



**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET NOVI SAD
KLINIČKA MEDICINA**

GORAN MALENKOVIĆ

**ZNAČAJ HIBRIDNOG DIJAGNOSTIČKOG
IMIDŽINGA U PREOPERATIVNOJ EVALUACIJI
KARCINOMA GRLIĆA MATERICE**

Doktorska disertacija

**Mentori: Prof. Dr Miloš A. Lučić
Doc. Dr Aljoša Mandić**

Novi Sad, 2015. godine

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., master, dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Goran Malenković
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof dr Miloš A. Lučić, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu Doc.dr Aljoša Mandić, docent, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Značaj hibridnog dijagnostičkog imidžinga u preoperativnoj evaluaciji karcinoma grlića materice
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srpski / engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	AP Vojvodina
Godina: GO	2015.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad

Fizički opis rada: FO	9 poglavlja, 135 stranica, 19 grafikona, 12 slika, 1 shema, 71 tabela, 222 literaturnih navoda, 3 priloga
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Onkologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Neoplazme grlića materice; Pozitronska emisiona tomografija; Kompjuterizovana tomografija; Stadijum neoplazmi; Karcinom; Preoperativni period
UDK	618.146-006.6-089.163]-073
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Novom Sadu
Važna napomena: VN	Nema
Izvod: IZ	<p>Uprkos postojanju dijagnostičkih procedura za ranu dijagnostiku, sprovođenju preventivnog skrining programa, te dugom preinvazivnom periodu u kojem je moguće izvršiti detekciju, karcinom grlića materice i dalje predstavlja jedan od vodećih zdravstvenih problema, imajući u vidu činjenicu da je uzrok obolevanja i umiranja velikog broja žena širom sveta. Oko 85% karcinoma grlića materice dijagnostikuje se u zemljama u razvoju, čineći čak 15% svih malignih tumora kod žena, dok u razvijenim zemljama ovaj procenat iznosi 3,6% novootkrivenih karcinoma.</p> <p>Prema podacima Registra za rak Vojvodine, u AP Vojvodini u 2011. godini, od ukupnog broja novoregistrovanih malignih bolesti kod žena, karcinom grlića materice se nalazio na četvrtom mestu, sa procentualnim učešćem od 6,66%, dok je najveći broj novoobolelih slučajeva u starosnoj grupi 45–49 godina, pokazujući trend pomeranja prema mlađim starosnim grupama.</p> <p>Primena novih, savremenih dijagnostičkih metoda u inicijalnom zbrinjavanju obolelih od karcinoma grlića materice može doprineti pravilnijem tretmanu bolesti, utičući na tok bolesti, ishod i preživljavanje. PET/CT je hibridna imidžing metoda koja poslednjih godina zauzima značajno mesto u određivanju stadijuma malignih bolesti i dijagnostikovanju recidiva, a kojom se stiče uvid u metaboličko/funkcionalni status ispitivanih tkiva i organa, superponiran na morfoanatomsku CT sliku.</p> <p>Kako je za cilj istraživanja postavljeno utvrđivanje značaja PET/CT pregleda u preoperativnoj</p>

	<p>evaluaciji karcinoma grlića materice, ispitanice koje su ispunjavale kriterijume za uključivanje u istraživanje su operisane nakon načinjenog PET/CT pregleda, a zatim su poređeni parametri dobijeni kliničkim pregledom, PET/CT pregledom, intraoperativnim pregledom i patohistološkim pregledom.</p> <p>Rezultati načinjenog istraživanja ukazuju da hibridni PET/CT imidžing ne demonstrira prednost u odnosu na dosadašnje preporuke vezane za preoperativnu dijagnostičku evaluciju ispitanica sa ranim stadijumom karcinoma grlića materice, naročito u detekciji postojanja primarnog tumora dimenzija manjih od 7mm i u detekciji prisustva mikrometastaza u lokoregionalnim limfnim čvorovima zbog još uvek ograničene prostorne rezolucije. PET/CT je pokazao izuzetno visoku specifičnost u utvrđivanju nepostojanja primarnog tumora i visoku komplementarnost sa patohistološkim nalazom.</p> <p>Uočeno je da PET/CT demonstrira statistički značajniju tačnost u proceni stepena proširenosti osnovne bolesti u odnosu na kliničko i intraoperativno utvrđivanje stepena proširenosti osnovne bolesti. Standardizovana vrednost preuzimanja radiofarmaka (SUV) zavisna od histološkog tipa karcinoma grlića materice, demonstrirajući najviše vrednosti u planocelularnom karcinomu i u loše diferentovanom tip G3 karcinomu grlića materice, pozitivno korelirajući sa promerom tumora.</p> <p>Pokazujući značajan potencijal u detekciji primarnog karcinoma grlića materice, kao i u detekciji metastaza u lokoregionalnim limfnim čvorovima, PET/CT nalazi svoje mesto u dijagnostičkoj obradi bolesnica sa karcinomom grlića materice.</p>
Datum prihvatanja teme: DP	07.02.2013.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

**UNIVERSITY OF NOVI SAD
MEDICAL FACULTY**

KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Goran Malenkovic
Mentor: MN	Milos A. Lucic, MD, PhD, Associated Professor at the Faculty of Medicine Aljosa Mandic, MD, PhD, Assist. Professor at the Faculty of Medicine
Title: TI	The importance of hybrid diagnostic imaging in the preoperative evaluation of cervical cancer
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Autonomous province of Vojvodina
Publication year: PY	2015
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	University of Novi Sad, Faculty of Medicine Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Physical description: PD	Number of chapters: 9; Pages 135; Figures 19, Images: 12; Shema 1, Tables: 71; References: 222, Anex 3

Scientific field: SF	Medicine
Scientific discipline: SD	Oncology
Subject, Key words SKW	Uterine Cervical Neoplasms; Positron-Emission Tomography; Tomography, X-Ray Computed; Neoplasm Staging; Carcinoma; Preoperative Period
UC	618.146-006.6-089.163]-073
Holding data: HD	University of Novi Sad, Faculty of Medicine Hajduk Veljkova 3 Novi Sad
Note: N	None
Abstract: AB	<p>Despite the existence of the diagnostic procedures for early diagnosis, implementing preventive screening programs and long preinvasive period in which it is possible to perform detection, cervical cancer remains one of the leading health problems, bearing in mind the fact that it is the cause of morbidity and mortality of a large number of women throughout the world. About 85% cases of cervical cancer are diagnosed in underdeveloped and developing countries. In economically underdeveloped countries, cervical cancer accounts for 15% of all malignant tumors in women, whereas in developed countries it is 3.6% of new cancers.</p> <p>According to data from the Cancer Registry of Vojvodina, in AP Vojvodina, in 2011, of the total number of newly registered malignant diseases in women, cervical cancer was in fourth place, with a percentage share of 6.66% , the largest number of new cases is in the 45-49 years age group, with the shifting the peak in the incidence of cervical cancer towards younger age groups.</p> <p>Applying of new diagnostic methods in the initial management of patients with cervical cancer, indirectly affect the course of the disease, its treatment, and survival. PET-CT hybrid imaging method in recent years occupies an important place in the staging of malignant disease and the diagnosis of recurrence, showing the functional state of certain tissues and organs (PET) with anatomical details (CT).</p> <p>As the aim of this study was to assess the importance of PET / CT scans in the preoperative evaluation of cervical cancer, the women who met the criteria were included in the study, and were operated after having PET / CT scans done, after</p>

	<p>which the parameters of the results of clinical examination, PET / CT examination, intraoperative examination and histopathological examination, were compared.</p> <p>It was observed that the hybrid PET / CT imaging does not demonstrate the advantage compared to the previous recommendations related to the preoperative diagnostic evaluation of patients with early-stage cervical cancer, especially in the detection of primary tumor measuring less than 7mm and the detection of the presence of micrometastases in the locoregional lymph nodes, due to the still limited spatial resolution. PET / CT showed extremely high specificity in determining the absence of primary tumor and high complementarity with histopathological findings.</p> <p>The study showed that PET / CT demonstrates statistically more significant accuracy in the assessment of the extent of the underlying disease, compared with the clinical and intraoperative determination of the extent of the underlying disease. It has been shown that the standardized uptake value of radiopharmaceuticals (SUV) depends on the histological type of cervical cancer, demonstrating the highest values in squamous-cell carcinoma and then in poorly differentiated G3 carcinoma of the cervix, positively correlating with the diameter of the tumor.</p> <p>Demonstrating significant potential in the detection of primary cervical cancer, as well as in the detection of metastases in locoregional lymph nodes, PET / CT has its place in diagnostic treatment of patients with cervical cancer.</p>
<p>Accepted on Scientific Board on: AS</p>	<p>07.02.2013.</p>
<p>Defended: DE</p>	
<p>Thesis Defend Board: DB</p>	<p>president: member: member:</p>

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. KARCINOM GRLIĆA MATERICE	1
1.1.1. Epidemiologija karcinoma grlića materice.....	1
1.1.2. Faktori rizika za nastanak karcinoma grlića materice	5
1.1.3. Tok bolesti, simptomi bolesti i način širenja karcinoma grlića materice	9
1.1.4. Patohistološka klasifikacija i stepen diferentovanosti karcinoma grlića materice	12
1.1.5. Postavljanje dijagnoze i određivanje stepena proširenosti bolesti	14
1.1.6. Prognostički faktori kod karcinoma grlića materice	26
1.2. Hibridni dijagnostički imidžing - PET/CT	28
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	31
3. MATERIJAL I METODE RADA	32
3.1 Materijal - izbor uzorka	32
3.2. Metode rada.....	33
3.2.1. Određivanje stepena proširenosti karcinoma grlića materice pomoću kliničkog pregleda	33
3.2.2. Određivanje stepena proširenosti karcinoma grlića materice pomoću pregleda pozitronskom emisionom tomografijom (PET/CT)	34
3.2.3. Određivanje hirurškog stepena proširenosti karcinoma grlića materice pomoću intraoperativnog pregleda	35
3.2.4. Određivanje stepena proširenosti karcinoma grlića materice pomoću patohistološkog pregleda (PH)	36
4. METODE STATISTIČKE OBRADJE PODATAKA	37
5. REZULTATI	39
5.1. Parametri dobijeni kliničkim pregledom	39
5.2. Parametri dobijeni PET-CT pregledom	42
5.3. Parametri dobijeni intraoperativnim pregledom	44
5.4. Parametri dobijeni patohistološkom obradom operativnog materijala	46
5.5. Komparativna analiza parametara pregleda	50
5.5.1. Komparativna analiza prisustva primarnog tumora karcinoma grlića materice	50
5.5.2. Komparativna analiza statusa limfnih čvorova kod karcinoma grlića materice	53
5.5.3. Komparativna analiza promera primarnog tumora karcinoma grlića materice	62
5.5.4. Komparativna analiza dubine stromalne invazije karcinoma grlića materice	67
5.5.5. Komparativna analiza FIGO stadijuma karcinoma grlića materice	68
5.5.6. Komparativna analiza standardizovane vrednosti preuzimanja radiofarmaka	

(SUV).....	74
5.5.7. Komparativna analiza infiltracije parametrija kod karcinoma grlića materice	78
6. DISKUSIJA	81
6.1. Patohistološke karakteristike	81
6.2. Primarni tumor i parametrija	83
6.3. Limfni čvorovi.....	89
6.4. Promer primarnog tumora.....	101
6.5. FIGO stadijum.....	103
6.6 SUV ANALIZA.....	105
7. ZAKLJUČCI	109
8. PRILOZI.....	111
9. LITERATURA.....	122

“ Pričaće ti o plovidbi
ti što nisu sidro digli,
šta sam za njih neg' ukleta šajka
tvrdiće sa čudnim sjajem
da sam drhtao pred zmajem
videli su oni iz prikrajka”

...

