET/BT'de uzak organ metastazları incelendiğinde SUVmax=17.6 kritik değeri için sensitivitesi %85.71, spesifitesi %74.29, +PV %40.0, -PV %96.3 olarak tespit edildi. Primer tümör SUVmax değeri ile klinik tümör evresini değerlendirdiğimizde pozitif yönde anlamlı korelasyon bulundu ($p=0.031$, korelasyon katsayısı $r =0.33$).

Serviks kanserli hastalarda, yüksek primer tümör FDG tutulumu yüksek nodal metastatik aktiviteyi gösterir. Serviks kanserli yüksek SUVmax değerine sahip hastalar yüksek metastatik potansiyelinden ötürü yakın takip gerektirebilir.

Anahtar Kelimeler: FDG-PET/BT, serviks kanseri, SUVmax.

SUMMARY

FDG PET/CT in Cervical Cancer; Relationship Between Primary Tumor FDG Uptake and Metastatic Potential

There are researches that shows relation between primary tumor standardized uptake value (SUVmax) and pelvic or paraaortic lymph node involvement with in cervical cancer patients, who had 18F-2-Floro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) before treatment. Evaluation of lymph node metastasis in cervical cancer patients is more significant for decision of treatment prognosis and overall outcome. In this retrospective research we aimed to determine the relation between primary SUVmax with metastatic potential in patients who had PET/CT before treatment.

In this study, we refered 42 female patients who had send for PET/CT evaluation before treatment. We detected local extension, pelvic or paraaortic lymph node involvement and distant organ metastasis.

In PET/CT, when the pelvic or paraaortic lymph node metastasis examined, for cut-off value SUVmax=13.4 sesitivity %73.08, specificity %75.0, pozitif predictive value (+PV) % 82.6, negative predictive value (-PV) %63.2 was found. When we look for examine the distant organ metastasis with PET/CT, for SUVmax=17.6, sensitivity %85.71, specificity %74.29, +PV %40.0, -PV %96.3 was found. When we evaluated the primary tumor SUVmax valve within clinical tumor stage, we had found positive significant correlation ($p=0.031$, correlation coefficient $r =0.33$).

Higher primary tumor FDG uptake predicts higher nodal metastatic potential in cervical cancer patients. Patients with higher SUVmax in cervical cancer may need a close follow-up because of their higher metastatic potential.

Key words: FDG-PET/CT, cervical cancer, SUVmax.

GİRİŞ

Serviks kanseri tüm dünyada kadınlar arasında en sık görülen ikinci kanser türüdür. Türkiye’de ise Sağlık Bakanlığı’nın 2003 yılı istatistiklerine göre serviks kanseri kadınlarda en sık görülen 9. kanser türüdür (1). Bu hastalarda beş yıllık yaşam oranları lokalize tümörlerde %92, lokal yayılım durumunda %49, uzak organ metastazında ise %15 olarak bildirilmektedir (2). Serviks kanserinin ortalama görülme yaşı 52 olup, 35-39 ve 60-64 yaşlarında iki pik yapmaktadır (3). Avrupa’da her yıl 50 bin, dünyada ise 500 bin kadına serviks kanseri tanısı konmakta, Avrupa’da yılda 25 bin, dünyada ise 250 bin kadın bu nedenle ölmektedir (2). Yıllık 500 bin tahmini vakanın %80’den fazlası ve serviks kanserine bağlı 250 bin ölümün %90’dan fazlası gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (4).

Serviks kanserli hastalarda lenf nodu değerlendirmesi, tedavi kararı ve sonuçlarını görme açısından çok önemlidir (5). Aslında pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazları International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) evreleme sistemine göre, klinik evrelemeyi değiştirmese de özellikle radyoterapi planlanan hastalarda tedavi seçimi için bilgi verir (6). 18F-2-Floro-2-deoksi-D-glukoz pozitron emisyon tomografi/ bilgisayarlı tomografi (FDG PET/BT) serviks kanserinde evreleme, yeniden evreleme, tedavi planlama, tedavi yanıtı ve hastaların prognozunu değerlendirmede yararlıdır (7,8). Serviks kanserinde PET’in en değerli olduğu durumlar ilk evrelemede ekstrapelvik hastalığın tanısı ve nüks saptanmasıdır (9, 10).

PET, primer serviks tümörleri ile yüksek hassasiyet gösterir. Ancak lokal/bölgesel yayılımdaki tanısal doğruluğu, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) düzeyinde değildir (11). Primer tümörde tanı anındaki SUVmax değeri tedaviye yanıt ve prognoz ile negatif korelasyon gösterir (8). PET, lokal olarak ilerlemiş ve tedavi görmemiş serviks kanserinin primer evrelemede tedavi planlama ve prognoz açısından yarar sağlar. PET’in, erken evre rezektabl serviks kanserindeki değerine ilişkin veriler sınırlıdır (12). PET’in lenf nodu metastazlarını değerlendirmedeki tanısal doğruluğu, konvansiyonel

görüntülemeyen daha üstündür (13). PET, özellikle bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG'nin paraaortik nodlarda adenopati saptayamadığı durumlarda, hastalığın değerlendirilmesinde yararlı olmaktadır (14). Paraaortik lenf nodlarında SUV max değerinin >3,3 olması, prognostik açıdan olumsuz bir bulgudur (15). Nodal radyoterapi planlanmış ise irradiyasyon alanı PET sonuçları esas alınarak tespit edilebilir. Ayrıca, intrakaviter brakiterapi planlamada da PET'in potansiyel uygulamaları vardır. PET, BT'de sadece pelvik nodal hiperplazi görüldüğünde, paraaortik nodal hastalığı saptamada özellikle yarar sağlar. Bu durumda tedavi alanı uygun şekilde değiştirilir (16). Pelvik ve paraaortik nodlarda PET'in pozitif prediktif değeri yüksektir (> %90) ve pozitif bir PET çalışması, radyoterapi veya cerrahi tedavi kararı alınması için yeterlidir (17). Buna karşın, negatif bir PET sonucu mikroskopik hastalığı ekarte edemeyeceğinden, histolojik lenf nodu örneklemesini gereksiz kılamaz. PET, pelvik nodal metastazlarda MRG'den daha yüksek doğruluktadır (18). Tablo-1'de PET'in nodal metastazlarının saptanmasındaki duyarlılık ve özgüllüğü görülmektedir.

Tablo-1: Pozitron Emisyon Tomografisinin Nodal Metastazların Saptanmasındaki Duyarlılık ve Özgüllüğü (18).

Vücut Bölgesi	% Duyarlılık	% Özgüllük
Aortik Nodlar	84	95
Pelvik Nodlar	79	99

Pelvik nodal metastazların saptanmasında PET ve MRG'nin duyarlılık ve özgüllüğü Tablo-2'de görülmektedir.

Tablo-2: Pelvik Nodal Metastazların Saptanmasında Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve Manyetik Rezonans Görüntülemenin (MRG) Duyarlılık ve Özgüllüğü (19).

	% Duyarlılık	% Özgüllük
PET	79	99
MRG	72	96

PET, BT'den daha fazla (%79 ve %47) anormal pelvik lenf nodu saptar (18). PET'de artmış lenf nodu tutulumu, BT negatif olsa da kötü prognoz ile ilişkilidir (20).

Erken evre serviks kanseri (Evre1A-Evre2A) değerlendirilmesinde PET ve PET/BT, lenf nodu metastazlarına düşük-orta derecede duyarlıdır, ancak yüksek özgüllüktedir. PET'in erken evre serviks kanserinde pelvik lenf nodu metastazlarına duyarlılığı %53, özgüllüğü %90'dır. Paraaortik nodlar için duyarlılık daha da düşük olup %25'lik bir değere sahiptir (21). Bu nedenle, MRG negatif ise PET eken evre serviks kanserinde sınırlı bir değer taşıyabilir (22). PET/BT, serviks kanserinin erken evrelemesinde %73 duyarlılık ve %97 özgüllükle çok daha üstündür (23).

