

Serviks Kanserli Hastalarda PET/BT Tetkikinde Primer Tümörün FDG Tutulum Derecesi ile Lenf Nodu Metastazı Arasındaki İlişki

Gamze Uğurluer¹, Banu Atalar², Hayriye Aslı Saran İkizler³, Nihat Sözer³, Mustafa Kibar⁴, Meltem Serin¹, Enis Özyar²

¹Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Acıbadem Adana Hastanesi, Adana, Türkiye

²Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Acıbadem Maslak Hastanesi, İstanbul, Türkiye

³Acıbadem Bursa Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Bursa, Türkiye

⁴Acıbadem Adana Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği; Çukurova Üniversitesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Gamze Uğurluer, Yrd. Doç. Dr.
Banu Atalar, Doç. Dr.
Hayriye Aslı Saran İkizler, Uzm. Dr.
Nihat Sözer, Uzm. Dr.
Mustafa Kibar, Prof. Dr.
Meltem Serin, Prof. Dr.
Enis Özyar, Prof. Dr.

İletişim:

Yrd. Doç. Dr. Gamze Uğurluer
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Acıbadem Adana Hastanesi, Adana, Türkiye
Tel: +90 322 455 45 65
E-Posta: gamze.ugurluer@acibadem.edu.tr

Gönderilme Tarihi : 23 Mart 2016
Revizyon Tarihi : 19 Nisan 2016
Kabul Tarihi : 19 Nisan 2016

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, serviks kanserli hastalarda Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) tetkikinde primer tümörün FDG tutulum derecesi ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişkinin saptanması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Tedavi öncesi evreleme amacıyla PET/BT tetkiki yapılan 103 hasta çalışmaya dahil edildi. Primer tümörün maksimum standart uptake (SUVmaks) değeri, PET/BT tetkikinde ölçülen maksimum tümör çapı, pelvik ve paraaortik lenf nodlarında FDG tutulumu olup olmadığı ve FDG tutulumu olan lenf nodlarında SUVmaks değerleri her hasta için kaydedildi. SUVmaks değerlerinin lenf nodu metastazı ile ilişkisi araştırıldı. İstatistiksel analiz SPSS programı ile yapıldı.

Bulgular: Ortanca yaş 56 idi (31-91 arası). SUVmaks ortalama değerleri primer tümör için $14,3 \pm 6,3$ (3,9-34,2 arası) ve lenf nodları için $8,6 \pm 3,9$ (2,8-19,3 arası) idi. Lenf nodu tutulumu olan ve olmayan hastalarda SUVmaks ortalama değerleri sırasıyla 15,9 (4,1-34,2 arası) ve 11,9 (3,9-25,5 arası) idi ($p < 0,05$). Medyan SUVmaks değerine (13,9) göre düşük ve yüksek olarak sınıflandırılan gruplarda ortalama değerler sırasıyla 9,3 (3,9-13,4 arası) ve 18,9 (13,9-34,2 arası) idi. Düşük SUVmaks grubunda hastaların %46'sında, yüksek SUVmaks grubunda %70'inde lenf nodu tutulumu vardı ($p < 0,05$). Tümör çapı ≤ 4 cm ve > 4 cm olan hastalarda SUVmaks ortalama değerleri 13,1 (5,5-25,5 arası) ve 17,1 (7,7-34,2 arası) idi. Tümör çapı ≤ 4 cm olan hastaların %42'sinde ve > 4 cm olan hastaların %66'sında lenf nodu tutulumu vardı. SUVmaks değerleri ve lenf nodu FDG tutulumu açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Sonuç: Serviks kanserli hastalarda primer tümörde yüksek SUVmaks değerleri lenf nodu metastazı açısından yüksek riski gösterebilir ve hastaların prognozunu ve tedavi yaklaşımının seçilmesini etkileyebilir.

Anahtar sözcükler: serviks kanseri, PET/BT, SUVmaks, lenf nodu metastazı

CORRELATION BETWEEN PET/CT PRIMARY TUMOR FDG UPTAKE LEVELS AND LYMPH NODE METASTASES IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to determine the correlation between Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) primary tumor FDG uptake levels and lymph node metastases in cervical cancer patients.