“Pričaće ti, kojekakvi
zloba se k'o rubin cakli
kako odjek mog osmeha ječi
i kleće se u pretpostavke
kljuckajući kao čavke
moje loše prepričane reči”

...

“Pričaće ti jednom svašta
boljima se teško prašta
pile moje, pače moje malo
i silni miševi u boci
javiće se k'o svedoci
pustolovnog traganja za Gralom”

Djordje Balašević - „Uspavanka za dečaka,,

...jer, samo retki nadju retke –

posvećeno mom sinu Luki i bratu Nebojši

1. UVOD

1.1. KARCINOM GRLIĆA MATERICE

Uprkos postojanju dijagnostičkih procedura za ranu dijagnostiku, kontinuiranom napretku u sprovođenju preventivnog skrining programa, te dugom preinvazivnom periodu u kojem je moguće izvršiti detekciju, karcinom grlića materice i dalje predstavlja jedan od vodećih zdravstvenih problema, imajući u vidu činjenicu da je uzrok obolevanja i umiranja velikog broja žena širom sveta.

Najviše su pogođene zemlje u razvoju kao i zemlje u kojima se ne sprovodi široki populacioni skrining program ranog otkrivanja karcinoma grlića materice.

Dobro poznata priroda i evolucija ovog oboljenja, adekvatna i pravovremena dijagnostika i lečenje displastičnih promena kao i savremeni pristup u dijagnostici i terapiji invazivnih oblika karcinoma grlića materice uz kontinuiranu edukaciju kako opšte populacije tako i ginekologa, trebalo bi da pomognu u rešavanju ovog gorućeg problema, i dovedu do najvažnijeg cilja - smanjenja mortaliteta.

Prilikom odabira terapijskih modaliteta lečenja karcinoma grlića materice od izuzetne je važnosti određivanje stadijuma bolesti prema važećoj FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) kliničkoj klasifikaciji bolesti te sve više primenjivanoj AJCC (American Joint Committee on Cancer) klasifikaciji (1,2).

1.1.1. Epidemiologija karcinoma grlića materice

Onkoepidemiološke statistike procenjuju, da u svetu svake godine od malignih oboljenja oboli oko 14 miliona ljudi. Od ukupnog broja novoobolelih, žene čine 47%, odnosno 6,6 miliona kada govorimo o apsolutnim brojevima. Karcinom grlića materice u ukupnom broju novoregistrovanih slučajeva malignih tumora učestvuje sa 8% (tabela 1.) (3,4) .

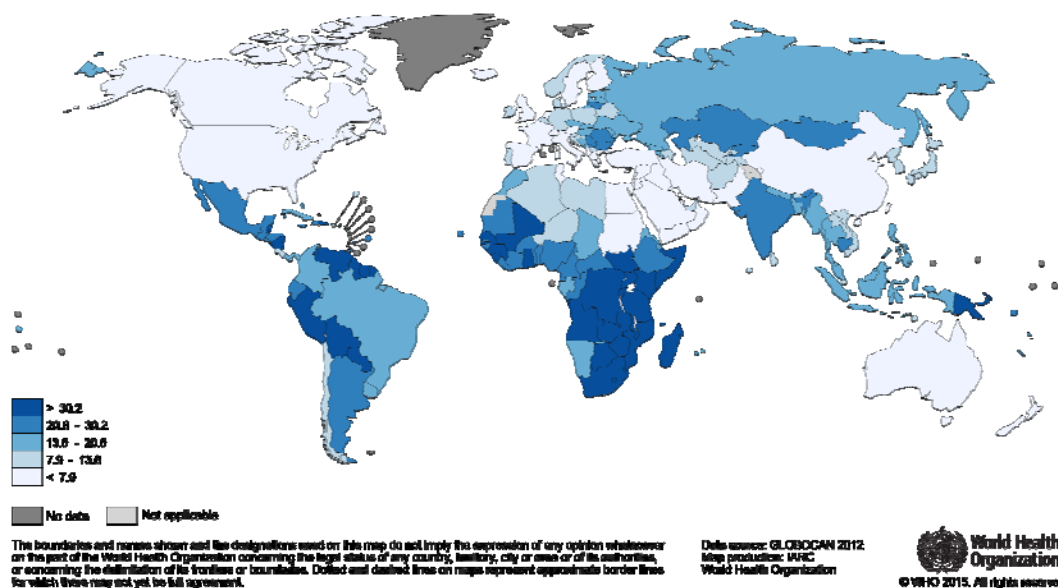
Tabela 1. Broj novoobolelih slučajeva malignih tumora među ženskom populacijom, apsolutni brojevi, svet, 2012 (3).

Lokalizacija	Broj novoobolelih
Dojka	1.617.000
Debelo crevo	614.000
Pluća	583.000
Grić materice	528.000
Želudac	320.000

Sirova stopa incidencije za karcinom grlića materice na svetskom nivou iznosi 15,1/100.000, dok uzrasno standardizovana stopa incidencije iznosi 14/100.000 (grafikon 1.).

Kumulativni rizik za obolevanje od karcinoma grlića materice u uzrastu 0–74 god. iznosi 1,41% (3,4).

Grafikon 1. Prikaz stope incidencije karcinoma grlića materice na 100.000 u svetu (GLOBOCAN 2012- <http://globocan.iarc.fr>)



Onkoepidemiološke statistike procenjuju da svake godine u svetu od malignih oboljenja umre približno 8,2 miliona ljudi. Od ukupnog broja umrlih, žene čine 43% odnosno 3,5 miliona u apsolutnim brojevima (tabela 2.) (3,4). Karcinom grlića materice u ukupnom broju umrlih žena od malignih bolesti učestvuje sa 7,5%.

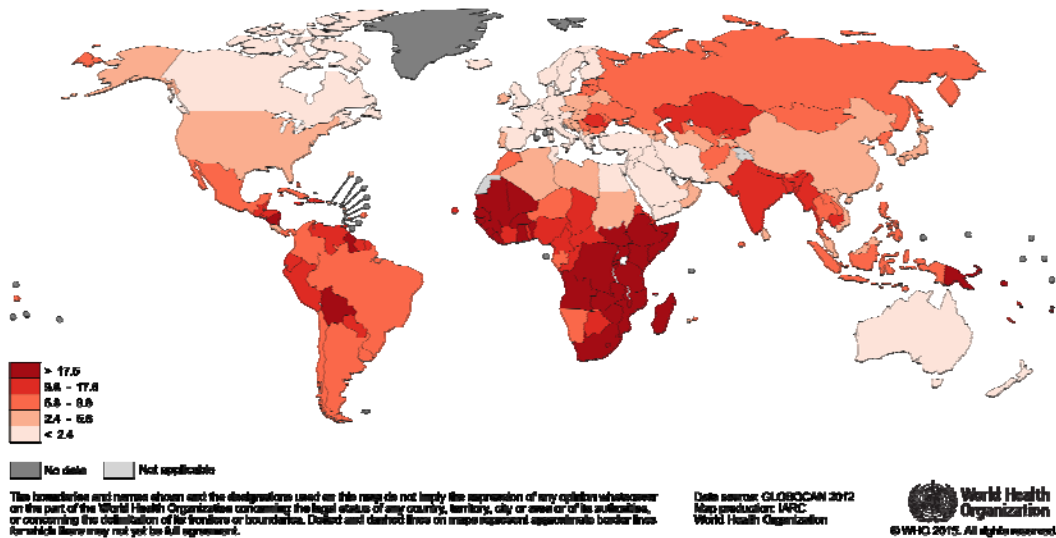
Tabela 2. Broj registrovanih smrtnih slučajeva od malignih tumora među ženskom populacijom, apsolutni brojevi, svet, 2012 (3).

Lokalizacija	Broj novoobolelih
Dojka	522.000
Debelo crevo	491.000
Pluća	320.000
Grlić materice	266.000
Želudac	254.000

Sirova stopa mortaliteta za karcinom grlića materice u svetu iznosi 7,6/100.000, dok uzrasno standardizovana stopa mortaliteta iznosi 14/100.000 (grafikon 2.).

Kumulativni rizik umiranja za karcinom grlića materice u uzrastu 0–74 god. iznosi 0,75% (3,4).

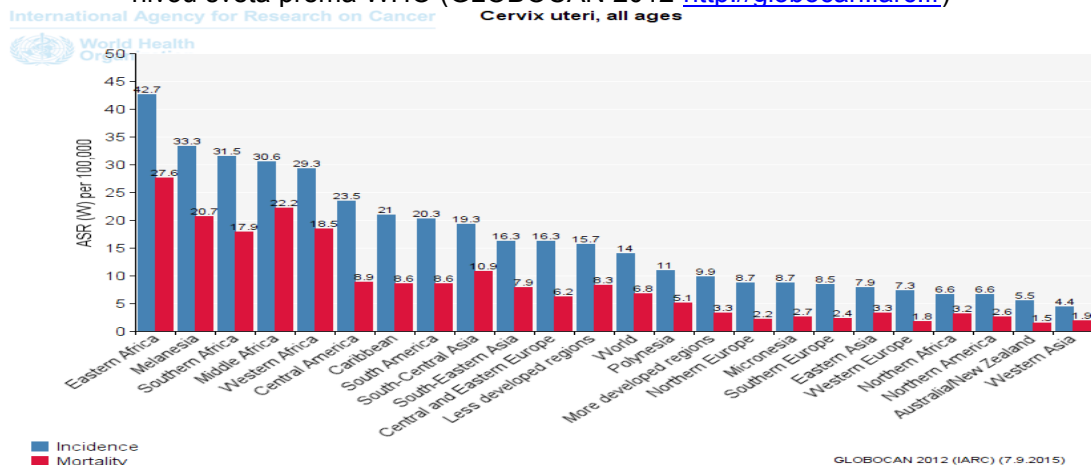
Grafikon 2. Prikaz stope mortaliteta karcinoma grlića materice na 100.000 u svetu (GLOBOCAN 2012- <http://globocan.iarc.fr>)



Oko 85% karcinoma grlića materice dijagnostikuje se u ekonomski nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju, koje nemaju adekvatan skrining program (grafikon 3.) (5-7).

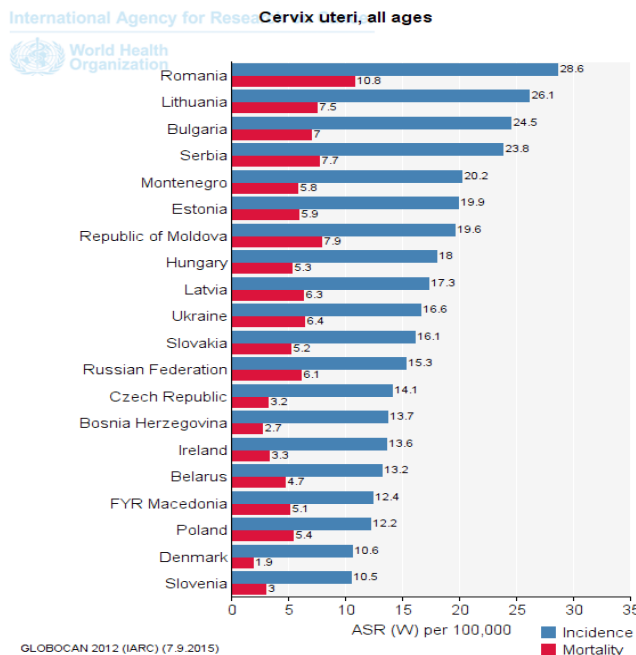
U ekonomski nerazvijenim zemljama karcinom grlića materice čini 15% svih malignih tumora kod žena, a u razvijenim zemljama 3,6% novootkrivenih karcinoma (7).