Serviks kanserinde endişe yaratan alanlar pelvik ve paraaortik nod bölgeleri olduğundan, PET/BT görüntülemesinde mesane ve üreterlerdeki radyoaktif idrar etkilerini en aza indirmek önem taşır. İki zamanlı görüntüleme (3. saatte ek görüntüleme) paraaortik lenf nodlarında (özellikle inferior paraaortik nodlar) tanısız doğruluğu artırır (24). Serviks kanserinde PET/BT ile metastatik lenf nodlarının doğru olarak saptanmasındaki nod boyutu eşik değeri kısa eksende > 0,5cm'dir (23).

Serviks kanserinde primer tümörün boyutunu, şeklini, FDG dağılımındaki uniformite bozukluğunun derecesini ve PET'de pelvik veya paraaortik nodal tutulum durumunu içeren bir görsel dereceleme sistemi ile prognoz tahmin edilebilir (25). Tedavi sonrasında, özellikle paraaortik nodlarda persistan karakterde olan bir FDG tutulumu kötü prognoz lehine güçlü bir belirteçtir (26).

1. Serviks Kanserinde Klinik Evreleme

Serviks kanserinde FIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system) evreleme sistemi temel olarak hastanın klinik muayene bulgularına dayanır. Dikkatli bir muayene ki gerekirse genel anestezi altında yapılmalıdır, tüm hastalara uygulanması gerekir. Bunun yanı sıra palpasyon, inspeksiyon, kolposkopi, endoservikal küretaj, histeroskopi, sistoskopi, proktoskopi, akciğer ve iskelet sistemini değerlendirmek amacıyla röntgen graflerini içeren çeşitli tesler yapılabilmektedir. Mesane veya rektal tümöral invazyon varlığında alınan biopsilerin histopatolojik incelenmesi ve konizasyon yöntemleri de serviks kanseri tanısı konan hastaların evrelenmesinde kullanılan yöntemlerdir. Fizik muayene, rutin radyografi, kolposkopi, sistoskopi, proktosigmoidoskopi, intravenöz pyelografi (IVP), alt kolon ve rektumu görüntülemek amacıyla baryum grafi rutin evreleme sisteminde kullanılan temel tanı yöntemleridir. Lenfanjiografi, arteriografi, venografi, laparoskopi, histeroskopi, BT, MRG serviks kanserinde evreleme için her zaman gerekli değildir. FIGO evreleme sistemine göre serviks kanserinin evreleri Tablo-3'te gösterilmiştir. Serviks kanserinde FIGO evreleme sistemi tedavi planını belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Evre IA-IIA tümörlerde cerrahi tedavi ve/veya radyoterapi, lokal ilerlemiş kanserlerde yani evre IIB-IVA'da kemo-radyoterapi, uzak metastazları olan evre IV B'de ise palyatif amaçlı tedaviler uygulanmaktadır (27).

Serviks Kanserinde FIGO Evreleme Sistemi (28).

- Evre 0: CIS (karsinoma insitu).
- Evre I: Tümör kesinlikle servikste sınırlıdır. Evre IA1 ve IA2 tanısı tercihen konizasyonla çıkarılan, tüm lezyonu kapsayan dokunun mikroskopik incelemesiyle konur.
 - Evre IA: Tümör sadece mikroskopik olarak görülebilir.
 - Evre IA1: Stromal yayılım 3 mm den küçük ve tümör 7 mm den geniş değildir.

- Evre IA2: Stromal yayılım 3–5 mm arasında ve tümör 7 mm den geniş değildir.
- Evre IB: Serviks sınırlı klinik lezyonlar veya Evre IA'dan büyük prelinik lezyonlar. Bütün belirgin lezyonlar yüzeysel yayılım olsa dahi Evre IB kanserlerdir.
 - Evre IB1: 4 cm den büyük olmayan klinik lezyonlar.
 - Evre IB2: 4 cm den büyük klinik lezyonlar.
- Evre II: Tümör serviksi aşmış, fakat pelvis duvarına ulaşmamıştır. Vajen tutulumu olabilir ancak alt 1/3'e ulaşmamıştır.
 - Evre IIA: Belirgin parametrial tutulum yok. Vajenin üst 2/3'üne kadar tutulum vardır.
 - Evre IIB: Belirgin parametrial tutulum vardır, ancak pelvis yan duvarına ulaşmamıştır.
- Evre III: Tümör pelvik duvara kadar ulaşmıştır. Rektal muayenede tümörle pelvis duvarı arasında serbest aralık yoktur. Tümör vajen alt 1/3'ünü tutmuştur. Hastalarda hidronefroz ve/veya böbrek yetmezliği bulguları vardır.
 - Evre IIIA: Pelvis duvarına ulaşmamıştır, fakat vajen alt 1/3'ü tutulmuştur.
 - Evre IIIB: Tümör pelvis duvarına ulaşmış veya hidronefroz veya nonfonksiyonel böbrek vardır.
- Evre IV: Tümör gerçek pelvisi aşmış veya klinik olarak mesane ve/veya rektum mukozası tutulumu vardır.
 - Evre IVA: Tümörün komşu pelvik organlara yayılımı vardır.
 - Evre IVB: Uzak organlara yayılım mevcuttur.

2. Serviks Kanserinin Patolojik Özellikleri

A. Skuamoz Hücreli Serviks Kanserleri

- 1- Büyük hücreli non keratinize
- 2- Büyük hücreli keratinize
- 3- Küçük hücreli
- 4- Verrüköz, olarak dört alt grupta incelenir.

Serviks kanserlerinin yaklaşık %80–90' ını skuamoz hücreli kanserler oluşturur. Büyük hücreli karsinomlu hastalar, keratinizasyon olsun veya olmasın küçük hücreli tipten daha iyi prognoza sahiptir. Ayrıca küçük hücreli anaplastik karsinomlar, küçük hücre içeren az diferansiye skuamoz karsinomdan daha agresiftir. Prognoz, parametrial doku infiltrasyonundan ve pelvik lenf nodu metastazından olumsuz etkilenir (29).

B. Servikal Adenokanser

Serviks adenokarsinomlar invaziv serviks kanserlerinin %5-10'unu oluşturur. Histolojik olarak müsinöz adenokanser, adenoskuamoz kanser, clear-cell kanser ve papiller adenokanser olmak üzere alt gruplara ayrılır. Servikal adenokanserlerin prognozu skuamoz kanserlerden kötüdür. Çünkü tümörler klinik bulgu vermeden uzun süre sessiz kalarak serviksi ileri derecede büyütür ve erken dönemde yakın ve uzak metastaz yapar (30). Adenokarsinom servikal örnekleme ile tespit edilebilir, fakat skuamoz karsinomdan daha az güvenilirdir. Kesin tanı için servikal konizasyon gerekir. İnvaziv adenokarsinom saf olabilir veya skuamoz hücreli karsinom ile miks olabilir. Saf adenokarsinom kategorisinde, tümörler oldukça heterojendir, hücre tipi, büyüme paterni ve diferansiyasyon oldukça farklılık gösterir. Servikal adenokarsinomların %80'i müsin üreten hücrelerden oluşur (29).

C. Küçük Hücreli Serviks Kanserleri

Bunlar nöroendokrin karsinoma, serviksin karsinoid tümörü ve yulaf hücreli kanser gibi alt gruplara ayrılabilir. Bu tümörler genel olarak kötü prognostik özellikler gösterirler (31). Serviksin nöroendokrin tümörleri nadirdir

ve tedavi rejimleri küçük vaka serilerine dayandırılmıştır. Tanı konduğunda genellikle yayılmıştır. Kemik, beyin, karaciğer, kemikiliği en sık metastaz yaptığı bölgelerdir. Bir çalışmada, servikte sınırlı lezyonu olduğu görülen 11 hastada yüksek oranda lenf nodu metastazı tespit edilmiştir (32).