Materials and methods: One hundred and three (103) cervical cancer patients who had pretreatment staging PET/CT were included in the study. Primary tumor maximum standard uptake value (SUVmax) levels, maximum tumor diameter measured on PET/CT, FDG-avid pelvic and paraaortic lymph nodes and SUVmax values for FDG-avid lymph nodes were recorded for every patient. Correlation between SUVmax levels and lymph node metastases were evaluated. Statistical analysis was done using SPSS.

Results: Median age was 56 years (range 31-91 years). Mean SUVmax levels for primary tumor and for lymph nodes were $14,3 \pm 6,3$ (range; 3,9-34,2) and $8,6 \pm 3,9$ (range; 2,8-19,3), respectively. SUVmax levels for the patients with FDG-avid lymph nodes and non FDG-avid patients were 15,9 (range; 4,1-34,2) and 11,9 (range; 3,9-25,5) ($p < 0,05$). Mean levels for the low and the high SUVmax groups (according to the median SUVmax level, 13,9) were 9,3 (range; 3,9-13,4) and 18,9 (range; 13,9-34,2). There were lymph node metastases in 46% of patients in the low SUVmax group and in 70% of patients in the high SUVmax groups ($p < 0,05$). The mean SUVmax levels in patients with tumor's diameter ≤ 4 cm and > 4 cm were 13,1 (range; 5,5-25,5) and 17,1 (range; 7,7-34,2), respectively. In 42% of patients with tumor diameter ≤ 4 cm and 66% of patients with tumor diameter > 4 cm there were lymph node metastases. Two groups were statistically different according to the SUVmax levels and lymph node metastases ($p < 0,05$).

Conclusion: SUVmax levels in cervical cancer patients might be correlated to elevated risk of developing lymph node metastases and might change the prognosis of patients and the treatment approach.

Key words: cervical cancer, PET/CT, SUVmax, lymph node metastases

Serviks kanseri dünyadaki önemli halk sağlığı sorunlarından biridir ve tüm dünyada kadınlarda en sık dördüncü sırada görülen kanserdir, %85'i gelişmekte olan ülkelerde görülür ve bu ülkelerde serviks kanseri kadınlarda kanserden ölümlerin en önemli nedenidir (1-3). Serviks kanseri gelişiminde HPV (human papilloma virüs) enfeksiyonları önemli rol oynar, diğer epidemiyolojik risk faktörleri arasında sigara içme, parite, oral kontraseptif kullanımı, cinsel ilişkiye erken yaşta başlama, çok eşlilik, cinsel yolla bulaşan hastalıklar sayılabilir (4-5). En sık skuamöz hücreli karsinom görülür (%80), ikinci sırada ise endoserviksten kaynaklanan adenokanserler yer alır (5). Serviks kanserlerinde genç yaş, ileri FIGO (Federation of Gynecology and Obstetrics) evresi, büyük tümör çapı veya hacmi, bilgisayarlı tomografide veya lenfanjiyogramda lenf nodu varlığı ve tedavide brakiterapi uygulanmaması kötü prognostik faktörlerdir (6). Lenf nodu tutulumu serviks kanserli hastalarda prognozu belirleyen önemli faktörlerden biridir (7,8). Lenf nodu metastazı FIGO evrelemede yer almasa da, hastaların tedavi planlamasında önemlidir ve tanı anında genellikle lenf nodlarının durumu değerlendirilir (9,10). Lenf nodlarının değerlendirilmesinde lenf nodu örnekleme, lenfanjiyografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme gibi yöntemler kullanılabilir (11). Pozitron emisyon tomografisi (PET) pozitron yayan izotopların kullanıldığı invaziv olmayan bir görüntüleme tekniğidir, klinikte kullanımı özellikle onkolojide olmak üzere son yıllarda giderek artmaktadır (12). En yaygın kullanılan radyofarmasötik olan 18-Fluor ile işaretli FDG (18F-FDG), bir glikoz analogudur ve dokuda FDG tutulumu glikoz kullanımı ile orantılı olup, glikoz gibi hücre içine alınmakta ancak metabolize olmamaktadır (13). Maksimum standart uptake değeri (SUVmaks) 18F-FDG'nin lezyon tarafından tutulumunun semikantitatif bir göstergesidir ve değeri tümör hücrelerinin artmış proliferasyonu ile ilişkilidir (14). Serviks kanserinde PET/BT'de saptanan lenf nodu tutulumunun tedavi sonuçlarında geleneksel prognostik faktörlerden daha prediktif olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (15). Tanı anında primer tümörde SUVmaks değerlerinin yüksek olması, artmış lenf nodu metastazı, tedavi sonrası persistan hastalık, pelvik rekürens ve daha kötü sağkalım ile ilişkilidir (16). Bu çalışmada serviks kanserli hastalarda tedavi öncesi evreleme amaçlı yapılan PET/BT tetkikinde saptanan maksimum SUV değerleri ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişkinin saptanması amaçlandı.