Grafikon 3. Prikaz incidencije karcinoma grlića materice i mortaliteta na 100.000 na nivou sveta prema WHO (GLOBOCAN 2012-<http://globocan.iarc.fr>)



Najveće stope incidencije i mortaliteta evidentiraju se na celom Afričkom kontinentu, Karibima, Latinskoj Americi, dok su najniže stope zabeležene u Zapadnoj Evropi, Severnoj Americi, i to u populaciji bele rase, u Australiji, Novom Zelandu i Zapadnoj Aziji (grafikon 4.) (3,4).

Grafikon 4. Prikaz 20 zemalja Evrope sa najvišom incidencijom karcinoma grlića materice i mortalitetom na 100.000 (GLOBOCAN 2012-<http://globocan.iarc.fr>)



Najnižu stopu incidencije prema podacima iz literature i dalje ima pokrajina Ardarabil na severozapadu Irana - 0,4/100.000 (8).

Na području Evrope najveću stopu incidencije i mortaliteta ima Rumunija, prate je Litvanija i Bugarska, dok se na četvrtom mestu nalazi Srbija. Republika Slovenija se nalazi na dvadesetom mestu, pre svega zahvaljujući dobro organizovanom skrining programu (3,4)

Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije za 2012. godinu iz oblasti incidencije i mortaliteta od raka u centralnoj Srbiji, karcinom grlića materice se nalazi na trećem mestu među malignim oboljenjima, a najčešći je maligni tumor polnih organa žene sa stopom incidencije 23,2/100.000 (9).

Kada posmatramo epidemiološku situaciju vezanu za maligna oboljenja u AP Vojvodini, u 2011. godini, od ukupnog broja novoregistrovanih malignih bolesti kod žena, karcinom grlića materice se nalazio na četvrtom mestu, posle tumora dojke, pluća i debelog creva (bez rektuma), sa procentualnim učešćem od 6,66% ili u apsolutnim brojevima 333 nova slučaja (10,11).

Sirova stopa incidencije u 2011. godini za karcinom grlića materice u AP Vojvodini je iznosila 33,5/100.000, dok je sirova stopa mortaliteta iznosila 14.8/100.000 (10,11).

Prema podacima Registra za rak Vojvodine najveći broj novoobolelih slučajeva je u starosnoj grupi 45–49 godina. Do 40. godine života registruje se oko 16% svih novoobolelih slučajeva ili svaka šesta pacijentkinja (12). Poslednjih godina vrh u oboljevanju od raka grlića materice pomera se prema mlađim starosnim grupama.

Prema literaturnim navodima najveća učestalost karcinoma „in situ“ je na početku četvrte decenije života, a invazivnog karcinoma u petoj deceniji. Oko 47% slučajeva invazivnog karcinoma se dijagnostikuje pre 40. godine, 15% pre 30. godine a 10% nakon 65. godine života (13-15).

1.1.2. Faktori rizika za nastanak karcinoma grlića materice

I pored toga što većina epidemioloških studija svrstava karcinom grlića materice među polno prenosive bolesti, jasna etiologija kao i etiološki činioci razvoja bolesti nisu u potpunosti poznati (8,13).

Brojni su faktori rizika koji igraju presudnu ulogu u jednom nesretnom sledu događaja - od nastanka displastičnih promena na grliću materice, preko karcinoma „in situ“ sve do invazivnog karcinoma grlića materice. Svakako najvažniji faktor u nastanku karcinoma grlića materice je infekcija humanim papiloma virusima (HPV). Brojne studije su dokazale da 99% karcinoma grlića materice sadrži jedan ili više genotipova HPV-a, te je upravo na osnovu te nesumnjive povezanosti, Internacionalna agencija za istraživanje karcinoma (IARC) definisala humani papiloma virus kao karcinogeni agens (8,16-20).

U 50-60% slučajeva karcinoma grlića materice detektovan je HPV tip 16, a kod ostalih 10-20% HPV tip 18 (16,20).

Takođe je značajna povezanost ovih tipova virusa sa drugim karcinomima, kao što su karcinom vulve, vagine, analne regije, orofarinksa, penisa (8,18).

Postoji više od 150 genotipova HPV-a, koji su specifični pre svega za vrstu a zatim i za tkivo, od kojih oko 40 inficira anogenitalnu regiju, a 16 ima visokoonkogeni potencijal (21).

Na osnovu svog onkogenog potencijala, genitalni HPV genotipovi se dele na niskoonkogene i visokoonkogene (tabela 3.).

Tabela 3. Genitalni HPV genotipovi prema onkogenom potencijalu

Onkogeni potencijal	Niskoonkogeni	Viskoonkogeni
HPV genotipovi	6, 11, 40, 42, 43, 44	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73

Genitalni HPV genotipovi 6 i 11 ustanovljeni su kod skoro 90% anogenitalnih bradavica, dok su kod karcinoma grlića materice najčešće zastupljeni HPV 16 u čak 59% i HPV 18 u 21%.

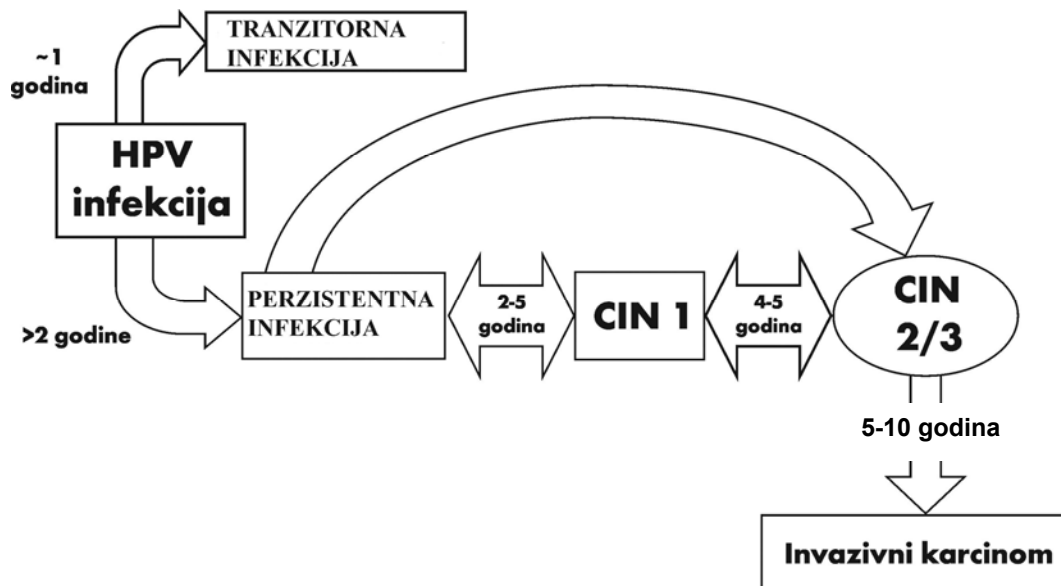
Preostali genotipovi HPV iz grupe viskoonkogenih, odnosno 31, 33, 35, 45, 52 i 58 zastupljeni su kod 18% karcinoma grlića materice (20).

Infekcija humanim papiloma virusom po svom toku može biti tranzitorna i perzistentna. Vrh incidencije tranzitorne HPV infekcije su rane dvadesete, nakon stupanja u seksualne odnose. Prevalencija displastičnih promena na grliću materice razvija se desetak godina kasnije (22). U najvećem broju slučajeva, oko 90% primarnih - tranzitornih infekcija povlači se spontano unutar godinu dana, što svakako zavisi od potencijala imunog sistema domaćina. Kada dođe do infekcije onkogenim HPV-om, postoji čitav niz događaja čiji su rezultat određene patohistološke promene u grliću, koje prolaze kroz različite stepene displazije u dužem vremenskom periodu.

Perzistentne infekcije HPV-om traju duži vremenski period te predstavljaju rizik za razvoj kako displastičnih promena na grliću materice, tako i karcinoma grlića materice pogotovo kod pacijentkinja inficiranih viskoonkogenim genotipovima HPV (shema 1.) (20,23-25).

Takođe, asimptomatska infekcija HPV virusima može perzistirati godinama, a da nikad ne dovede do nastanka bolesti.

Shema 1. Prikaz povezanosti HPV infekcije sa razvojem karcinoma grlića materice (objavljeno sa odobrenjem Doc dr A. Mandića) (20)



Moglo bi se zaključiti da je infekcija visokoonkogenim genotipovima HPV neizostavan, ali ne i jedini dovoljan faktor rizika za razvoj karcinoma grlića materice (13).

Rani početak seksualnog života, prema nekim autorima pre 17.-te godine života, neodgovorno seksualno ponašanje, te promiskuitet oba partnera povećavaju mogućnost nastanka virusne infekcije (21,26).

Pušenje duvana izlaže organizam delovanju kancerogenih materija koje se absorbuju u plućima i putem krvi dospevaju do svih tkiva. Žene pušači imaju dva puta veći rizik obolevanja od karcinoma grlića materice u odnosu na žene koje ne konzumiraju duvan. Produkti razgradnje duvana identifikovani su u cervikalnom mukusu žena pušača, a velika većina istraživača smatra da upravo ti produkti dovode do oštećenja DNK pločastoslojevitog epitela grlića materice, te u kombinaciji sa dejstvom produkata pušenja na imuni sistem potenciraju efekat HPV infekcije (13,21).

Pojedini autori ukazuju na povezanost korišćenja oralne kontracepcije u dugom vremenskom periodu i povećanog rizika za obolevanje od karcinoma grlića materice. Takođe ukazuju na činjenicu da se rizik za obolevanje od karcinoma grlića materice povećava sa svakom narednom godinom korišćenja oralne kontracepcije, da bi se vratio na inicijalni rizik nakon prestanka korišćenja iste. Tako je jedna od studija iznela podatak da je rizik obolevanja od karcinoma grlića materice udvostručen ukoliko se oralna kontracepcija koristi duže od 5 godina, a da se tek nakon 10 godina po prestanku

korišćenja oralne kontracepcije vraća na inicijalnu vrednost (21,27).

Virus humane-imunodeficijencije (HIV) dovodi do nastanka imunodeficientnog sindroma (AIDS) u sklopu kog značajno umanjuje efikasnost imunog sistema domaćina, te na taj način povećava rizik od nastanka HPV infekcije. Na taj način se objašnjava povećani rizik za razvoj karcinoma grlića materice među ženskom populacijom obolelom od AIDS-a i karcinoma grlića materice. Prevalenca abnormalnih citoloških nalaza cervikalnog brisa kod HIV pozitivnih žena je oko 33%, a HIV negativnih 7-8% (20). Kod HIV pozitivnih pacijentkinja displastične promene na grliću materice znatno brže mogu progredirati u invazivnu formu karcinoma grlića materice nego što je to slučaj kod HIV negativnih žena (21).

Pacijentkinje koje koriste imunosupresivnu terapiju u sklopu lečenja autoimunog oboljenja ili nakon transplantacije organa, takođe imaju povišeni rizik obolevanja od karcinoma grlića materice (21).

Žene čija ishrana ne sadrži dovoljno voća i povrća, vitamina i minerala imaju povišen rizik obolevanja od karcinoma grlića materice (21).

Povišen indeks telesne mase - BMI, predstavlja faktor koji povećava rizik za razvoj adenokarcinoma grlića materice (21,24).