D. Serviksin Diğer Nadir Tümörleri

Yukarıda sayılan histolojik tiplerden başka sarkom, lenfoma ve melanom gibi malign tümörler servikte görülebilirler. Serviksin en önemli sarkomu embriyonal rhabdomyosarkomdur. Botryoid sarkom, üzüme benzer polipoid nodüller içerir, tanı rhabdomyoblastların saptanması ile konur (33). Leiomyosarkoma ve mix mezodermal tümörler serviksi primer olarak tutabilir ancak daha çok uterin tümörlere sekonderdir (34).

3. Serviks Kanserinin Yayılma Yolları

Serviks kanseri şu şekilde yayılabilir:

- 1- Servikal stroma, korpus, vajina ve parametriumuna direk invazyon;
- 2- Lenfatik metastaz;
- 3- Kan yolu ile metastaz;
- 4- İntra peritoneal implantasyon;

Serviks kanserlerinde lenfatik yayılım en önemli prognostik faktörlerden biridir. Serviks kanserinde lenfatik metastazdan etkilenen lenf nodları iki grup altında toplanabilir. Bunlar:

1- Primer lenf nodları: Parametrial nodlar, paraservikal veya üretral nodlar, obturator nodlar, hipogastrik nodlar, eksternal iliak nodlar, sakral nodlar.

2- Sekonder lenf nodları: İliaka komunis nodlar, inguinal nodlar, paraaortik nodlar (35).

4. PET ile Metabolik Görüntüleme

PET'in radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en önemli farkı fonksiyonel metabolik görüntüleme sağlamasıdır. Görüntüleme için uygun pozitron saçılımı yapan bir radyoizotopla işaretli, incelenecek metabolizmaya spesifik bir molekül, substrat ya da ilaçtan oluşan radyofarmasötik kullanılır. Onkolojik çalışmalarda en sık Flor-18 işaretli glukoz analogu olan Flourodeoksiglukoz (FDG) kullanılmaktadır.

FDG hücre içine endojen glukoz gibi glukoz taşıyıcı proteinler (GLUT) ile aktif transport yoluyla girer. Bu işlemde GLUT-1 başlıca rolü oynar (36). Hücre içine giren FDG sitoplazmada glukolitik yola girerek hekzokinaz enzimi ile FDG-6-fosfata fosforillenir. Ancak bu bileşik fosfoglukoz izomeraz enziminin substratı olmadığı için glukolitik yolda ilerleyemez ve FDG-6-fosfat hücre içinde birikir. FDG-6-fosfat hücre içinde glukoz-6-fosfataz ile tekrar FDG'ye dönüştürülerek hücre dışına çıkabilir ve böbreklerden glomerüler filtrasyon yoluyla atılır. Glukozdan farklı olarak tubuler reabsorbsiyona uğramaz.

Normal dokularda açlık durumunda, insüline bağımlı glukoz transport mekanizmasına sahip dokularda yağ asidi veya keton cisimleri gibi alternatif enerji yolları kullanılır. Hipoksik dokular süreklilik arzeden artmış glukoz tüketimini karşılamak için enerji kaynağı olarak anaerobik glukolizi kullanır (37). Yeterli oksijen varlığında bile hızlı replike olan kanser hücrelerinde glukoliz ana metabolik yoldur (38). Bu durum ilk kez 1930 yılında Warburg (39) tarafından gösterilmiştir. Bunun sebebi olarak genetik mutasyonlar sonucu membran glukoz transport reseptörlerinin ve glukolitik enzimlerin artmış ekspresyonu sorumlu tutulmaktadır (40). Kanser hücrelerinde glukolitik yolun ve buna bağlı olarak hücre içine glukoz transportunun artış derecesi, tümörün agresifliği ve metastaz potansiyeli ile doğru orantılıdır. FDG, bu prensiple tümör görüntüleme benzersiz bir metabolik ajan olarak kullanım alanına sahiptir. Açlık fazında intravenöz FDG uygulaması sonrasında gerçekleştirilen PET görüntüleme tümör dokularında normal dokulara göre artmış tutulum odakları saptanır. Saptanan bu odakların

malignite açısından değerlendirilmesi FDG'nin intravenöz enjeksiyonundan yaklaşık 1 saat sonra elde edilen görüntülerin görsel olarak değerlendirilmesi ve görüntülerden hesaplanan, normalize edilmiş hedef/zemin aktivite oranını yansıtan ve yarı niceliksel bir değer olan SUV_{max} ile birlikte elde edilen görüntülerin niteliğinin görsel olarak yorumlanması ile yapılır. SUV_{max} FDG'ye ait standart tutulum değerinin İngilizce karşılığı olan "Standard Uptake Value" ifadesinin kısaltılmış halidir. SUV_{max} PET veya PET/BT cihazlarının içerdiği yazılım tarafından aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$SUV_{max} = C / (ID / w)$$

Bu formülde **C**: seçilen ilgi alanında Bq/ml ya da mCi/ml cinsinden FDG konsantrasyonunu, **ID**: Bq ya da mCi cinsinden hastaya enjekte edilen toplam FDG dozunu ve **w**: hastanın kg cinsinden ağırlığını ifade etmektedir. Genelde SUV_{max} değeri 2,5'tan büyükse, kesinlik taşımamakla birlikte malignite şüphesi taşır ve biyopsi gerektirir. Çeşitli çalışmalar SUV_{max} değerinin malignite potansiyeli ve prognozu tahmin etmede bağımsız bir öngörü aracı olduğunu ve kullanıcılar arası değişkenliğinin diğer yöntemlere göre daha düşük olduğunu göstermiştir (41-43).

PET tarayıcı, BT ile birleştirilmiş, yapılan çalışmalarda alınan başarılı sonuçlardan sonra kombine PET/BT cihazları 2001 yılından itibaren ticari olarak üretilmeye başlamıştır. Böylece vücudun kafa tabanı ile uyluk proksimali arasında kalan kesimi 15-25 dakika gibi kısa süre içerisinde tek seferde ve aynı şartlar altında PET ve BT görüntüleri ayrı ayrı elde edilebilmekte ve bunların kombine edilmiş görüntüleri (füzyon görüntüleri) bilgisayar yardımıyla kolaylıkla oluşturulabilmektedir. Yapılan çalışmaların ışığında günümüzde PET/BT, birçok kanser türünün evrelemesi, yeniden evrelemesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, primeri bilinmeyen kanserlerde primer odak araştırılması, myokardial perfüzyon ve viabilite çalışmaları, nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tanı ve tedavi seçiminde non-invaziv metabolik görüntüleme yöntemi olarak geniş klinik kullanım alanı bulmuştur (44, 45)

Bu retrospektif çalışmanın amacı; tedavi öncesi noninvazif bir görüntüleme yöntemi olan PET/BT çekimi yapılan serviks kanserli hastalarda,

primer tümörün maksimum standart tutulum değeri (SUVmax) ile lokal yayılım, pelvik veya paraaortik lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Hastalar ve Özellikleri

Bu retrospektif özellikteki çalışmanın amacı, tedavi öncesi noninvazif bir görüntüleme yöntemi olan PET/BT çekimi yapılan serviks kanserli hastalarda primer tümörün SUV max değeri ile lokal yayılım, pelvik veya paraaortik lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Bu çalışmaya, Aralık 2006 – Kasım 2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesi Nükleer Tıp Anabilim dalına PET/BT değerlendirmesi için refere edilen serviks kanseri patolojik tanısı almış ancak tedavileri başlamamış 42 kadın hasta dahil edildi. 'Siemens Biograph PET/BT' cihazı ile kafa tabanından uyluk proksimal kesimine kadar olan vücut alanı görüntülenen hastalarda, primer tümör SUVmax değeri ile lokal yayılım, pelvik veya paraaortik lenf nodu ve uzak organ metastazı arasındaki ilişki incelendi.