Gereç ve yöntem

Hastanelerimizde Eylül 2009-Aralık 2015 tarihleri arasında radyoterapi uygulanan ve tedavi öncesi klinik evreleme amaçlı PET/BT tetkiki yapılan toplam 103 serviks kanserli

hasta çalışmaya dahil edildi. Serviks kanseri tanısı tüm hastalarda histopatolojik olarak konmuştu. Total abdominal histerektomi ve lenf nodu diseksiyonu veya evreleme amaçlı lenf nodu örnekleme yapılan ve uzak metastazı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma retrospektif olarak yapıldı ve yerel etik kuruldan gerekli izin alındı. Arşiv dosyalarına ulaşmak için hastane yönetimlerinden izin alındı. Tüm hastalardan PET/BT tetkiki ve radyoterapi için yazılı onam alındı.

PET/BT tetkiki için en az 4 saatlik açlığı takiben, kan şekeri değeri 200 mg/dl altında olan hastalara intravenöz yoldan 0.15 mCi/kg 18F-FDG bileşimi verildikten sonra sakin bir ortamda hastanın konuşma ve çiğneme yapmadan istirahat etmesi sağlandı ve ortalama 60 dakika sonra PET kamerada (Siemens Biograph TruePoint 2008A), kafa tabanından yukarıya kadar, tüm vücut görüntüleri her bir yatak üç dakika olacak şekilde sekiz yatak pozisyonunda, emisyon ve transmisyon görüntüleme yapıldı. Rekonstrüksiyon yöntemi uygulanarak çekim kapsamına giren bölgelerin aksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde 0,5 cm kalınlıkta ardışık kesitleri oluşturuldu. Yanı sıra MIP (Maximum Intensity Projection) görüntüleri değerlendirildi. Çekim için 50 ml oral kontrast madde kullanıldı. SUVmaks lezyon içindeki maksimum aktivite yoğunluğunun kilo başına enjekte edilen FDG dozuna oranı olarak hesaplandı.

Hastaların klinik evrelemede FIGO (Federation of Gynecology and Obstetrics) kullanıldı.

Hastalara evreleme tetkikleri tamamlandıktan sonra eksternal radyoterapi (45-50,4 Gy) ve eşzamanlı kemoterapi (haftalık cisplatin 40 mg/m²) ve ardından konformal brakiterapi (4 fraksiyonda, 7 Gy'lik fraksiyon dozlarıyla) uygulandı. Primer tümörün SUVmaks değeri, PET/BT tetkikinde ölçülen maksimum tümör çapı, pelvik ve paraaortik lenf nodlarında FDG tutulumu olup olmadığı ve FDG tutulumu olan lenf nodlarında SUVmaks değerleri her hasta için kaydedildi.

Tanımlayıcı analizler ile sayısal veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. SUVmaks değerleri ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki Mann-Whitney U testi ile yapıldı. p değeri 0,05 ve/veya 0,05'in altındaysa istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler için SPSS 20,0 (IBM, Armonk, NY) programı kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya 103 hasta dahil edildi. Ortanca yaş 56 idi ve 31 yaş ve 91 yaş arasında değişmekteydi. SUVmaks ortalama değerleri primer tümör için 14,3±6,3 (3,9-34,2