Tri i više trudnoća povećavaju rizik za razvoj karcinoma grlića materice. Prema jednoj teoriji u pitanju su ne zaštićeni seksualni odnosi kako bi se ostalo u drugom stanju što svakako povećava rizik transmisije HPV, dok druga teorija uključuje hormonalne promene i pad imunog sistema u toku trudnoće kao faktore pogodne za dejstvo već prisutne HPV infekcije (21,24).

Žene koje su ostvarile svoju prvu trudnoću pre sedamnaeste godine života, imaju dva puta veći rizik obolevanja od karcinoma grlića materice od žena koje su prvu trudnoću ostvarile nakon svoje dvadesetpete godine života (21).

Skorije studije su pokazale da žene koje su koristile intrauterini uložak (IUD) imaju manji rizik za razvoj karcinoma grlića materice, te da rizik ostaje smanjen i nakon ekstrakcije istog (21).

Brojne epidemiološke studije ukazuju na veću učestalost karcinoma grlića materice u pojedinim porodicama, pa se pretpostavlja da postoji hereditarno smanjena otpornost na HPV infekciju, slične životne navike i način seksualnog ponašanja unutar porodice (13,28).

Prema nekim studijama rizik za obolevanje od karcinoma grlića materice raste do tri puta ukoliko majka ili sestra boluju od karcinoma grlića materice (21).

1.1.3. Tok bolesti, simptomi bolesti i način širenja karcinoma grlića materice

Ranije navedeni faktori rizika za razvoj karcinoma grlića materice svojim onkogenim potencijalom deluju u predelu transformacione zone grlića materice dovodeći pri tome do čitavog niza celularnih i molekularnih događaja čiji su rezultat određene patohistološke promene, koje prolaze kroz različite stepene displazije u dužem vremenskom periodu.

U normalnom pločastoslojevitom epitelu, mitoze se kontinuirano odvijaju u parabazalnom sloju, dok se kod displastičnih lezija grlića materice ta ista mitotska aktivnost odigrava u površnim slojevima, uz znake ćelijske atipije.

Displastične promene na grliću materice (engl. Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN) predstavljaju stepenike koji prethode razvoju invazivnog karcinoma grlića materice, histološki se mogu klasifikovati na sledeći način:

- **cervikalne intraepitelne neoplazije blagog stepena (CIN 1)** - promene se uglavnom dijagnostikuju kod mlađe ženske populacije, sa visokom incidencijom spontane kliničke regresije od 60-70%, dok oko 10% može da progredira u CIN 2 ili CIN 3
- **cervikalne intraepitelne neoplazije srednjeg stepena (CIN 2)** - takođe može spontano da regredira, ali postoji rizik od progresije u težu displaziju ili karcinom - 22% promena može da pređe u CIN 3
- **cervikalne intraepitelne neoplazije teškog stepena (CIN 3)** - u većoj meri može da perzistira ili da progredira u karcinom - 12% (20,29).

Bethesda citološka klasifikacija nudi novu terminologiju kada su u pitanju displastične promene grlića materice (30, 31):

- **Niskostepene skvamozne intraepitelne lezije** (eng. Low grade Squamous intraepithelial lesion- L SIL) u koje spadaju condylomata plana i CIN 1
- **Viskostepene skvamozne intraepitelne lezije** (eng. High grade Squamous intraepithelial lesion-H SIL) u koje spadaju CIN 2 i CIN 3

S obzirom na značajan stepen regresije kod blagog stepena displazije, odnosno CIN 1, naročito u žena mlađe životne dobi, ovaj stepen displastičnih promena najčešće se samo prati.

Srednji ili teži stepen displazije koji je klasifikovan u grupu teže skvamozne intraepitelne lezije (High Squamous Intraepithelial Lesion, eng. H SIL), u zavisnosti od životne dobi žene, tretiraju se ablativnim odnosno ekcizionim terapijskim tehnikama u cilju uklanjanja promena na grliću (17,20). U nesretnom sledu događaja dolazi do razvoja viskostepene skvamozne intraepitelne lezije u invazivni karcinom grlića materice.

Najblaži stepen invazije, koji se može identifikovati samo mikroskopskim pregledom je mikroinvazivni karcinom, kod kojeg dubina stromalne invazije ne prelazi 5 mm, a nije šira od 7 mm (2,20,32).

Prema literaturnim podacima, teškim displazijama i karcinomu »in situ«, potrebno je 8 do 10 godina da progrediraju u invazivni karcinom grlića materice (14).

Simptomatologija udružena sa karcinomom grlića materice zavisi pre svega od stadijuma bolesti. Na žalost, u ranim stadijuma, kada je bolest najmanje proširena, simptomi su veoma oskudni ili ih gotovo i nema, te ne upozoravaju na prisustvo karcinoma grlića materice.

Prisutna simptomatologija u velikoj meri zavisi od kliničkog oblika karcinoma grlića materice, te možemo govorimo o tri oblika:

- **egzofitni oblik** - najčešći, njegovo polazište je egzocerviks te je grlić uvećan sa vidljivom promenom koja je vulnerabilna i kontaktno krvari
- **ulcerativni oblik** - grlić je izmenjen u vidu kratera, prisutna je obilna sero-purulentno-hemoragična sekrecija neprijatnog mirisa
- **infiltrativni oblik** – grlić je uvećan, čvrst, dok je spoljašnje materično ušće ulcerativno izmenjeno ponekada sa egzofitnom masom (13)

Prvi simptom, koji bi trebao da pobudi sumnju da je upitanju karcinom grlića materice jeste oskudan, uznemirujući sukričav iscedak u kombinaciji sa pojačanom vaginalnom sekrecijom neprijatnog mirisa. Tipičan anamnestički podatak koji dobijemo u razgovoru sa pacijentkinjama obolelim od karcinoma grlića materice jeste bezbolno krvarenje, najčešće tokom i neposredno nakon polnog odnosa. Ovaj simptom je karakterističan za egzofitne tumore. Daljim rastom tumora, epizode krvarenja su učestalije i obinije, bilo u vidu intermenstrualnih krvarenja ili produženih menstrualnih krvarenja. Ako se krvarenje javi u menopauzi, veliki broj pacijentkinja će se javiti svom ginekologu i na taj način sprečiti dalje širenje bolesti (13,33).

Bol je sledeći signifikantan simptom, ali se on veoma retko javlja u početnim stadijumima bolesti. Bol u maloj karlici ili slabinskom predelu govori nam u prilog tumorske nekroze i propratne upale. Kako bolest napreduje, šireći se na ilijakalne i paraaortalne limfne žlezde dolazi do pojave bola u lumbosakralnoj i glutealnoj regiji. Propagacija bolesti prema karličnom zidu i lumbosakralnim nervnim završecima dovodi do intenzivnih bolova koji iradiraju u donje ekstremitete. U ovim slučajevima takođe može doći do kompromitacije venske i limfne cirkulacije, te posledičnog limfedema i venske staze sa otokom donjih ekstremiteta (34).

U uznapredovalim slučajevima može doći do hidronefroze, maligne infiltracije mokraćne bešike i rektuma – kada se javljaju dizurične tegobe, hematurija, rektalno krvarenje ili opstipacija.

U terminalnom stadijumu karcinoma grlića materice, kada je bolest zahvatila čitav

organizam, neki od simptoma koji se javljaju su masivno krvarenje, teška anemija, uremija i kaheksija (34).

Karcinom grlića materice može napredovati putem direktnog širenja u okolne strukture, limfogenog širenja i najređe putem hematogene diseminacije.

Najučestaliji način propagacije karcinoma grlića materice je direktnim širenjem - invazijom u bočna parametrija, čemu pogoduje nesmetan prodor malignog procesa kroz rastersito vezivno tkivo, te tada takođe mogu biti zahvaćene i limfne žlezde, i to uz sam grlić ili žlezde blizu karličnog zida.

Iz predela bočnih parametrija karcinom se može širiti ka karličnom zidu, na gornju trećinu vagine i fornikse, a takođe je moguća propagacija malignog procesa ka telu materice.

Infiltracija mokraćne bešike, rektuma i sigmoidnog kolona javlja se u odmaklim stadijumima bolesti i neretko rezultuje nastankom vezikovaginalne ili rektovaginalne fistule.

Limfogene metastaze najčešće prvo nastaju u limfnim žlezdama parametrija, obturatorne jame, unutrašnjim i spoljašnjim ilijakalnim limfnim žlezdama, kao i sakralnoj grupi žlezda.

Daljom progresijom bolesti bivaju zahvaćene limfne žlezde oko zajedničke ilijakalne arterije i paraaortane limfne žlezde. U završnom stadijumu bolesti mogu postojati metastaze u medijastinalnim i supraklavikularnim limfnim žlezdama.

Rizik od pojave metastaza i širenja bolesti je u direktnoj korelaciji sa veličinom tumora, ali nije u potpunosti predvidljiv, o čemu svedoči činjenica da limfne žlezde u tkivu parametrija i parauterine limfne žlezde mogu biti preskočene, te se prve metastaze mogu javiti u pelvičnim limfnim žlezdama (35,36).

Hematogena diseminacija karcinoma grlića materice javlja se kasnije i najređi je put metastaziranja, a tom prilikom maligni proces vrši invaziju venskog bazena ili se širi uspostavljanjem anastomoza između limfnog i venskog sistema dajući metastaze u jetri, kostima, plućima i mozgu.

1.1.4. Patohistološka klasifikacija i stepen diferentovanosti karcinoma grlića materice

Svetska zdravstvena organizacija (WHO) definiše tri kategorije epitelijalnih tumora grlića materice: planocelularne, glandularne (adenokarcinom) i druge epitelijalne tumore.

Kao rezultat dobre prevencije i postojanja nacionalnih skrining programa, u Sjedinjenim Američkim Državama i Zapadnoj Evropi postoji trend smanjenja incidence planocelularnog karcinoma, tako da on učestuje sa oko 80% svih karcinoma grlića materice, ali i istovremeni porast incidence adenokarcinoma te je njegov procentualni udeo oko 15% (13,37-39).

U zemljama u razvoju koje nemaju implementiran skrining program, ili pak on nije dobro organizovan, prema podacima, učestalost planocelularnog karcinoma je oko 85% a adenokarcinoma grlića materice oko 10% (37-40).

Epidemiološke studije ukazuju da je najučestaliji histološki tip karcinoma grlića materice planocelularni. On obuhvata 2/3 neoplazija grlića materice, dok adenokarcinom čini 15-30% svih karcinoma, a 30% se dijagnostikuje kod žena mlađih od 35 godina (8,39,40).

Prema podacima Registra za rak Instituta za onkologiju Vojvodine najučestaliji histološki tip malignih tumora grlića materice je planocelularni karcinom, koji čini oko 80% svih slučajeva dok adenokarcinom učestvuje sa oko 7% (12).