Bu araştırma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 11 Ocak 2011 tarih ve 2011-2/5 nolu kararı ile izin alınmıştır.

2. PET/BT Görüntüleme

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların PET/BT görüntülemeleri, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Biograph6 LSO FDGPET/BT tarayıcı (Siemens, Almanya) ile gerçekleştirildi ve tüm hastalara rutin PET/BT görüntüleme protokolü uygulandı. Bu protokole göre görüntüleme öncesi son iki günde hastaların aşırı fizik egzersizden kaçınmaları ve soğuğa maruz kalmamaları önerildi. En az altı saatlik açlık sonrası tüm hastaların serum glukoz ölçümleri yapıldı ve serum glukoz düzeyi 180'nin üzerinde bulunan hastaların PET/BT görüntülemesi kan şekeri regülasyonu amacıyla ertelendi. FDG dozu 0,15 mCi/kg olacak şekilde

intravenöz yoldan enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası tüm hastalar 50-90 dakika boyunca dinlendirildi. Hastalara herhangi bir medikasyon, intravenöz ya da oral kontrast madde uygulanmadı. BT görüntüleme, 6 kesitli, çok detektörlü spiral tarayıcıda, 130 kV, 40-110 mAs (bu değer üretici firmanın kullandığı yazılım tarafından çekim yapılan hasta ve incelenen bölgeye göre otomatik olarak belirlenmektedir), pitch 6 değerlerinde gerçekleştirildi. BT görüntülemesinin hemen ardından her yatak pozisyonunda 3 dakika olmak üzere, kafa tabanından uyluk ortasına kadar olan vücut kesimini içine alan 3 boyutlu PET görüntüleme yapıldı. Elde edilen PET verileri iterativ rekonstrüksiyon yöntemi ile işlenerek atenüasyon düzeltmesi yapılmamış ve BT'ye dayalı atenüasyon düzeltmesi yapılmış PET görüntülerine dönüştürüldü.

Tüm hastaların PET/BT görüntüleri rutin değerlendirme prosedürü çerçevesinde raporlandı. Bu prosedür kapsamında, atenüasyon düzeltmesi yapılmış ve yapılmamış multiplanar PET, BT ve PET/BT füzyon kesitleri, maksimum yoğunluk izdüşümü (maximum intensity projection=MIP) PET görüntüleri, bilgisayar yazılım programı kullanılarak (e.soft Workstation, SyngoMI, Siemens) LCD monitör üzerinde incelendi. Değerlendirmede, görüntüleme öncesinde hasta dosyası ve hasta ile doğrudan görüşme yoluyla elde edilen klinik öykü, mevcut yakınmalar, konvansiyonel görüntüleme bulguları, biyopsi sonuçları ve geçirilmiş operasyon bilgileri göz önünde bulunduruldu. PET/BT'de saptanan lezyonlar öncelikle görsel olarak değerlendirildi. Lezyonların FDG tutulum yoğunluğu yarı-niceliksel SUV_{max} yöntemi ile hesaplandı.

Bu çalışma kapsamına alınan hastaların raporları ve FDG-PET/BT görüntülemeleri birlikte incelendi. FDG PET görüntülerinin yorumlanmasında fizyolojik tutulum alanları dışında geriplan aktivitesine oranla artmış FDG tutulumu (SUV değeri 2.5 ve üzeri) gösteren odaklar pozitif lezyonlar olarak değerlendirildi.

3. Yorum ve İstatistiksel Analiz

Primer tümörün SUVmax değerleri ile lokal yayılım, pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı durumu, uzak organ metastazı durumu ve patolojik tiplendirme gruplarının sensitivite, spesivite, pozitif prediktif değer (+PV), negatif prediktif değer (-PV) ve kritik SUVmax değeri hesaplandı.

Sensitivite: Doğru pozitif(DP)/DP+Yanlış negatif(YN)

Spesifisite: Doğru negatif(DN)/DN+Yanlış pozitif(YP)

+PV: DP/DP+YP

-PV: DN/DN+YN

ROC (Receiver operating characteristic) analizi MedCalc 10.2.0 istatistiksel paket programı kullanılarak yapıldı.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 13.0 istatistik paket programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Verilerin dağılım yapısına göre, sürekli değişkenler için, ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) değerler kullanılmıştır. İki grup karşılaştırmasında normal dağılıma uyan değişkenler için bağımsız örneklem t-testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler n ve yüzde değerleriyle ifade edilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde, Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi p=0.05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Serviks kanseri patolojik ve klinik tanısı almış ancak tedavisi henüz başlamamış 42 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 56.24 ± 10.56 , yaş aralığı ise 37-77 arasında idi.

FIGO evreleme sistemine göre hastaların 6'sı (6/42; %14.3) evre 1B, 6'sı (6/42; %14.3) evre 2A, 8'i (8/42; %19.0) evre 2B, 1'i (1/42; 2.4) evre 3A, 5'i (5/42; %11.9) evre 3B, 9'u (9/42; %21.4) evre 4A, 7'si (7/42; %16.7) evre 4B idi.

Patoloji sonuçlarına göre hastaların 35'i (35/42, %83.3) squamöz karsinom, 7'si (7/42; %16.7) adenokarsinom idi.

Hastaların ortalama açlık kan şekeri düzeyleri 115 ± 3.8 mg/dl olup tamamı FDG-PET/BT görüntülemesini iyi tolere etti.

Serviks kanseri tanısı almış, tedavi öncesi PET/BT görüntülemesinde lokal yayılım saptanan 19 (19/42; %45.2) hastada primer tümör ortalama SUVmax değeri 15.08 ± 5.36 idi. Lokal yayılım saptanmayan 23 (23/42; %54,8) hastada primer tümör ortalama SUV max değeri 14.22 ± 6.89 bulundu. Ancak SUVmax değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0.66$).

Pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı saptanan 26 (26/42; %61.9) hastada primer tümörün median SUVmax değeri 16.80 (3.9-23.3) idi. Pelvik paraaortik lenf nodu metastazı saptanmayan 16 (16/42; %38.1) hastada primer tümör median SUVmax değeri 11.55 (4.9-34) bulundu. SUVmax değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu izlendi ($p=0.01$).

Uzak organ metastazı saptanan 7 (7/42; %16.7) hastada primer tümör ortalama SUVmax değeri 19.50 ± 3.06 idi. Uzak organ metastazı saptanmayan 35 (35/42; %83.3) hastada primer tümörün ortalama SUVmax değeri 13.63 ± 6.22 bulundu. SUVmax değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu izlendi ($p=0.02$).

Patoloji sonucuna göre squamöz karsinom tanılı 35 (35/42; %83.3) hastada primer tümör ortalama SUVmax değeri 14.34 ± 5.48 idi. Adenokarsinom tanılı 7 (7/42; %16,7) hastada primer tümör ortalama SUVmax değeri 15.94 ± 9.45 idi. Ancak SUVmax değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0.54$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların, FDG PET/BT bulguları ile klinik evre (FIGO) ve patolojik tanı verileri tablo-3'de özetlenmiştir.