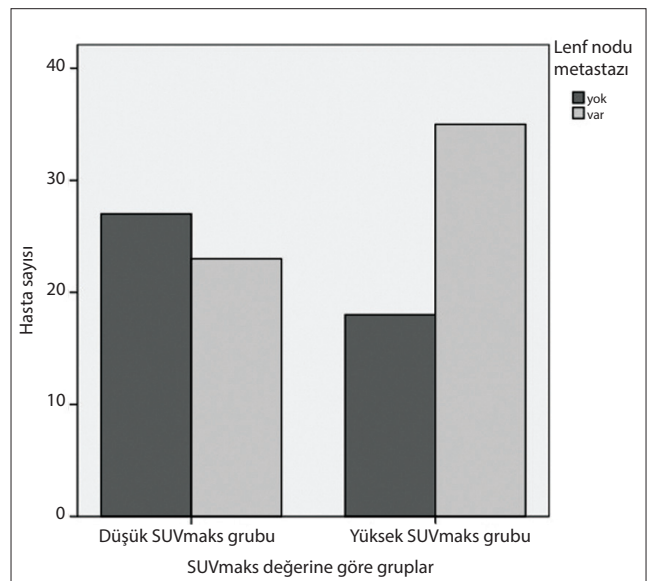
arası) ve lenf nodları için $8,6\pm 3,9$ (2,8-19,3 arası) idi. PET/BT raporlarında tümör çapı ortalama $48,8\pm 14,8$ mm (12-85 mm arası) olarak bildirilmişti. PET/BT tetkikinde 58 hastada (%56,3) pelvik lenf nodlarında ve 29 hastada (%28,2) paraaortik lenf nodlarında metastaz düşündüren FDG tutulumu vardı. Altmış hastada (%58,3) ise pelvik ve/veya paraaortik lenf nodlarında metastaz düşündüren FDG tutulumu vardı. FIGO evresi IB2 ve IIIB arasında ve hastaların çoğunda (%94,2) histopatolojik tanı skuamöz hücreli karsinom idi. Hasta özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Hasta özellikleri (103 hasta)

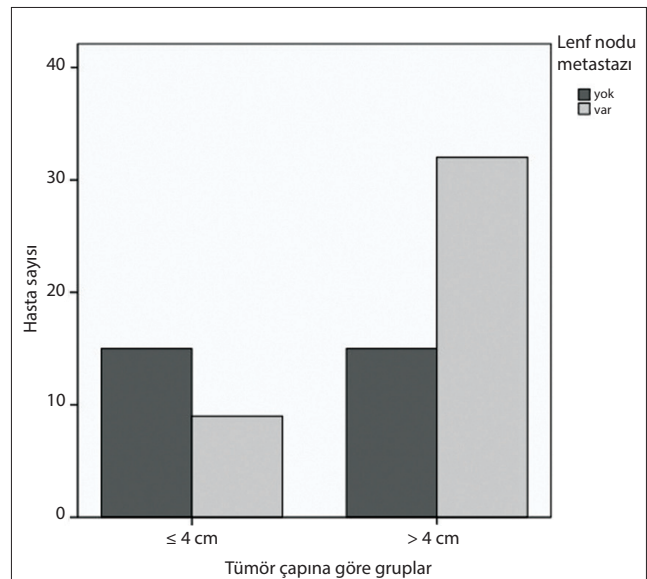
Özellik	Sayı	Yüzde (%)
Yaş	Ortanca yaş 56 (31-91 arası)	
Primer tümör SUVmaks değerleri	$14,3\pm 6,3$ (3,9-34,2 arası)	
Lenf nodu SUVmaks değerleri	$8,6\pm 3,9$ (2,8-19,3 arası)	
PET/BT tümör çapı	$48,8\pm 14,8$ mm (12-85 mm arası)	
PET/BT lenf nodu tutulumu		
Pozitif	60	58,3
Negatif	43	41,7
PET/BT pelvik lenf nodu tutulumu		
Pozitif	58	56,3
Negatif	45	43,7
PET/BT paraaortik lenf nodu tutulumu		
Pozitif	29	28,2
Negatif	74	71,8
Histopatolojik tanı		
Skuamöz hücreli karsinom	97	94,2
Adenokarsinom	6	5,8

Lenf nodlarında metastaz düşündüren FDG tutulumu olan hastalarda primer tümör SUVmaks ortalama ve ortanca değerleri sırasıyla 15,9 ve 15,3 (4,1-34,2 arası) ve lenf nodlarında tutulum olmayan hastalarda primer tümör SUVmaks ortalama ve ortanca değerleri sırasıyla 11,9 ve 10,0 (3,9-25,5 arası) idi. İki grup SUVmaks değerlerine göre karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$)

Hastalar primer tümörün medyan SUVmaks değerine (13,9) göre düşük ve yüksek SUVmaks değerli iki gruba ayrıldı. SUVmaks değeri 13,9'un altında olan grupta 50, eşit ve üstünde olan grupta 53 hasta vardı. Düşük SUVmaks grubunda primer tümör SUVmaks ortalama değeri 9,3 (3,9-13,4 arası) ve yüksek SUVmaks grubunda primer