Stepen histološke diferencijacije malignih ćelija zavisi od tipa i morfologije ćelija, stepena diferencijacije i arhitekture tumora, a deli se (tabela 4.) :

GX - Gradus diferencijacije se ne može odrediti

G1 - Dobro diferentovan

G2 - Srednje diferentovan

G3 - Loše diferentovan

G4 - Nediferentovan

Tabela 4. Histološki tip i klasifikacija malignih tumora grlića materice (40)

Histološki tip	Histološki podtip	Varijanta podtipa
Planocelularni karcinom	<ul style="list-style-type: none"> - keratinizujući - ne-keratinizujući - papilarni - verukozni - kondilomatozni - sličan limfoepiteliomu - skvamo-tranzicioni 	
Adenokarcinom	<ul style="list-style-type: none"> - mucinozni - endometrioidni - svetlih ćelija (Clear-cell) - serozni - mezonefrični adenokarcinom 	<ul style="list-style-type: none"> Mucinozni - endocervikalni - intestinalni - karcinom prstenastih ćelija - minimalne devijacije - viloglandularni
Ostali epitelni tumori	<ul style="list-style-type: none"> - adenoskvamozni karcinom - karcinom staklastih ćelija - adenoid cistični - adenoid bazalni - neuroendokrini - nediferentovani 	<ul style="list-style-type: none"> Neuroendokrini - karcinoid - atipični karcinoid - sitno-ćelijski karcinom - neuroendokrini karcinom velikih ćelija
Mezenhimni tumori i tumorima slična stanja	<ul style="list-style-type: none"> - leiomiosarkom - endometrioidnistromalni sarkom niskog stepena - nediferentovani endocervikalni karcinom - botrioidni sarkom - ostali mezenhimni tumori 	
Mešani epitelijalni i mezenhimalni tumori	<ul style="list-style-type: none"> - karcinosarkom - adenosarkom - Willmsov tumor 	
Melanocitični	<ul style="list-style-type: none"> - Maligni melanom 	
Razni tumori	<ul style="list-style-type: none"> - Tumori germinativnih ćelija (Yolk sac tumor) 	
Limfoidni i hematopoetski tumori	<ul style="list-style-type: none"> - Maligni limfom - Leukemija 	
Sekundarni tumori		

1.1.5. Postavljanje dijagnoze i određivanje stepena proširenosti bolesti

Mortalitet od karcinoma grlića materice je višestruko smanjen zahvaljujući uvođenju u rutinsku upotrebu kolposkopa koji je konstruisao Hans Hinselmann, te uvođenju u svakodnevnu praksu citološke eksfolijativne skining metode za dijagnostiku displastičnih i invazivnih promena na grliću materice od strane George Papanicolaoua i Herbert Frederick Trauta (41-43).

Sjedinjene Američke Države predstavljaju odličan primer kako je kao rezultat uvođenja gore pomenutih novina u rutinsku ginekološku praksu, od ranih 60 godina prošlog veka do danas, smrtnost od karcinoma grlića materice smanjena za 70% (44).

Dijagnostički algoritam kod karcinoma grlića materice treba da obuhvati postupke na osnovu kojih bi se postavila dijagnoza, odredio stepen proširenosti bolesti i planirali terapijski modaliteti.

Dijagnostika bi trebala započeti sa anamnezom, ginekološkim i rektalnim bimanuelnim pregledom, citološkim pregledom cervikalnog brisa po Papanikolau, kolposkopijom, ciljanom biopsijom i endocervikalnim kiretmanom na koje bi se nadovezala konizacija ukoliko bi bila neophodna.

Radi procene proširenosti bolesti u svakodnevnoj kliničkoj praksi se koriste sledeći dodatni dijagnostički postupci: rentgenski snimak grudnog koša (RTG), ultrasonografija male karlice i abdomena (UZ), cistoskopija i rektosigmoidoskopija u slučajevima kada postoji sumnja na prodor tumora u mokraćnu bešiku i/ili rektum, te irigografija (13).

Primena imidžing metoda, uključujući pre svega kompjuterizovanu tomografiju (CT), magnetno rezonantni imidžing (MRI), kao i hibridne imidžing metode, odnosno pozitronsku emisionu tomografiju integrisanu sa kompjuterizovanom tomografijom (PET/CT), široko je rasprostranjena u dijagnostici karcinoma grlića materice.

Svakako ne treba izostaviti ni laboratorijske pretrage, koje uključuju kompletnu krvnu sliku, sedimentaciju, biohemijske analize, urin i urinokulturu, posebno određivanje relevantnih tumorskih markera, koji obuhvataju skvamozni ćelijski karcinomski antigen (SCCA) i karcinoembrionski antigen (CEA) (13).

Adekvatno određivanje stepena proširenosti karcinoma grlića materice koje odgovara anatomskoj proširenosti bolesti je polazna tačka za odabir i planiranje terapijskih modaliteta u lečenju karcinoma grlića materice.

Ukoliko se proširenost bolesti podceni, te se na osnovu toga planira terapija, lečenje karcinoma će biti insuficijentno. S druge strane, ukoliko se pak proširenost bolesti preceni, posledično dolazi do udvajanja terapijskih modaliteta koji sa sobom nose veću mogućnost komplikacija i terapijskih sekvela, kao i povećan utrošak materijalnih sredstava neophodnih za sprovođenje na ovaj način planirane terapije (13,45,46).

Određivanje stepena proširenosti bolesti zasniva se na kliničkom pregledu, pregledu pomoću imidžing metoda, odnosno kompjuterizovanom tomografijom (CT), magnetno rezonantnog imidžinga (MRI) i pozitronskom emisionom tomografijom / kompjuterizovanom tomografijom (PET/CT), kao i pregledu žlezda čuvara (sentinealnih limfnih žlezda), te hirurškom i patohistološkom pregledu.

1.1.5.1. Određivanje stepena proširenosti karcinoma grlića materice pomoću kliničkog pregleda

Prema važećoj preporuci Internacionalnog udruženja ginekologa i obstetričara (FIGO) određivanje stadijuma karcinoma grlića materice zasniva se na kliničkom pregledu (1). Dobro je poznata činjenica da aktuelna preporuka FIGO-a ne uzima u obzir važne prognostičke faktore, poput veličine tumora i jedan od svakako najbitnijih prognostičkih faktora koji predstavlja krucijalnu smernicu u planiranju terapijskih modaliteta lečenja karcinoma grlića materice - limfonodalni status, odnosno prisustvo malignog procesa u limfnih žlezdama (1,47-51).

Najviše zamerki postojećim terapijskim protokolima upućuje se upravo zbog toga što se modaliteti terapije, ekstenzivnost operativnog zahvata ili polja zračenja planiraju bez poznavanja limfonodalnog statusa, te se na taj način stadijum bolesti najčešće podceni, pa je posledično nakon operativnog lečenja i uvida u patohistološki nalaz potrebno sprovesti dodatnu radijacionu i /ili citostatsku terapiju. (32,47-51).

Udvajanje terapijskih procedura prilikom tretmana pacijentkinja obolelih od karcinoma grlića materice, treba izbeći što je od izuzetnog značaja za svakog medicinskog profesionalca u oblasti onkologije (48-50).

Literaturni navodi su pokazali da je diskrepanca između stadijuma bolesti po FIGO-u i hirurško-patološkog nalaza 17-23% u stadijumu bolesti IB po FIGO klasifikaciji i čak 39-67% u II-IV stadijumu bolesti prema istoj klasifikaciji (13,52).

Stoga je određivanje stadijuma bolesti po FIGO-u podobnije za standardizaciju epidemioloških analiza i praćenje terapijskih rezultata (13).

Prema revidiranoj FIGO klasifikaciji invazivni karcinom grlića materice klasifikovan je u IV stadijuma, a svaki od njih u podstadijume označene slovima a, b i c (tabela 5.) (1).

Tabela 5. FIGO klasifikacija stadijuma karcinoma grlića materice (1)

FIGO stadijum	Definicija stadijuma bolesti
0	Carcinoma in situ (preinvazivni karcinom)
I	Cervikalni karcinom ograničen na uterus (širenje ka korpusu treba zanemariti)
Ia	Invazivni karcinom mikroskopski dg. Invazija strome maksimalno do 5 mm dubine, i horizontalno širenje ≤ 7 mm. Na klasifikaciju ne utiču invazija vaskularnog prostora, venskog ili limfnog
Ia1	Stromalna invazija ≤ 3 mm u dubinu i ≤ 7 mm u širinu
Ia2	Stromalna invazija veća od 3 mm, a manja od 5 mm, sa horizontalnim širenjem do 7 mm
Ib	Klinički vidljiva lezija ograničena na grlić ili mikroskopska lezija veća od T1a/Ia2
Ib1	Klinički vidljiva lezija, najveća dimenzija ≤ 4 cm
Ib2	Klinički vidljiva lezija, najveća dimenzija > 4 cm
II	Cervikalni karcinom koji se proširio izvan uterusa, ali ne do pelvičnih zidova ili na donju trećinu vagine
Ila	Tumor bez invazije parametrija
Ila1	Klinički vidljiva lezija, najveća dimenzija ≤ 4 cm
Ila2	Klinički vidljiva lezija, najveća dimenzija > 4 cm
Ilb	Tumor sa invazijom parametrija
III	Tumor koji se proširio do pelvičnih zidova i/ili zahvata donju trećinu vagine, i/ili uzrokuje hidronefrozu ili afunkciju bubrega
IIIa	Tumor zahvata donju trećinu vagine, bez širenja na pelvične zidove
IIIb	Tumor se raširio na pelvične zidove i/ili uzrokuje hidronefrozu ili afunkciju bubrega
IVa	Tumor zahvata mukozi m. bešike ili rektuma, i/ili se širi izvan male karlice
IVb	Udaljene metastaze (uključuje peritonealno širenje, zahvaćenost supraklavikularnih ili mediastinalnih limfnih čvorova, pluća, jetre, kosti)

Stadijum I podrazumeva prisustvo karcinoma koji je ograničen samo na grlić materice, stadijum II uključuje tumore sa prodorom u vaginu i parametrija. Uznappedovali stadijum III označava prodor tumora do karličnih zidova, prisustvo hidronefroze bubrega ili invazije donje trećine vagine dok stadijum IV obuhvata prisustvo udaljenih metastaza izvan karlice ili pak infiltraciju sluzokože mokraćne bešike i rektuma (slika 1.) (1).

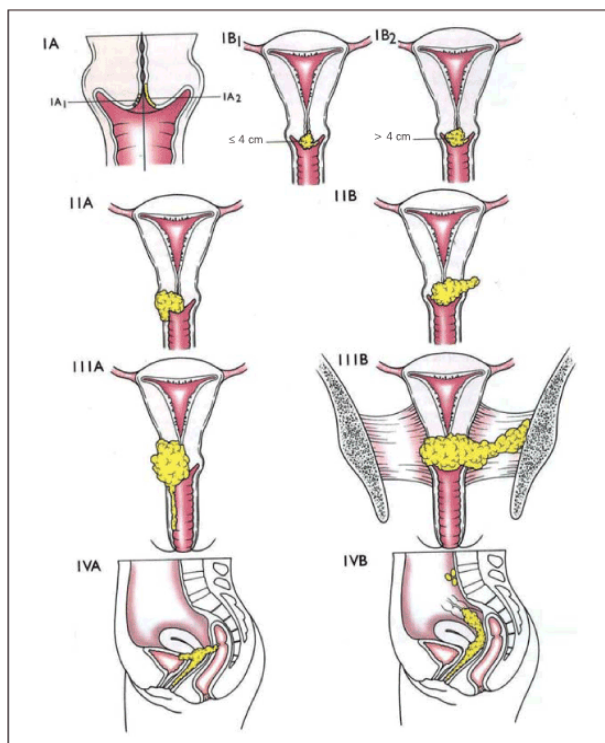


Figure 1. Staging of uterine cervix carcinoma according to FIGO⁽⁹⁾.

Slika 1. Određivanje stadijuma karcinoma grlića materice prema FIGO klasifikaciji (1)

1.1.5.2. Određivanje stepena proširenosti karcinoma grlića materice pomoću kompjuterizovane tomografije (CT)

Kompjuterizovana tomografija (CT) je dijagnostička imidžing metoda u koju se do pojave magnetno rezonantnog imidžinga polagalo puno nade u pogledu egzaktnog dijagnostičkog postizanja procene tačne proširenosti karcinoma grlića materice. Naime, prevladavalo je mišljenje da bi CT mogao imati velikog značaja prilikom evaluacije veličine tumora, invazije parametrija, određivanja statusa limfnih žlezda te udaljenih metastaza, a upravo svi oni čine značajne prognostičke faktore u evaluaciji i tretmanu

karcinoma grlića materice (53).