Tablo-3: FDG PET/BT bulguları ile klinik evre (FIGO) ve patolojik tanı verileri

Evre (FIGO)	Suv(max) Primer Tm	Lokal Yayılım	Pelvik veya Paraaortik Lenf Nodu Tutulumu	Uzak Organ Metastazı	Patolojik Tanı
3B	10,8	-	-	-	Adenokarsinom
4B	23,3	+	+	+	Squamöz karsinom
1B	11,8	+	+	-	Squamöz karsinom
4B	18,7	-	+	+	Squamöz karsinom
2B	4,9	-	-	-	Squamöz karsinom
2B	16,5	+	-	-	Squamöz karsinom
4B	22	-	+	+	Squamöz karsinom
4B	5	+	-	-	Squamöz karsinom
2A	5,7	+	+	-	Squamöz karsinom
3B	8,2	+	+	-	Squamöz karsinom
3A	12,8	+	+	-	Squamöz karsinom
4B	21,1	-	+	+	Squamöz karsinom
3B	3,9	-	+	-	Adenokarsinom
2B	14,2	-	+	-	Squamöz karsinom
4A	17,6	-	+	-	Squamöz karsinom
2B	10	-	+	-	Squamöz karsinom
4A	18,1	+	+	-	Squamöz karsinom
4A	22,8	-	+	-	Squamöz karsinom
4A	14,1	+	+	-	Squamöz karsinom
1B	21,6	+	+	-	Squamöz karsinom
3B	15,2	+	+	-	Squamöz karsinom
4A	14	+	+	+	Squamöz karsinom
1B	8,3	+	-	-	Squamöz karsinom
1B	6,7	-	-	-	Squamöz karsinom
2B	10,6	-	+	-	Squamöz karsinom
3A	10,4	-	-	-	Squamöz karsinom
2B	18	+	-	-	Squamöz karsinom
1B	34	-	-	-	Adenokarsinom
4A	18	+	-	-	Adenokarsinom
2A	11,6	-	-	-	Adenokarsinom
2A	12,9	-	-	-	Squamöz karsinom
4A	20,2	-	+	-	Squamöz karsinom
4B	11,7	-	-	-	Squamöz karsinom
2A	22	+	+	-	Squamöz karsinom
4A	18	-	+	+	Squamöz karsinom
1B	6,3	-	-	-	Squamöz karsinom
2A	16	+	+	-	Squamöz karsinom
2B	13,9	-	+	-	Adenokarsinom
2A	13,4	-	-	-	Squamöz karsinom
4B	19,4	+	+	+	Adenokarsinom
2B	11,5	-	-	-	Squamöz karsinom
4A	18,6	+	+	-	Squamöz karsinom

Negatif (-): lokal yayılım olmayan, pelvik veya paraaortik tutulum saptanmayan, uzak organ metastazı saptanmayan grup. **Pozitif (+):** lokal yayılımı olan, pelvik veya paraaortik tutulum saptanan, uzak organ metastazı saptanan grup. **Suv(max) Primer Tm:** primer tümörün maksimum standart tutulum değeri. **FIGO:** International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system.

Hastaların FDG PET/BT'de lokal yayılım, uzak organ metastazı durumu ve patolojik tanıları ile primer tümör SUVmax değerleri arasındaki ilişki Tablo-4'te özetlenmiştir.

Tablo-4: FDG PET/BT'de lokal yayılım, uzak organ metastazı durumu ve patolojik tanıları ile primer tümör SUVmax değerleri arasındaki ilişki

	Suv(max) Primer Tm
Lokal Yayılım (+) Olan Grup	15.08 ± 5.36
Lokal Yayılım (-) Olan Grup	14.22 ± 6.89
Uzak Organ Metastazı (+) Olan Grup	19.50 ± 3.06
Uzak Organ Metastazı (-) Olan Grup	13.63 ± 6.22
Squamöz Karsinom Tanılı Grup	14.34±5.48
Adenokarsinom Tanılı Grup	15.94 ± 9.45

Negatif (-): lokal yayılım olmayan, uzak organ metastazı saptanmayan grup. **Pozitif (+):** lokal yayılımı olan, uzak organ metastazı saptanan grup. **Suv(max) Primer Tm:** primer tümörün maksimum standart tutulum değeri.

Hastaların FDG PET/BT'de pelvik veya paraaortik lenf nodu tutulumu durumu ile primer tümör SUVmax değerleri arasındaki ilişki Tablo-5'te özetlenmiştir.

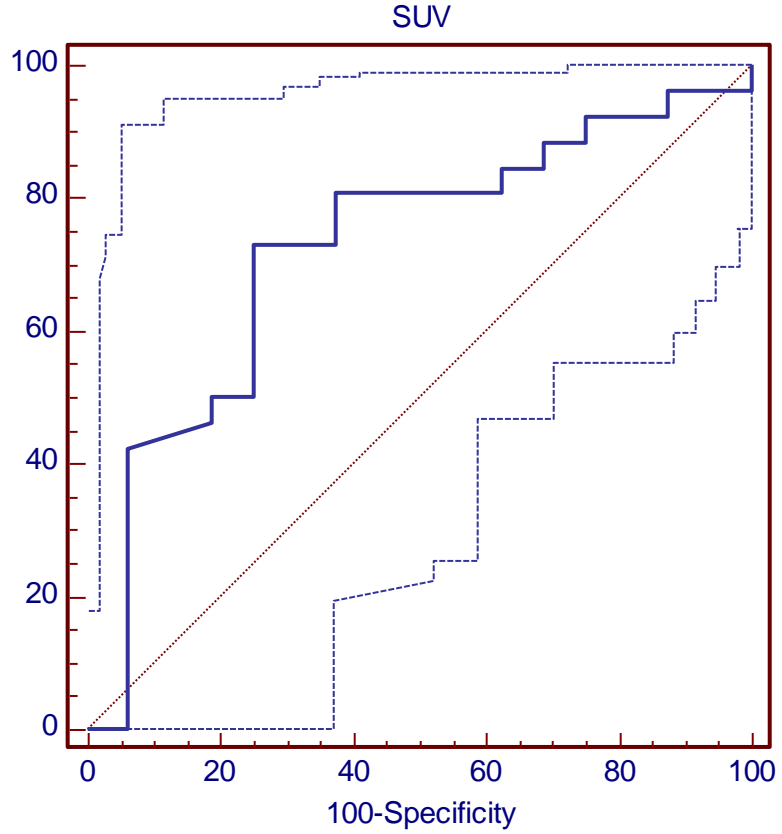
Tablo-5: FDG PET/BT'de pelvik veya paraaortik lenf nodu tutulumu durumu ile primer tümör SUVmax değerleri arasındaki ilişki

	Median Suv(max) Primer Tm
Pelvik veya Paraaortik Lenf Nodu Tutulumu (+) Olan Grup	16.80 (3.9-23.3)
Pelvik veya Paraaortik Lenf Nodu Tutulumu (-) Olan Grup	11.55 (4.9-34)

Negatif (-):pelvik veya paraaortik tutulum saptanmayan grup. **Pozitif (+):**pelvik veya paraaortik tutulum saptanan grup. **Median Suv(max) Primer Tm:** primer tümörün median maksimum standart tutulum değeri.

Primer tümörün SUVmax değerinin, lokal yayılım saptanan grup ile lokal yayılım saptanmayan grubu ayırmadaki performansı ROC analizi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0$).

Primer tümörün SUVmax değerinin, pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı saptanan grup ile lenf nodu metastazı saptanmayan grubu ayırmadaki performansı ROC analizi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu izlendi ($p=0.004$).Yapılan ROC analizinde ROC eğrisi altında kalan alan 0.724 olarak bulundu (Şekil-1). Hastaların primer tümör SUVmax değerleri incelendiğinde 13.4 kritik değerine ulaşıldı (Tablo-6).