Şekil 1. SUVmaks değerine göre gruplar ve lenf nodu metastazı arasındaki ilişki



Şekil 2. Tümör çapına göre gruplar ve lenf nodu metastazı arasındaki ilişki

tümör SUVmaks ortalama değeri 18,9 (13,9-34,2 arası) idi. Düşük SUVmaks grubunda 23 hastada (%46), yüksek SUVmaks grubunda 37 hastada (%70) lenf nodlarında metastaz düşündüren FDG tutulumu vardı (Şekil 1). Lenf nodu FDG tutulumu açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Hastalar PET/BT tetkikinde ölçülen primer tümör çapına göre ≤ 4 cm ve > 4 cm olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Tümör çapı 4 cm ve altında olan grupta primer tümör SUVmaks ortalama değeri 13,1 (5,5-25,5 arası) ve tümör çapı 4 cm'nin üzerinde olan grupta primer tümör SUVmaks ortalama değeri 17,1 (7,7-34,2 arası) idi. Tümör çapı 4 cm

ve altında olan grupta hastaların %42'sinde ve 4 cm'nin üzerinde olan grupta hastaların %66'sında lenf nodlarında metastaz düşündürülen FDG tutulumu vardı (Şekil 2). Primer tümör SUVmaks değerleri ve lenf nodu FDG tutulumu açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Tartışma

Serviks kanserli hastalarda lenf nodu metastazının kötü prognostik faktör olduğu bilinmektedir (7,8,15). Lenf nodu tutulumu FIGO evrelemede yer almasa da, lenf nodu metastazı olan hastalarda sağkalım daha düşüktür, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı olan hastalarda tüm evrelerde 5 yıllık sağkalım %20-60 arasındadır (17). Bu nedenle hastalığın prognozunu belirlemede ve tedavi seçiminde lenf nodlarının değerlendirilmesi önemlidir. PET/BT invaziv olmayan bir yöntem olarak lenf nodlarının değerlendirilmesinde avantaj sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda metastatik lenf nodunun tespit edilmesinde bilgisayarlı tomografinin duyarlılığı %44, özgüllüğü %93, doğruluğu %70-80 olarak bulunurken, PET/BT'nin lenf nodu evrelemede bilgisayarlı tomografiden daha üstün olduğu bulunmuştur (duyarlılık %89, özgüllük %95, doğruluk %93) (18-20). Tanı anında primer tümörde yüksek SUVmaks değerlerinin, artmış lenf nodu metastazı, tedavi sonrası persistan hastalık, pelvik rekürens ve daha kötü sağkalım ile ilişkisi ve tedavi cevabını ve prognozu belirlemede duyarlı bir biomarker olduğu gösterilmiştir (16). Çalışmamızda, primer tümörde SUVmaks değerlerinin yüksek olması lenf nodu tutulumu ile ilişkili bulunmuştur.

Lee ve ark. erken evre serviks kanseri tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada, radikal histerektomi ve sonrasında adjuvan tedavi alan hastalarda primer tümörde FDG tutulumunun yüksek olmasının daha düşük hastaliksız sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (21). Ayrıca SUVmaks değerinin, 4 cm'den büyük tümörlerde, lenfovasküler boşluk invazyonu olanlarda ve invazyon derinliği 1 cm'den fazla olan tümörlerde arttığı bulunmuştur, bu FDG tutulumunun sadece tümör yükü ve evreyi değil aynı zamanda tümörün bazı intrinsik biyolojik özelliklerini gösterdiğini düşündürmektedir (21). Benzer şekilde Chun ve ark.'nın 63 erken evre (FIGO IB to IIA) hasta ile yaptıkları değerlendirmede, cerrahi öncesi evreleme PET/BT tetkikinde ölçülen metabolik tümör volümünün lenf nodu metastazı, parametrium invazyonu, evre ve SUVmaks değeri ile ilişkili olduğu ve hastaliksız sağkalımı belirleyen bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (22). Bizim çalışmamızda da tümör çapı 4 cm ve üzerinde olan hastalarda SUVmaks değerleri istatistiksel

anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda tümör çapı arttıkça SUVmaks değerlerinin ve lenf nodu tutulumunun arttığı görülmüştür. Tedavi öncesi glikolitik volüm ve metabolik aktivitenin önemli prognostik bilgi vermesinin yanında tedavi sonrası PET/BT tetkikinde tümörün metabolik cevabının da hastalığın gidişatı açısından prediktif olduğu gösterilmiştir (23).