Dostupna literatura ukazuje da CT doprinosi dopriniti sveukupnom preciznijem određivanju stadijuma karcinoma grlića materice u dodatku na kliničko stadiranje bolesti prema FIGO klasifikaciji (54-56).

Ipak, CT ima značajna ograničenja u detekciji karcinoma grlića materice, pre svega zbog ograničene kontrastne rezolucije u području karlice. Kada je primarni tumor vidljiv prilikom CT dijagnostike, on je hipodenzan u odnosu na normalno tkivo cervikalne strome, međutim u čak 50% slučajeva karcinoma grlića materice FIGO stadijum IB, tkivo karcinoma je izodenzno sa zdravim tkivom grlića materice (57).

Imajući u vidu ovu činjenicu mogućnost izostanka dijagnostikovanja karcinoma grlića materice CT-om raste upravo proporcionalno veličini primarne tumorske lezije, odnosno što je lezija manjih dimenzija, raste mogućnost previda iste (57).

Prema meta-analizi Bipat-a i saradnika, senzitivnost kompjuterizovane tomografije prilikom detekcije invazije parametrija iznosi 55%, s tim da u slučaju postojanja rane invazije parametrija, postoji identično ograničenje dijagnostičke metode kao u slučaju veličine primarne tumorske lezije (57,58).

Stoga ne iznenađuje da su Hancke i saradnici ukazali na činjenicu da je klinički pregled tačniji od kompjuterizovane tomografije u proceni rane invazije parametrija (59).

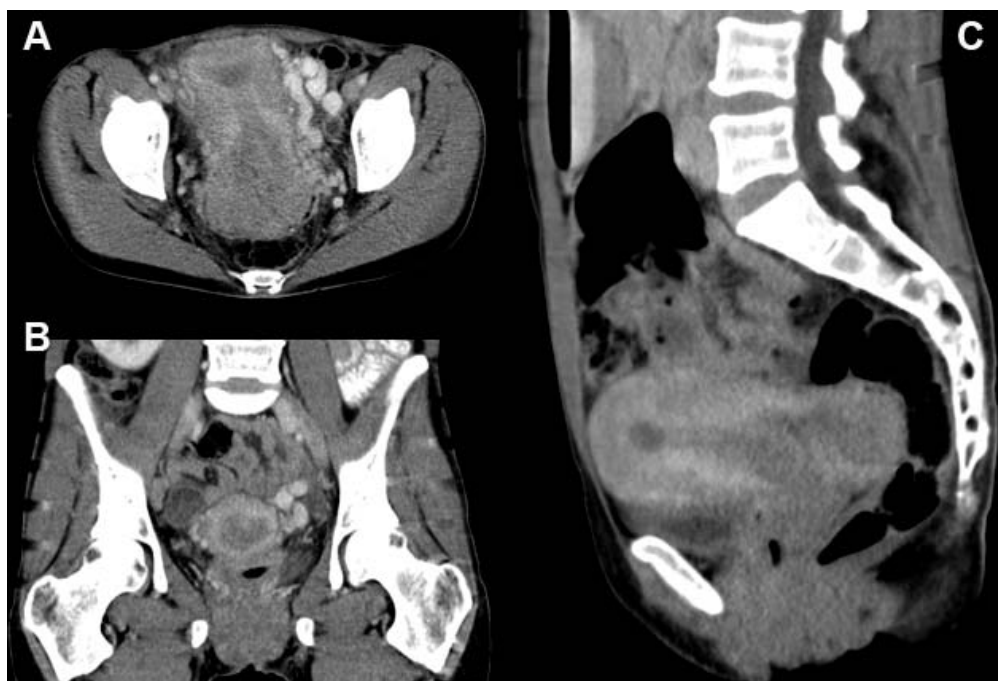
Specifičnost kompjuterizovane tomografije u proceni uvećanja limfnih žlezda je prilično visoka i kreće se do 93%, ali s druge strane senzitivnost u odnosu na postojanje metastaza u limfnim žlezdama iznosi svega 44% (58,59).

Senzitivnost kompjuterizovane tomografije u detekciji invazije mokraćne bešike i rektuma nije nezadovoljavajuća, i iznosi 71%, dok specifičnost iznosi 73% (58).

Uvećanje grlića materice, njegove iregularne ivice, ekscentričan prikaz parametrija, obliteracija periuretralnog masnog tkiva mogu biti indirektni, nespecifični znaci postojanja malignog tumora (13).

Kompjuterizovana tomografija je pouzdana u dijagnostici uznapredovalog karcinoma grlića materice, invazije parametrija koja dopire do karličnog zida, masivne infiltracije mokraćne bešike ili rektuma, kao i uretralne opstrukcije (slika 2.) (13,59,60).

U zemljama u razvoju gde je incidenca karcinoma grlića materice relativno visoka, kompjuterizovana tomografija je vodeća metoda izbora u oblasti dodatne dijagnostike usled svoje dostupnosti, te manje cene koštanja u odnosu na ostale imidžing metode.



Slika 2. MDCT uznapredovalog cervikalnog karcinoma. a) aksijalni CT sken; b) CT - rekonstrukcija u koronalnoj ravni; c) CT - rekonstrukcija u sagitalnoj ravni.

1.1.5.3. Određivanje stepena proširenosti karcinoma grlića materice pomoću magnetno rezonantnog imidžinga (MRI)

Prema odrednicama vodiča Evropskog udruženja urogenitalne radiologije (ESUR) magnetno rezonantni imidžing (MRI) je imidžing procedura izbora za lokalno određivanje stepena proširenosti karcinoma grlića materice (61).

Dijagnostička vrednost MRI ima utemeljenje u odličnoj prostornoj i kontrastnoj rezoluciji mekih tkiva, mogućnosti multisekvencionalnog snimanja, kao i visokoj tkivnoj specifičnosti, što sveukupno omogućava sofisticiranu diferencijaciju zdravog tkiva i tkiva karcinoma grlića materice (61-63).

Internacionalno udruženje ginekologa i obstetričara (FIGO) predlaže upotrebu MRI kod utvrđivanja stadijuma karcinoma grlića materice prilikom odluke o definitivnom terapijskom modalitetu, i to kao zamenu za invazivnije tehnike kao što su cistoskopija i endoskopija u evaluaciji proširenosti tumorskog procesa na mokraćnu bešiku i rektum (64-66).

Prilikom određivanja stadijuma karcinoma grlića materice MRI ima ulogu da odredi veličinu i lokalizaciju tumorske lezije, prisustvo invazivnog procesa u okolnim

strukturama, te postojanje metastatskih fokusa uključujući i povećane limfne žlezde u maloj karlici i abdomenu. Karcinom grlića materice se u T2W sekvenci jasno razlikuje od hipointenznog signala normalne strome grlića i tela materice, mišićnih slojeva vagine, mokraćne bešike i rektuma, te se prikazuje kao masa povišenog intenziteta signala. Prema literaturnim navodima magnetna rezonanca obezbeđuje tačnost procene stadijuma od 95% za stadijume IB i više po FIGO klasifikaciji (64-68).

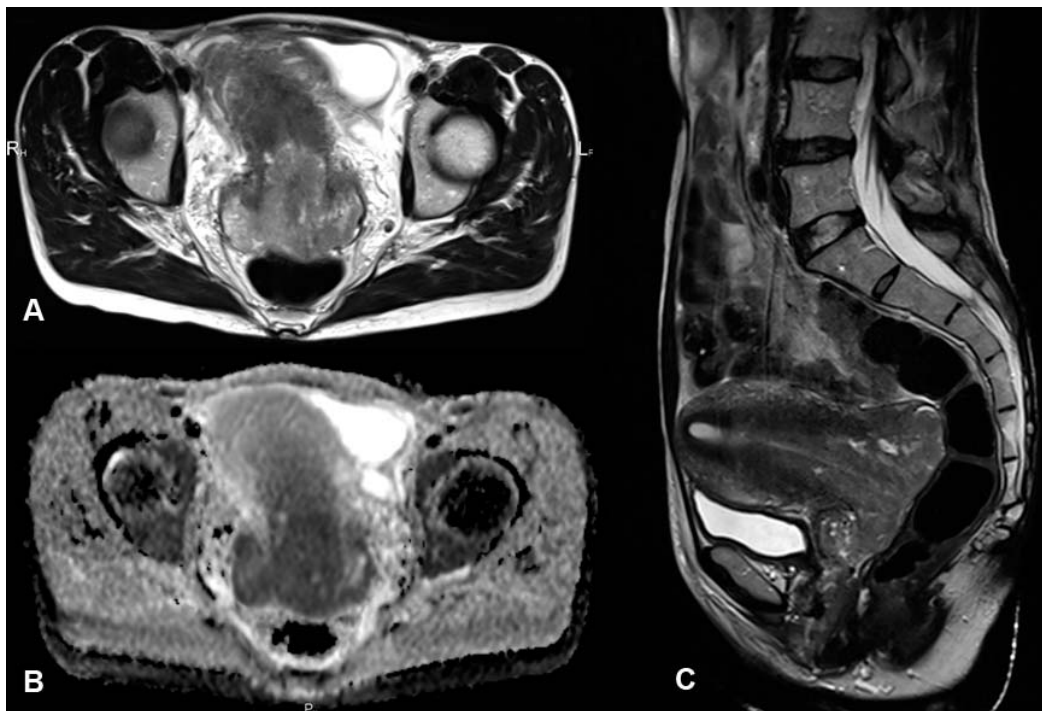
Opređeljujući anatomske detalje prilikom procene stadijuma karcinoma grlića materice jeste fibrozni prsten cervikalne strome, koji je na T2W sekvencama niskog intenziteta signala i kao takav govori u prilog odsustva parametrijalne infiltracije. S druge strane, potpuni prekid stromalnog prstena, sa nodularnim ili iregularnim intenzitetom signala tumora koji se širi u parametrija predstavlja pouzdan znak invazije (13,64-66).

Prilikom procene prisustva infiltracije vaginalnih forniksa, važan dijagnostički element je prekid hipointenznog vaginalnog zida na T2W sekvenci, dok prisustvo postkontrastnog pojačanja na T1W sekvenci opredeljuje za vaginalnu infiltraciju (13).

Samo primena T2W sekvence obezbeđuje pouzdanu procenu infiltracije zida mokraćne bešike i rektuma, pri čemu postojanje sloja masnog tkiva između zida mokraćne bešike ili rektuma i tumora predstavlja znak da ove strukture nisu zahvaćene tumorom, dok postojanje hiperintenznog zadebljanja mukoze, prekid kontinuiteta hipointenznog mišićnog sloja ovih organa, postojanje tumorske mase u lumenu mokraćne bešike ili rektuma predstavlja siguran znak infiltracije (slika 3.) (13).

Procena postojanja metastaza pomoću MRI u limfnim žlezdama se takođe vrši indirektno, odnosno na osnovu dimenzija limfne žlezde. Naime, kriterijum da se pretpostavi sumnja na postojanje metastaze u limfnoj žlezdi pomoću MRI je da je kraća osa 10 mm ili više, a prema literaturnim podacima prosečna tačnost nalaza iznosi 77-90%, s tim što najveći broj lažno negativnih nalaza postoji zbog relativno visokog procenta mikrometastaza u limfnim žlezdama koje su normalne veličine (68-72).