Şekil-1: Lenf nodu metastazı ve SUV max değeri için ROC eğrisi
ROC curve
%95 CI for the ROC curve

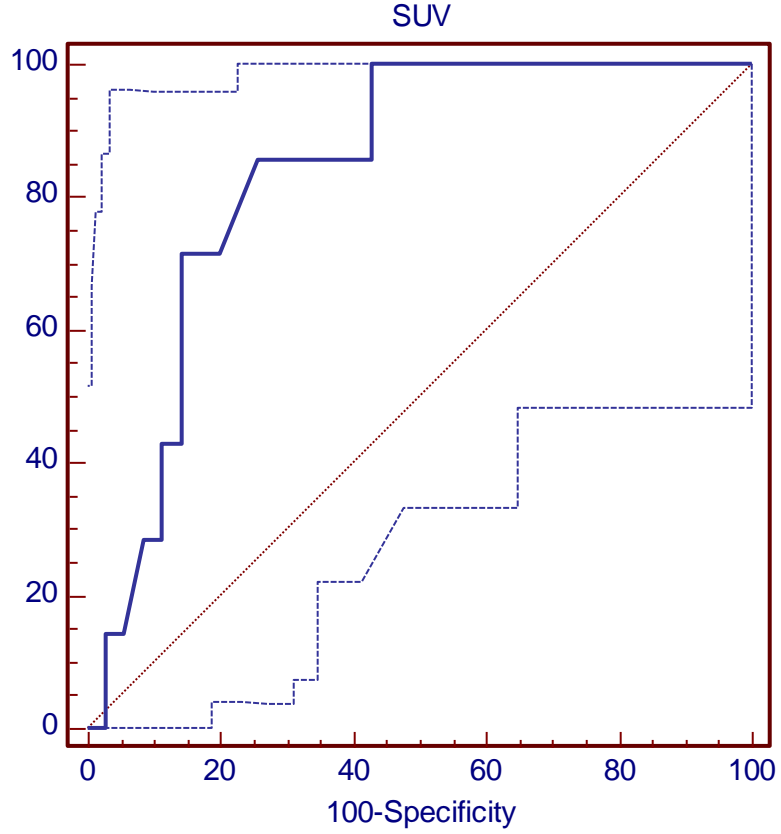
Tablo-6: SUVmax kritik değeri ve lenf nodu metastazı için ROC analizi sonuçları

Kritik SUVmax değeri	sensitivite	95%CI	spesivite	95%CI	+PV	95%CI	-PV	95%CI
>13.4	73.08	52.2- 88.4	75.00	47.6-92,6	82.6	61.2-94.9	63.2	38.4-83.6

95%CI: Yüzde 95 güvenilirlik aralığı. **+PV:** pozitif prediktif değer. **-PV:** negatif prediktif değer

Primer tümörün SUVmax değerinin, uzak organ metastazı saptanan grup ile saptanmayan grubu ayırmadaki performansı ROC analizi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu izlendi

($p < 0.001$). Yapılan ROC analizinde ROC eğrisi altında kalan alan 0.835 olarak bulundu (Şekil-2). Hastaların primer tümör SUV max değerleri incelendiğinde 17.6 kritik değerine ulaşıldı (Tablo-7).



Şekil-2: Uzak organ metastazı ve SUVmax değeri için ROC eğrisi
ROC curve
%95 CI for the ROC curve

Tablo-7: SUVmax kritik değeri ve uzak organ metastazı için ROC analizi sonuçları

Kritik SUVmax değeri	sensitivite	95%CI	spesivite	95%CI	+PV	95%CI	-PV	95%CI
>17.6	85.71	42.2- 97.6	74.29	56.7-87.5	40.0	16.4-67.7	96.3	81.0-99.4

95%CI: Yüzde 95 güvenilirlik aralığı. **+PV:** pozitif prediktif değer. **-PV:** negatif prediktif değer.

Primer tümör SUVmax değeri ile klinik tümör evresi değerlendirildiğinde pozitif yönde anlamlı korelasyon bulundu ($p=0.031$, korelasyon katsayısı $r =0.33$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Non-invaziv metabolik görüntüleme modalitesi olan FDG-PET/BT'nin serviks kanseri patolojik tanısı almış hastalarda, tedavi öncesi primer tümör SUVmax değeri ile metastaz potansiyeli arasındaki ilişkiyi araştırdığımız bu retrospektif çalışmada; primer tümör SUVmax değeri ile lokal yayılım, pelvik veya paraaortik lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ayrıca primer tümör SUVmax değeri ile klinik tümör evresi ve primer tümör SUVmax değeri ile histopatolojik tanı arasındaki ilişki de incelenmiştir.

Serviks kanseri, kadınlarda ikinci sıklıkta görülen kanserdir (1). Serviks kanserli hastalarda lenf nodu değerlendirmesi tedavi kararı ve sonuçlarını görme açısından çok önemlidir (5). Aslında pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazları FIGO klinik evrelemeyi değiştirmese de özellikle radyoterapi planlanan hastalarda tedavi seçimi için bilgi verir (6). PET/BT'de primer tümörde yüksek SUVmax değeri serviks (8), akciğer ve özefagus kanserinde artmış lenf nodu metastaz riskiyle karşımıza çıkar (46-49).

Bizim çalışmamızda serviks kanseri tanısı almış, tedavi öncesi PET/BT görüntülemesinde lokal yayılım saptanan 19 hastada primer tümör SUVmax değeri 15.08 ± 5.36 , pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı saptanan 26 hastada primer tümörün median SUVmax değeri 16.80 (3.9-34), uzak organ metastazı saptanan 7 hastada primer tümör SUVmax değeri 19.50 ± 3.06 bulundu.

FDG PET/BT'de pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı saptanan hastalarda, primer tümör SUVmax değerleri incelendiğinde; Literatürde Kidd ve ark. (8) yaptığı çalışmada serviks kanserli hastalardaki SUVmax değerinin lenf nodu tutulumunun, hastalığın tedaviden sonra tekrarlaması, pelvik rekürrens ve survey açısından belirleyici olduğunu göstermiştir. FDG PET/BT bulgularında lenf nodu metastazı olan hastaların SUVmax değerlerinin lenf nodu metastazı olmayanlara göre daha yüksek olduğunu işaret etmiştir. Nambu ve ark. (46) akciğer kanserinde primer tümör SUVmax değeri ile lenf

nodu metastazının korele olabileceğini bulmuşlardır. Grigsby ve ark. (20) lenf nodu tutulumunun serviks kanserinde değerlendirme için evrelemeden daha değerli olduğunu belirtmiştir. Biz de çalışmamızda FDG PET/BT bulgularımızda pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı olan hastaların SUVmax değerlerinin, lenf nodu metastazı olmayanlara göre daha yüksek olduğunu saptadık.

FDG PET/BT'de uzak organ metastazı saptanan hastalarda, primer tümör SUVmax değerleri incelendiğinde; Literatürde Higashi ve ark. (47) küçük hücreli dışı akciğer olgularında intratümöral invazyon ve lenf nodu metastazının FDG tutulumuna bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulguları eşliğinde yüksek SUVmax değerinin, yüksek malignite potansiyeli oluşturduğunu ortaya koymuşlardır. Grigsby ve ark. (50) herhangi bir boyutta FDG PET pozitif, pelvik veya paraaortik lenf nodunun, uzak metastazların gelişmesinin tespitinde en değerli belirteç olduğunu rapor etmiştir. Dahası Kidd ve ark. (8) primer tümör SUVmax değerinin survey açısından tümör hacmi ve lenf nodu tutulumuna göre daha prediktif olduğunu göstermiştir. Takenaka ve ark. (51) yaptığı çalışmada SUVmax değerinin kanser proliferasyonu, invazyonu, progresyonu ve küçük hücreli dışı akciğer kanserindeki metastazla yakın ilişkili olduğunu göstermiştir. Onların çalışmasında Ki-67 ve tümöral dokulardaki vasküler endotelial growth faktör varlığı SUVmax değeri ile ilişkilidir. Ki-67 tümörlerde proliferatif aktivite gösterir ve vasküler endotelial growth faktörü hafifletir. Bu durum metastaz ve tümör büyümesi için önemlidir. Biz de çalışmamızda FDG PET/BT'de uzak organ metastazı saptanan hastaların SUVmax değerlerinin, uzak organ metastazı saptanmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu saptadık.