Serviks kanserinde tedavi seçimi hastalığın evresine bağlıdır. Lokal ileri evreli serviks kanseri (evre IB2-IVA) tanılı hastaların pek çoğu definitif kemoradyoterapi ile tedavi edilmektedir, bu nedenle hastalığın yayılımını, özellikle lenf nodu tutulumunu bilmek gereklidir. Eksternal radyoterapi alanları; tümörü, parametriumları, uterosakral ligamanları, yeterli vajen alanını, presakral lenf nodlarını ve riskli lenf nodu bölgelerini kapsmalıdır, lenf nodu negatif olan hastalarda eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarını tedavi alanına dahil etmek yeterli olurken, lenf nodu metastazı riski yüksek olan hastalarda *common* iliak lenf nodları da kapsanmalı, metastazın gösterilebildiği hastalarda ise genişletilmiş pelvik alan veya paraaortik alan tedavi edilmelidir, tutulu lenf nodları için ek doz verilebilir (3). Radyoterapide amaç tümöre yüksek doz verirken risk altındaki organları korumaktır. Tomografi ile yapılan planlamalarda sadece anatomik bilgi kullanılmaktadır, PET/BT ise anatomik ve fonksiyonel görüntülemeyi birleştirerek hedef hacimlerin daha doğru tanımlanmasına olanak sağlamaktadır (24). Eliğin ve ark. tedavi öncesi ve sonrası PET/BT tetkikleri ile kemik iliğinin radyoterapiye cevabını ve bu bulguların hematolojik toksisite ile ilişkisini metabolik hacim histogramları ve SUV haritaları ile göstermişlerdir (25). Literatürde evreleme amaçlı yapılan PET/BT tetkikinin tedavi alanlarına ve kararlarına etkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Fleming ve ark. PET/BT'nin hastaların yaklaşık üçte birinde (%32) tedavi yaklaşımını ve/veya radyoterapi alanını değiştirdiğini ve ayrıca PET/BT ile belirlenen lenf nodu durumunun prognostik bir faktör olduğunu göstermişlerdir (26). Hastaların çoğunda radyoterapi alanları paraaortik lenf nodlarını da alacak şekilde genişletilmiş veya modifiye edilmiş ve bazı hastalarda pelvik metastatik lenf nodlarına ek doz verilmiştir (26). Sandvik ve ark. PET/BT'nin metastatik hastalığı göstermede yararlı olduğunu ve evre IIB ve üstü olan hastaların %14'ünde tedaviyi değiştirdiğini bildirmişlerdir (27). Benzer şekilde, Yıldırım ve ark.'nın çalışmasında da evre IIB ve üstü hastaların %25'inde PET/BT tetkikinin tedavi yaklaşımını değiştirdiği görülmüştür (28). Bizim hastalarımızda da PET/BT tetkikinde lenf nodu metastazı görüldüğünde radyoterapi alanlarına paraaortik bölge de dahil edilmiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Retrospektif olarak yapılmış olması bunlardan biridir. Ayrıca SUVmaks değerlerinin tedavi sonuçlarına, lokal kontrole ve sağkalıma etkisi araştırılmamıştır. Lenf nodu metastazının histolojik olarak konfirme edilmemiş olması bir başka kısıtlılık olabilir, ancak serviks kanseri radyoterapisinde planlama hastalığın görüntüleme tetkiklerindeki yayılımına göre yapılmaktadır.

PET/BT'de lenf nodu tutulumu olan hastalarda cerrahi lenf nodu diseksiyonunun rolü olabilir ancak bu araştırılmalıdır.

Sonuç olarak, serviks kanserli hastalarda primer tümörde yüksek SUVmaks değerleri lenf nodu metastazı açısından yüksek riski gösterebilir ve hastaların prognozunu ve tedavi yaklaşımının seçilmesini etkileyebilir.