MRI, kao potpuno neinvazivna dijagnostička metoda, ima višestruku ulogu u dijagnostici karcinoma grlića materice, omogućavajući određivanje stepena proširenosti bolesti i prognostičkih faktora ključnih za planiranje terapije, praćenje efekata terapije i dijagnostiku recidiva (61-63, 65-67).



Slika 3. MRI uznapredovalog karcinoma grlića materice. a) T2W aksijalni MR tomogram; b) ADC mapa; i c) T2W sagitalni MR tomogram.

1.1.5.4. Određivanje stepena proširenosti karcinoma grlića materice pomoću pregleda žlezda čuvara (sentinelnih limfatika)

Limfne žlezde stražari, odnosno sentinelni limfatici definišu se kao limfne žlezde koje prve primaju limfu, neposredno iz primarnog tumora.

Kako je jedan od najvažnijih prognostičkih faktora za većinu solidnih tumora prisustvo metastaza u limfnim žlezdama, tako je i metoda identifikacije sentinelnih limfatika, njihovog operativnog odstranjivanja i patohistološkog pregleda u toku operacije našla primenu kod karcinoma grlića materice i vulve (13).

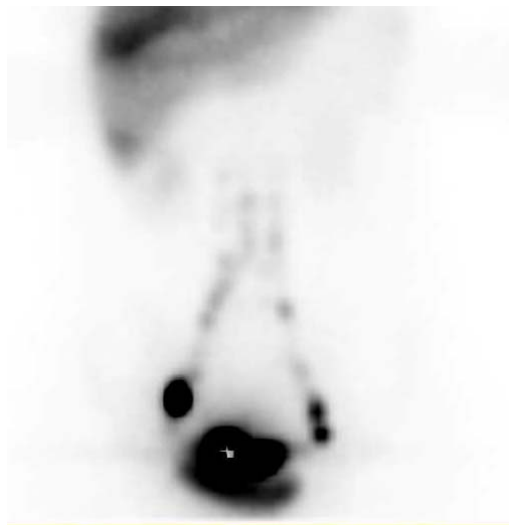
Ova metoda podrazumeva identifikaciju sentinelnog limfatika kod ranog stadijuma karcinoma grlića materice (FIGO stadijumi IA2-IB2), metodom statičke i dinamičke scintigrafije, a nakon preoperativne aplikacije radiofarmaka u stromu grlića materice, kao i potonju intraoperativnu detekciju radiofarmaka ručnom hirurškom gama sondom, uz paralelnu neposrednu vizualizaciju nakon preoperativne aplikacije vitalne boje u stromu grlića materice (72-74).

Preciznim izvođenjem kombinovane tehnike, odnosno statičke i dinamičke scintigrafije, te primene bojene tehnike i detekcije radionuklida ručnim gama brojačem, u najvećem broju slučajeva, može se sa sigurnošću odrediti sentinelni limfatik kod ranog stadijuma

maligne neoplazme grlića materice (FIGO stadijumi IA2-IB2) (slika 4.) (72, 75-77).

U slučaju odsutnosti metastaza u sentinelnom limfiku, u izvesnim prilikama i pod precizno utvrđenim kriterijumima, stvorili bi se uslovi za izostanak radikalne disekcije pelvičnih limfnih žlezda (75,76,78).

Metoda određivanja stadijuma karcinoma grlića materice pomoću detekcije sentinelnog limfatika je značajna sa aspekta poštude pacijentkinja u smislu radikalnosti operativnog pristupa, a samim tim i smanjenja broja i težine komplikacija nakon limfadenektomije.



Slika 4. Sentinel node limfoscintigrafija u karcinomu cerviksa demonstrira nakupljanje radiofarmaka u limfnim čvorovima karlice

1.1.5.5. Određivanje stepena proširenosti karcinoma grlića materice pomoću endoluminalnog ultrazvuka

U poslednjim dekadama, brojne su studije ispitivale ulogu transvaginalnog i transrektalnog ultrazvuka (US) u dijagnostici karcinoma grlića materice, obraćajući pažnju na različite parametre, uključujući i veličinu primarnog tumora te lokoregionalno širenje karcinoma grlića materice. Kako primarni tumor karcinoma grlića materice u početnom stadijumu nije jednostavno detektovati pomoću dijagnostičkih imidžing procedura, jasno je da ni transvaginalne i transrektalne ultrazvučne tehnike nisu izuzetak (79,80).

Ipak, sa progresijom bolesti, tumor se pomoću endoluminalnog US prezentuje kao hipoehogena ili izoehogena regija sa nedefinisanim marginama, ili pak kao uvećan grlić materice sa heterogenom ehogenošću (79,81,82).

Karcinom grlića materice sa endofitnim rastom se teško može razlikovati od okolne zdrave strome, za razliku od jasno definisanih tumorskih lezija egzofitnog rasta. Kod malog broja slučajeva karcinoma grlića materice koji se prezentuju fokalnim

hipoehogenim, hiperehogenim ili lezijama mešovite ehogenosti, unutar strome grlića materice mogu se napraviti jasne razlike u odnosu na okolnu zdravu stromu (79,80).

Kada dodje do širenja primarnog tumora karcinoma grlića materice u okolno tkivo parametrija, US prezentacija ima karakteristike asimetrične iregularne ili nodularne lezije sa pojavom parenhimatoznog tkiva ehogenih karakteristika identičnih primarnom tumoru. U slučaju širenja karcinoma grlića materice iz područja parametrija ultrazvučno se verifikuje prisustvo tumorske mase koja infiltriše muskulaturu zida male karlice, prisustvo invazivnog procesa u zidu mokraćne bešike i rektuma (79,80).

US određivanje stadijuma karcinoma grlića materice ima svoja ograničenja koja se ogledaju pre svega u maloj kontrastnoj rezoluciji što prouzrokuje poteškoće u vizualizaciji primarne tumorske lezije u smislu jasne demarkacije od normalnog tkiva strome grlića materice i parametrija (80).

U slučaju istovremenog prisustva druge intrapelvične patologije kao što su inflamatorna oboljenja i endometrioza može doći do precenjivanja stadijuma karcinoma grlića materice sa svim konsekvencama koje nosi sledstvena odluka o izboru terapijskih modaliteta lečenja (80).

Nemogućnost adekvatne vizualizacije kompletnog anatomskog prostora male karlice, jasnog definisanja limfnih čvorova koji su potencijalno zauzeti tumorskim procesom kao i ostalih potencijalnih metastatskih fokusa predstavlja ozbiljan problem prilikom utvrđivanja jasne anatomske proširenosti bolesti u cilju definisanja primarnog terapijskog modaliteta lečenja.

1.1.5.6. Određivanje hirurškog stepena proširenosti karcinoma grlića materice pomoću intraoperativnog pregleda

Limfonodalni status pored veličine tumora, dubine stromalne invazije i postojanja limfovaskularne invazije predstavlja jedan od krucijalnih prognostičkih faktora, te kao takav igra bitnu ulogu u odabiru terapijskih modaliteta i značajno utiče na preživljavanje pacijentkinja.

Prema pojedinim autorima diskrepanca između kliničkog stadijuma i patohistološkog nalaza od 26% u stadijumu Ib, 45% u stadijumu IIa, 60% u stadijumu IIb, 66% u stadijumu IIIa i čak 95% u IIIb stadijumu bolesti rezultat je pre svega nepoznavanja statusa limfnih žlezda, a naročito eventualnog postojanja metastaza u paraaortalnim limfnim žlezdama koje se smatraju udaljenim metastazama i klasifikuju karcinom grlića materice u IV b stadijum po FIGO klasifikaciji (13).

U bolesnica u kojih se ustanovi da su limfne žlezde negativne, zračno polje se ograničava

na malu karlicu čime su smanjene eventualne komplikacije i toksični efekti radioterapije. U slučaju pozitivnih limfnih žlezda primenjuje se zračenje širim poljem, koje ukoliko su pozitivne i paraaortalne limfne žlezde, uključuje i paraaortalno polje (13,83).

Hirurško određivanje stepena proširenosti karcinoma grlića materice omogućava individualizaciju terapije što može dovesti do poboljšanja kliničkog ishoda (13).

Primena laparoskopske hirurške tehnike uz mogućnost laparoskopske limfadenektomije i biopsije limfnih žlezda u svrhu operativnog određivanja stadijuma karcinoma grlića materice, otvara nove perspektive, te bi na taj način načinjena laparoskopska evaluacija pre planirane radikalne operacije mogla definisati grupu pacijentkinja kod kojih treba odustati od operativnog tretmana i odlučiti se za drugi terapijski modalitet.

1.1.5.7. Određivanje stadijuma karcinoma grlića materice pomoću patohistološkog pregleda (PH)

Američki Komitet za Karcinom (American Joint Committee on Cancer) predložio je TNM klasifikaciju, koja se bazira na proširenosti primarnog tumora (T), postojanju metastaza u limfnim čvorovima (N) i postojanju udaljenih metastaza (M) (2).

TNM klasifikacija podrazumeva i određivanje zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova (N), gde spadaju: paracervikalni, parametrijalni, obturatori, spoljašnji, unutrašnji i zajednički ilijakalni, presakralni i sakralni limfni čvorovi. Metastaze u paraaortalnim limfnim čvorovima smatraju se udaljenim metastazama (2).

FIGO i TNM klasifikacija su u osnovi iste, a stadijumi bolesti su komparabilni u navedenim klasifikacijama.

Posebnu pažnju treba obratiti na činjenicu da prema AJCC klasifikaciji prisustvo metastaza u regionalnim limfnim žlezdama, što prema TNM klasifikaciji odgovara N1, prevodi stadijum bolesti prema FIGO klasifikaciji u stadijum IIIB (tabela 6.) (2).

Tabela 6. Uporedna AJCC i FIGO klasifikacija stadijuma karcinoma grlića materice (2)

KLINIČKI		DEFINICIJA STADIJUMA BOLESTI	PATOLOŠKI	
Raširenost bolesti pre bilo kakvog tretmana			Procena nakon def. hirurškog tretmana	
TNM	FIGO	PRIMARNI TUMOR (T)	TNM	FIGO
Tx		Ne može se proceniti primarni tumor	Tx	
T0		Nema dokaza za postojanje primarnog tumora	T0	
Tis		Carcinoma in situ (preinvazivni karcinom)	Tis	
T1	I	Cervikalni karcinom ograničen na uterus (širenje ka korpusu treba zanemariti)	T1	I
T1a	Ia	Invazivni karcinom mikroskopski dg. Invazija strome maksimalno do 5 mm dubine, i horizontalno širenje ≤ 7 mm. Na klasifikaciju ne utiču invazija vaskularnog prostora, venskog ili limfnog	T1a	Ia
T1a1	Ia1	Stromalna invazija ≤ 3 mm u dubinu, i ≤ 7 mm u širinu	T1a1	Ia1
T1a2	Ia2	Stromalna invazija veća od 3 mm, a manja od 5 mm, sa horizontalnim širenjem do 7 mm	Ta1a2	Ia2
T1b	Ib	Klinički vidljiva lezija ograničena na grlič ili mikroskopska lezija veća od T1a/Ia2	T1b	Ib
T1b1	Ib1	Klinički vidljiva lezija, najveća dimenzija ≤ 4 cm	T1b1	Ib1
T1b2	Ib2	Klinički vidljiva lezija, najveća dimenzija > 4 cm	T1b2	Ib2
T2	II	Cervikalni karcinom koji se proširio izvan uterusa ali ne do pelvičnih zidova ili na donju trećinu vagine	T2	II
T2a	IIa	Tumor bez invazije parametrija	T2a	IIa
T2a1	IIa1	Klinički vidljiva lezija, najveća dimenzija ≤ 4 cm	T2a1	IIa1
T2a2	IIa2	Klinički vidljiva lezija, najveća dimenzija > 4 cm	T2a2	IIa2
T2b	IIb	Tumor sa invazijom parametrija	T2b	IIb
T3	III	Tumor koji se proširio do pelvičnih zidova i/ili zahvata donju trećinu vagine, i/ili uzrokuje hidronefrozu ili afunkciju bubrega	T3	III
T3a	IIIa	Tumor zahvata donju trećinu vagine, bez širenja na pelvične zidove	T3a	IIIa
T3b	IIIb	Tumor se raširio na pelvične zidove i/ili uzrokuje hidronefrozu ili afunkciju bubrega	T3b	IIIb
T4	IVa	Tumor zahvata mukožu m. bešike ili rektuma, i/ili se širi izvan male karlice	T4	IVa
TNM	FIGO	REGIONALNI LIMFNI ČVOROVI (N)	TNM	FIGO
Nx		Ne mogu se proceniti regionalni limfni čvorovi	Nx	
N0		Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima	N0	
N1	IIIb	Metastaza u regionalnim limfnim čvorovima	N1	IIIb
TNM	FIGO	UDALJENE METASTAZE (M)	TNM	FIGO
M0		Bez udaljenih metastaza		
M1	IVb	Udaljene metastaze (uključuje peritonealno širenje, zahvaćenost supraklavikularnih ili mediastinalnih limfnih čvorova, pluća, jetre, kosti)	M1	IVb

1.1.6. Prognostički faktori kod karcinoma grlića materice

Stadijum karcinoma grlića materice u momentu postavljanja dijagnoze predstavlja jedan od najznačajnijih prognostičkih faktora.