Primer tümör SUVmax değeri ile histopatolojik tanı arasındaki ilişki incelendiğinde; Literatürde Han ve ark. (52) Primer tümör SUVmax değeri ile küçük hücreli dışı akciğer kanserinin klinik ve histolojik tipi arasında anlamlı korelasyon bulmuşlardır. Ho ve ark. (53) yüksek SUVmax değeri olan primer serviks tümörlerinde rölaf olarak artmış proliferasyon sonucu gelişen yüksek sellüler alanlar olabileceğini ortaya koymuşlardır. Kidd ve ark. (54) serviks kanserinde SUVmax değerinin histoloji ve diferansiyasyon derecesine göre

farklılık gösterdiğini bulmuşlardır. Squamöz hücreli tümörlerin nonsquamöz tümörlere göre anlamlı S_Umax değerine sahip olduğu gösterilmiştir. Nonsquamöz kanserler düşük evre eğilimli olmakla birlikte, bu tümör hacmiyle S_UVmax arasında korelasyon olmadığından dolayı squamöz hücreli kanserler için gözlenen yüksek S_UVmax değerini açıklamada yarar sağlamadığı sonucuna varmışlardır. Onlar literatürde diferansiyasyon derecesi ve kanser histolojisi ile S_UVmax değeri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma olmadığını da vurgulamışlardır. Geus ve ark. (55) yaptığı çalışmada da küçük hücreli dışı akciğer kanseri için, squamöz hücreli kanserlerin, nonsquamöz kanserlere göre daha belirgin yüksek S_UVmax değerine sahip olduğunu belirtmişlerdir. Biz çalışmamızda primer tümör S_UVmax değeri ile histopatolojik tanı arasında bir korelasyon saptamadık.

Mittra ve ark. (56) yayınladıkları rekürren serviks kanserlerinde FDG PET/BT bulgularında ortalama S_UVmax değeri 5-28 arasında değişen, metastaz görülmeyen grupta metastaz görülen grup arasında S_UVmax değerleri arasında belirgin farklılık gösterememiştir. Aslında onların çalışma grubu rekürren serviks kanserli hastalardan oluşmuş olup, daha da önemlisi bu hastalar cerrahi, brakiterapi, kemoterapi, radyoterapi gibi değişik tedaviler almıştı. Tedavi, tümör metabolizmasını değiştirerek S_UVmax değerini düşürür (57, 58). Bizim çalışma grubumuzda rekürren serviks kanserli hasta olmadığından değerlendirme yapılamamıştır.

Tümör evresi ile primer tümör S_UVmax değeri arasındaki ilişki incelendiğinde; Literatürde Kidd ve ark. (8) tümör evresiyle primer tümör S_UVmax değeri arasında ilişki bulamamışlardır. Ancak bizim çalışmamızda primer tümör S_UVmax değeri ile tümör evresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulundu.

Dual faz FDG PET görüntüleme veya geciktirilmiş FDG PET/BT görüntüleme özellikle serviks kanserli hastalardaki nodal metastazların tespitinde çok yararlı bir yaklaşımdır (59). Dual FDG –PET görüntülemede lokal yayılımı olan veya rekürren serviks kanserli hastalarda konvansiyonel PET veya MRG ve BT'ye göre daha anlamlıdır (60). Retrospektif özellikteki bizim çalışmamızda, çalışma grubumuzdaki hastaların dual faz FDG PET/BT

görüntülemeleri mevcut değildi. Mevcut PET/BT görüntülemelerinde her ne kadar primer tümörün lokal yayılımı, yüksek SUVmax değerinde daha sık olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Dolayısı ile biz çalışmamızda primer tümör SUVmax değeri ile lokal yayılım arasında bir korelasyon saptamadık.

Kidd ve ark. (8) primer tümör SUVmax değerinin histoloji, tümör evresi, hasta yaşı veya tümör hacmi gibi hastanın özel faktörleriyle ilişkisinin olmadığını fakat primer tümör SUVmax değerinin lenf nodu tutulumu, tedavi sonrası hastalığın tekrarı, pelvik rekürrens ve surveyi değerlendirmede prediktif bir biyomarker olduğunu göstermiştir. Özellikle primer tümör SUVmax değerinin serviks kanserinde teşhiste belirlenmesi; FİGO evrelemesi, tümör hacmi veya lenf nodu metastazına nazaran daha önemli belirleyici sonuçlar ortaya çıkarır. Bunun anlamı serviks kanserli hastalarda primer tümör SUVmax değerlerinin kullanıldığı FDG PET çalışmalarında hastalık teşhisinde SUVmax kullanımı prognoz, tedavi cevabı ve tüm sonuçları belirlemede önemli bir biyomarker olduğudur. Ayrıca serviks kanseri teşhisindeki primer tümör yüksek SUVmax değerinin sonraki lokal nüksleri işaret edebileceği ve tekrarlayan servikal hastalık riski artışıyla korele olduğunu göstermiştir.

Serviks kanserli hastalarda, yüksek SUVmax değeri olan hastaların düşük SUVmax değeri olan hastalara göre daha sık nodal metastazı mevcuttur. Yüksek SUVmax değeri olan serviks kanserli hastalarda, iyi hastalık kontrolünü sağlamak için, agresif veya daha fazla kişisel tedavi gerektirebilir. Yüksek SUVmax değeri olan serviks kanserli hastalar, primer tümörün yüksek metastatik potansiyeli nedeni ile sıkı takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Frazer IH. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nat Rev Immunol* 2004;4:46-54.
2. Bilir N. Serviks kanseri kontrolü çalışmaları ve HPV aşısı. Halk Sağlığı Uzmanları Derneği Teknik Raporları No: 03/2007 [http://www.hasuder.org/doc/teknikrapor\(1\).03.07HPV.doc](http://www.hasuder.org/doc/teknikrapor(1).03.07HPV.doc).
3. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
5. Gien LT, Covens A. Lymph node assessment in cervical cancer: prognostic and therapeutic implications. *J Surg Oncol* 2009;99:242-7.
6. Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, Keys HM, Larson JE, Fowler WC. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991;67:2776-85.
7. Basu S, Li G, Alavi A. PET and PET-CT imaging of gynecological malignancies: present role and future promise. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:75-96.
8. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Grisby PW. The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer* 2007;110:1738-44.
9. Dehdashti F, Siegel BA. Evaluation of breast and gynecologic cancers by positron emission tomography. *Semin Roentgenol* 2002;37: 151-68.
10. Zimny M, Siggelkow W. Positron emission tomography scanning in gynecologic and breast cancers. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15: 69-75.
11. Belhocine T, Thille A, Fridman V, et al. Contribution of whole-body FDG PET imaging in the management of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002;87:90-7.
12. Lai CH, Yen TC, Chang TC. Positron emission tomography imaging for gynecologic malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:37-41.
13. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, et al. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. *J Clin Oncol* 1999;17:41-5.
14. Lin WC, Hung YC, Yeh LS, et al. Usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect para-aortic lymph nodal metastasis in advanced cervical cancer with negative computed tomography findings. *Gynecol Oncol* 2003;89:73-6.
15. Yen TC, See LC, Lai CH, et al. Standardized uptake value in para-aortic lymph nodes is a significant prognostic factor in patients with primary advanced squamous cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 25:493-501.