Kaynaklar

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011; 61: 69-90.
- Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 2137-50.
- National Comprehensive Cancer Network. Cervical Cancer. (Version 1.2016). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf. Erişim tarihi 4 Mart 2016.
- Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102: 1478-88.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*, 2007; 120: 885-91.
- Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Pelvic lymph node F-18 fluorodeoxyglucose uptake as a prognostic biomarker in newly diagnosed patients with locally advanced cervical cancer. *Cancer*, 2010; 116: 1469-75.
- Tinga DJ, Timmer PR, Bouma J, Aalders JG. Prognostic significance of single versus multiple lymph node metastases in cervical carcinoma stage IB. *Gynecol Oncol*, 1990; 39: 175-80.
- Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, Keys HM, Larson JE, Fowler WC. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multivariate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer*, 1991; 67: 2776-85.
- Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009; 105: 107-8.
- Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutch DG, Powell MA, ve ark. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 2108-13.
- Scheidler J, Hricak H, Yu KK, Subak L, Segal MR. Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A meta-analysis. *JAMA*, 1997; 278: 1096-101.
- Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med*. 2006; 354: 496-507.
- Cox BL, Mackie TR, Eliceiri KW. The sweet spot: FDG and other 2-carbon glucose analogs for multi-modal metabolic imaging of tumor metabolism. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 5: 1-13.
- Higashi K, Clavo AC, Wahl RL. Does FDG uptake measure proliferative activity of human cancer cells? in vitro comparison with DNA flow cytometry and tritiated thymidine uptake. *J Nucl Med*, 1993; 34: 414-19.
- 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: 3745-49.
- Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby 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.
- Parker K, Gallop-Evans E, Hanna L, Adams M. Five years' experience treating locally advanced cervical cancer with concurrent chemoradiotherapy and high-dose-rate brachytherapy: results from a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74: 140-46.
- Yeh LS, Hung YC, Shen YY, Kao CH, Lin CC, Lee CC. Detecting para-aortic lymph nodal metastasis by positron emission tomography of 18F-fluorodeoxyglucose in advanced cervical cancer with negative magnetic resonance imaging findings. *Oncol Rep*, 2002; 9: 1289-92.
- Sun SS, Chen TC, Yen RF, Shen YY, Changlai SP, Kao A. Value of whole body 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of recurrent cervical cancer. *Anticancer Res*, 2001; 21: 2957-61.
- Alan Selçuk N, Selçuk H, Halaç M, Türkmen C, Sönmezoğlu K. Jinekolojik kanserlerde pozitron emisyon tomografisi uygulamaları. *Türk Onkoloji Dergisi*, 2012; 27: 150-62.
- Lee YY, Choi CH, Kim CJ, Kang H, Kim TJ, Lee JW, ve ark. The prognostic significance of the SUVmax (maximum standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose) of the cervical tumor in PET imaging for early cervical cancer: preliminary results. *Gynecol Oncol*, 2009; 115: 65-8.
- Chung HH, Kim JW, Han KH, Eo JS, Kang KW, Park NH, ve ark. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by FDG-PET/CT in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2011; 120: 270-4.
- Herrera FG, Breuneval T, Prior JO, Bourhis J, Ozsahin M. [(18)F]FDG-PET/CT metabolic parameters as useful prognostic factors in cervical cancer patients treated with chemo-radiotherapy. *Radiat Oncol*, 2016; 16: 11:43.
- Delikgoz Soykut E, Ozsahin EM, Yukselen Guney Y, Aytac Arslan S, Derinalp Or O, Altundag MB, ve ark. The use of PET/CT in radiotherapy planning: contribution of deformable registration. *Front Oncol*. 2013;12;3:33.
- Elicin O, Callaway S, Prior JO, Bourhis J, Ozsahin M, Herrera FG. [(18)F]FDG-PET standard uptake value as a metabolic predictor of bone marrow response to radiation: impact on acute and late hematological toxicity in cervical cancer patients treated with chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014; 90: 1099-107.
- Fleming S, Cooper RA, Swift SE, Thygesen HH, Chowdhury FU, Scarsbrook AF, ve ark. Clin Radiol. Clinical impact of FDG PET-CT on the management of patients with locally advanced cervical carcinoma. 2014; 69: 1235-43.
- Sandvik RM, Jensen PT, Hendel HW, Palle C. Positron emission tomography-computed tomography has a clinical impact for patients with cervical cancer. *Dan Med Bull*, 2011; 58: A4240.
- Yildirim Y, Sehirali S, Avci ME, Yilmaz C, Ertopcu K, Tinar S, ve ark. Integrated PET/CT for the evaluation of para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer patients with negative conventional CT findings. *Gynecol Oncol*, 2008; 108: 154-9.