16. Tsai CS, Chang TC, Lai CH, et al. Preliminary report of using FDG-PET to detect extrapelvic lesions in cervical cancer patients with enlarged pelvic lymph nodes on MRI/CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1506-12.
17. Narayan K, Hicks RJ, Jobling T, et al. A comparison of MRI and PET scanning in surgically staged locoregionally advanced cervical cancer: potential impact on treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:263-71.
18. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:183-91.
19. Choi HJ, Roh JW, Seo SS, et al. Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study. *Cancer* 2006;106:914-22.
20. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2001;19:3745-9.
21. Wright JD, Dehdashti F, Herzog TJ, et al. Preoperative lymph node staging of early-stage cervical carcinoma by [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography. *Cancer* 2005;104:2484-91.
22. Chou HH, Chang TC, Yen TC, et al. Low value of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography in primary staging of early-stage cervical cancer before radical hysterectomy. *J Clin Oncol* 2006;24:123-8.
23. Sironi S, Buda A, Picchio M, et al. Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/CT. *Radiology* 2006;238:272-9.
24. Ma SY, See LC, Lai CH, et al. Delayed (18)F-FDG PET for detection of paraaortic lymph node metastases in cervical cancer patients. *J Nucl Med* 2003;44:1775-83.
25. Miller TR, Pinkus E, Dehdashti F, Grigsby PW. Improved prognostic value of 18 F-FDG PET using a simple visual analysis of tumor characteristics in patients with cervical cancer. *J Nucl Med* 2003;44:192-7.
26. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Mutch DG. Posttherapy surveillance monitoring of cervical cancer by FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:907-13.
27. Pecorelli S et al, FIGO Annual Report, *Cancer J*. 2003;9:390-4.
28. TNM Classification of malignant tumors. L. Sobin and Ch Wittekind (eds.), UICC International Union Against Cancer, Geneva, Switzerland 2002;6:155-7.
29. Robert ME, Fu YS. Squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a review with emphasis on prognostic factors and unusual variants. *Semin Diagn Pathol*. 1990;7:173-89.
30. Shin CH, Schorge JO, Lee KR, et al. Conservative management of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol*. 2000;79:207-10.

31. Van Nagell JR jr, Donaldson ES, Word EC, et al. Small cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1979;40:2243–9.
32. Sheets EE, Berman ML, Hrontas CE, et al. Surgically treated, early stage neuroendocrine small - cell cervical carcinoma. *Ostet Gynecol* 1988;7:10–4.
33. King LA, Talledo OE, Gallup DG, et al. Computed tomography in evaluation of gynecologic malignancies: a retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:960–4.
34. Rotmensch J, Rosenshein NB, Wodruff JD. Cervical sarcoma: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1983;38:456–61.
35. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T ve ark. Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. Birinci baskı. Güneş kitabevi,1996,963–76.
36. Chung J-H, Lee WW, Park SY, et al. FDG uptake and glucose transporter type 1 expression in lymph nodes of non-small cell lung cancer. *EJSO* 2006; 32:989-1095.
37. Gillies RJ, Robey I, Gatenby RA. Causes and consequences of increased glucose metabolism of cancers. *J Nucl Med* 2008;49 Suppl 2:24-42.
38. Wu R, Racker E. Regulatory mechanisms in carbohydrate metabolism. IV. Pasteur effect and Crabtree effect in ascites tumor cells. *J Biol Chem.* 1959;234:1036-41.
39. Warburg O. *Über den Stoffwechsel der Tumoren*. London: Constable; 1930.
40. Altenberg B, Greulich KO. Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes. *Genomics* 2004;84:1014-20.
41. Nabi HA, Zubeldia JM: Clinical applications of F18-FDG in oncology. *J Nucl Med Technol* 2002; 30:3-9.
42. Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, et al: Lung cancer proliferation correlates with [F-18] fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. *Clin Cancer Res* 2000; 6:3837-44.
43. Higashi K, Ueda Y, Ayabe K, et al: FDG PET in the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma: correlation with histopathological features. *Nucl Med Commun* 2000; 21:707-14.
44. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008; 49:480-508.
45. Kostakoglu L, Agress H Jr, Goldsmith SJ. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *RadioGraphics* 2003;23:315–40.
46. Nambu A, Kato S, Sato Y, Okuwaki H, Nishikawa K, Saito A, et al. Relationship between maximum standardized uptake value (SUVmax) of lung cancer and lymph node metastasis on FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2009;23:269-75.
47. Higashi K, Ito K, Hiramatsu Y, Ishikawa T, Sakuma T, Matsunari I, et al. 18F-FDG uptake by primary tumor as a predictor of intratumoral lymphatic vessel invasion and lymph node involvement in non-small cell lung cancer: analysis of multicenter study. *J Nucl Med* 2005;46:267-73.
48. Li M, Liu N, Hu M, Shi F, Yuan S, Zhang P, et al. Relationship between primary tumor fluorodeoxyglucose uptake and nodal or distant

- metastases at presentation in T1 stage non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009;63:383-6.
49. Kato H, Nakajima M, Sohda M, Tanaka N, Inose T, Miyazaki T, et al. The clinical application of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to predict survival in patients with operable esophageal cancer. *Cancer* 2009;115:3196-203.
 50. Grigsby PW, Singh AK, Siegel BA, Dehtashti F, Rader J, Zoberi I, Lymph node control in cervical cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2004;59:706-12.
 51. Takenaka T, Yano T, Ito K, Morodomi Y, Miura N, Kawano D, et al. Biological significance of the maximum standardized uptake values on positron emission tomography in non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 2009;100:688-92.
 52. Han B, Lin S, Yu L, Wang R, Wang Y. Correlation of 18F-FDG PET activity with expressions of surviving, Ki-67 and CD34 in non-small cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 2009;30:831-7.
 53. Ho KC, Lin G, Wang JJ, Lai CH, Chang CJ, Yen TC, Correlation of apparent diffusion coefficients measured by 3 T diffusion-weighted MRI and SUV from FDG PET/CT in primary cervical tumor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:200-8.
 54. Kidd EA, Spencer CR, Huettner PC, Siegel BA, Dehtashti F, Rader JS, Grigsby PW. Cervical cancer histology and tumor differentiation affect 18F-fluorodeoxyglucose uptake. *American Cancer Society* 2009;115:3548-54.
 55. Geus-Oei LF, Krieken JH, Aliredjo RP, et al. Biological correlates of FDG uptake in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007;55:79-87.
 56. Mitra E, El-Maghraby T, Rodriguez CA, Quon A, McDougall IR, Gambhir SS, et al. Efficacy of 18F-FDG PET/CT in the evaluation of patients with recurrent cervical carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1952-9.
 57. Hallett WA, Quantification in clinical fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 2004;25:647-50.
 58. Akhurst T, Kates TJ, Mazumdar M, Yeung H, Riedel ER, Burt BM, et al. Recent chemotherapy reduces the sensitivity of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2005;23:8713-6.
 59. Yen TC, Ng KK, Ma SY, Chou HH, Tsai CS, Hsueh S, et al. Value of dual-phase 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in cervical cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3651-8.
 60. Ma SY, See LC, Lai CH, Chou HH, Tsai CS, Ng KK, et al. Delayed 18F-FDG PET for detection of paraaortic lymph node metastases in cervical cancer patients. *J Nucl Med* 2003;44:1775-83.

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamın her aőamasında daha iyiye ulaşabilmek için beni yönlendiren, yardımını, bilgisini ve sabrını esirgemeyen Sn. Prof. Dr. Feyzi TAMGAÇ'a saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Eray ALPER, Sn. Prof. Dr. Feyzi TAMGAÇ, Sn. Prof. Dr. Ali Tayyar AKPINAR ve Sn. Yard. Doç. Dr. Feyza ŐEN'e emeklerinden dolayı saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince beraber çalıőmaktan kıvanç duyduğum tüm araştırma görevlisi, hemőire, teknisyen arkadaşlarıma ve diğer tüm nükleer tıp personeline teşekkür ederim.

Her koşulda desteklerini hissettiğim anneme, babama, canım kardeşime, eşine ve sevgili eşimin annesine teşekkür ederim. Her zaman yanımda duran hayat arkadaşım Serdar Alp'e ve en değerli varlığım, oğlum Görkem'ime hayatıma kattıkları anlamdan dolayı çok teşekkür ediyorum.

ÖZGEÇMİŞ

15 Mart 1975'de Aydın'da doğdum. Bozdoğan İlkokulu'nda ve Bozdoğan Lisesi'nde eğitim aldım. 1992 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. 1998 yılında tıp doktoru ünvanı ile mezun oldum. 1999-2005 yılları arasında Erzurum Verem Savaş Dispanseri'nde görev yaptım. 30 Ocak 2006 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Türkiye Nükleer Tıp Derneği üyesiyim. Evliyim, bir oğlum var.