Velika studija koja je uključila pacijentkinje obolele od karcinoma grlića materice stadijum IB bolesti prema FIGO klasifikaciji, sprovedena od strane Gynecologic Oncology Group (GOG) (GOG-49) pokazala je da su najznačajniji faktori koji utiču na prisustvo metastaza u regionalnim limfnim žlezdama prisustvo limfno-vaskularne invazije, veličina tumora i dubina stromalne invazije (84,85). Smatra se da odsustvo limfno-vaskularne invazije, lezija manja od 2 cm, površna stromalna invazija i dobro diferentovane maligne ćelije predstavljaju dobre prognostičke faktore, dok postojanje limfno-vaskularne invazije, lezija veća od 2 cm, duboka stromalna invazija zajedno sa pozitivnim postoperativnim marginama parametrija i vagine te prisutnim metastazama u regionalnim limfnim žlezdama predstavljaju loše prognostičke faktore.

Multivarijantna analiza prognostičkih faktora kod 626 pacijentkinja obolelih od karcinoma grlića materice stadijumi II, III i IV prema FIGO klasifikaciji sprovedena takođe od strane Gynecologic Oncology Group (GOG) pokazala je da su paraaortalni i pelvični limfni status u pogledu prisustva metastaza osnovne bolesti, veličina tumora, godine pacijenta, opšti zdravstveni status pacijentkinje, te klinički stadijum bolesti ključni za progression-free interval i preživljavanje (86). Studija je naime potvrdila od ranije poznatu činjenicu o važnosti postojanja metastaza u paraaortalnim limfnim žlezdama, te se može sa sigurnošću reći da to predstavlja nezavistan i negativan prognostički faktor. Status pelvičnih limfnih čvorova u smislu postojanja metastaza je od značaja tek u slučaju kada su paraaortalni limfni čvorovi negativni (86).

Uprkos brojnim literaturnim navodima još uvek je kontradiktorna da li adenokarcinom grlića materice nosi sa sobom značajno lošiju prognozu u odnosu na planocelularni karcinom grlića materice (87-89).

Opšti prognostički faktori koji mogu da utiču na ishod lečenja su opšte stanje pacijentkinje i nutritivni status. Anemični pacijenti imaju slabiji odgovor na radiološku i citostatsku terapiju. Posebno loš ishod bolesti prisutan je kod pacijentkinja sa poremećenim imunim sistemom kao što je to u slučaju AIDS-a, te dugotrajne aplikacije imunosupresivne terapije (13,90).

Prema dosadašnjim rezultatima istraživanja ostali faktori koji mogu uticati na ishod lečenja karcinoma grlića materice uključuju nivo ekspresije *C-myc* oncogene kod planocelularnog karcinoma grlića materice, broj ćelija u S fazi ćelijskog ciklusa kod ranog karcinoma grlića materice, prisustvo HPV-18 DNA u tkivu karcinoma grlića materice, te polimorfizam Gamma-glutamyl hidrolaze enzima koji značajno utiče na

terapijski odgovor nakon aplikacije Cisplatina (91-95).

Može se dakle reći da na izbor terapijskih modaliteta i formiranje protokola lečenja presudan uticaj imaju sledeći prognostički faktori: stadijum bolesti, volumen tumora, zahvaćenost limfnih žlezda (njihova lokalizacija, broj i volumen), postojanje limfovaskularne invazije (LVI), dubina stromalne invazije, inficiranost HPV virusima visokog onkogenog potencijala, stepen diferentovanosti malignih ćelija i postojanje nepovoljnih patohistoloških tipova.

1.2. Hibridni dijagnostički imidžing - PET/CT

U periodu ranog razvoja pozitronske emisione dijagnostike, od sredine 50-tih godina prošlog veka, pa sve do sredine devedesetih godina pozitronska emisiona tomografija (PET) dugo se smatrala za metodu od izrazitog značaja u istraživačkim krugovima, sa velikim potonjim isčekujućim potencijalom. Ipak, tek uvođenjem F-18 fluoro-2-deoksi-D-glukoze (18F-FDG) kao preovlađujućeg radiofarmaka, PET započinje da dobija i klinički značaj. Razvojem hibridnog imidžinga nakon 2000. godine, integracijom pozitronske emisione tomografije i kompjuterizovane tomografije (PET/CT) u hibridnu dijagnostičku metodu koja objedinjuje metaboličku informaciju sa morfoanatomskom lokalizacijom, započinje pravi procvat i puno kliničko prihvatanje indikacionih opsega PET/CT metode sa 18F-FDG radiotrejserom (96-98).

Naime, dobro je poznata činjenica da u stanju gladovanja ćelije većine tkiva koriste slobodne masne kiseline da opskrbe svoje energetske potrebe. Nakon obroka koji sadrži glukozu, nivo insulina raste i većina tkiva se vraća na utilizaciju glukoze. Isto tako je poznato da maligne ćelije prevashodno koriste glukozu i preferiraju njenu utilizaciju u odnosu na masne kiseline, što je princip koji je Otto Warburg uočio još početkom prošlog veka (99). On je naime uočio da metabolizam malignih ćelija u hipoksiji anaeroban, te da čak i u odsustvu hipoksije maligne ćelije dominantno obezbeđuju energiju anerobnim metabolizmom, što podrazumeva povećanu utilizaciju glukoze. Stoga neposredno proističe da većina malignih tumora ima povećani stepen utilizacije glukoze (100).

Pošto je analog glukoze, FDG otvara mogućnost neinvazivnog imidžinga utilizacije glukoze, upravo zbog visokog stepena glikolize koja se obavlja u malignim ćelijama.

Upravo se iz ovih razloga 18F-FDG PET/CT imidžing u onkologiji izvodi u stanju gladovanja, kada je preuzimanje glukoze u zdravim ćelijama nisko, te se postiže visok stepen diferencijacije malignih lezija u odnosu na normalna, zdrava tkiva (101-103).

Stoga se bez rezerve može konstatovati da je 18F-FDG PET/CT imidžing metabolički imidžing na morfološkoj potki, koji detektuje pojačani stepen utilizacije glukoze tumorskog tkiva, različit od okolnog normalnog tkiva (104,105).

Pored ovih odlika, način produkcije izotopa, sinteze radiofarmaka i mogućnost optimalne regionalne distribucije 18F-FDG radiotrejsera, čiji je poluživot neznatno manji od dva sata i iznosi tačno 110 minuta, dodatno su omogućili da ovaj radiofarmak izbori mesto najupotrebljavanijeg u onkološkoj dijagnostici, ustanovljavajući termin 18F-FDG PET/CT-a gotovo sinonimom za celokupnu PET/CT dijagnostiku u onkologiji uključujući i ginekološke malignitete (106-109).

Važno je istaći da je pritom serumska glukoza takmac FDG-u u intracelularnom

transportu i potonjoj fosforilizaciji od strane heksokinaze, te je stoga stepen preuzimanja FDG obrnuto srazmeran koncentraciji glukoze u serumu i ukoliko je njena koncentracija visoka dolazi do povećanja broja lažno negativnih nalaza (110,111).

Zbog toga je važno imati u vidu da i standardizovana vrednost preuzimanja (standardized uptake value - SUV), kao standardizovana semikvantitativna veličina koja pruža informaciju o preuzimanju FDG u ispitivanom tkivu PET/CT-om, između ostalih parametara, poput telesne mase pacijenta, aplikovane doze i vremena proteklog od inicijalne aplikacije FDG, neposredno i obrnuto proporcionalno zavisi i od nivoa glukoze u serumu. Na osnovu dosadašnjih istraživanja, vrednost SUV od 2.5 definisana je kao granična, ali ne i apsolutna vrednost za procenu postojanja maligniteta (112,113).

Utvrđeno je da u FDG avidnih maligniteta, 18F-FDG PET/CT pokazuje dijagnostičku superiornost u detekciji malignih fokusa, sa senzitivnošću od oko 90% u odnosu na isključivo CT dijagnostiku, te se stoga dodatkom 18F-FDG PET/CT-a u dijagnostičkoj evaluaciji onkoloških bolesnika, čak u 10-30% menja njihovo dalje lečenje (114-117).

Uslovljeno biokinetikom FDG i fizičkim vremenom poluraspada pozitronskog emitera 18F, hibridni PET/CT imidžing se planira i izvodi u periodu od 60-90 minuta nakon iniciranja radiofarmaka. Snimanje je uslovljeno fazama koje podrazumevaju planiranje opsega CT dijagnostike na skaut projekciji, a koje se najčešće proteže od baze lobanje do sredine natkolenica, nakon kojeg sledi sekvencijalno snimanje PET pozicija koje u proseku obuhvataju oko 7 pozicija dijagnostičkog stola. Po završetku snimanja rekonstrukcijom podataka dobijaju se pojedinačni CT i PET preseki u tri ravni, koji se softverskom obradom fuzionišu u integrisane hibridne PET/CT skenove (118-120).

PET/CT dijagnostička snimanja u pacijentkinja sa cervikalnim karcinomom dominantno podrazumevaju upotrebu 18F-FDG u cilju dobijanja neophodnih informacija o onkološkom statusu u nelečenih i uznapredovalih cervikalnih karcinoma i u praćenju terapijskog odgovora, u slučaju sumnje na recidiv i u re-stejdžingu recidivantnog cervikalnog karcinoma (121).

Gotovo svi primarni cervikalni karcinomi veći od 7mm pokazuju jasnu 18F-FDG avidnost, umereno do značajno povećanog intenziteta metaboličke aktivnosti. Preuzimanje 18F-FDG se ne očekuje u nekrotičnom delu tumora ili unutar materične šupljine, potencijalno distendirane nakupljenom krvlju, seroznom tečnosti ili gnojem posledično tumorskoj opstrukciji endocervikalnog kanala. U slučaju ekstenzije tumora superiorno ka kavumu uterusa ili inferiorno ka vaginalnim džepovima, PET/CT može biti od značajne pomoći u delineaciji margina invazivnog tumora (122,123).

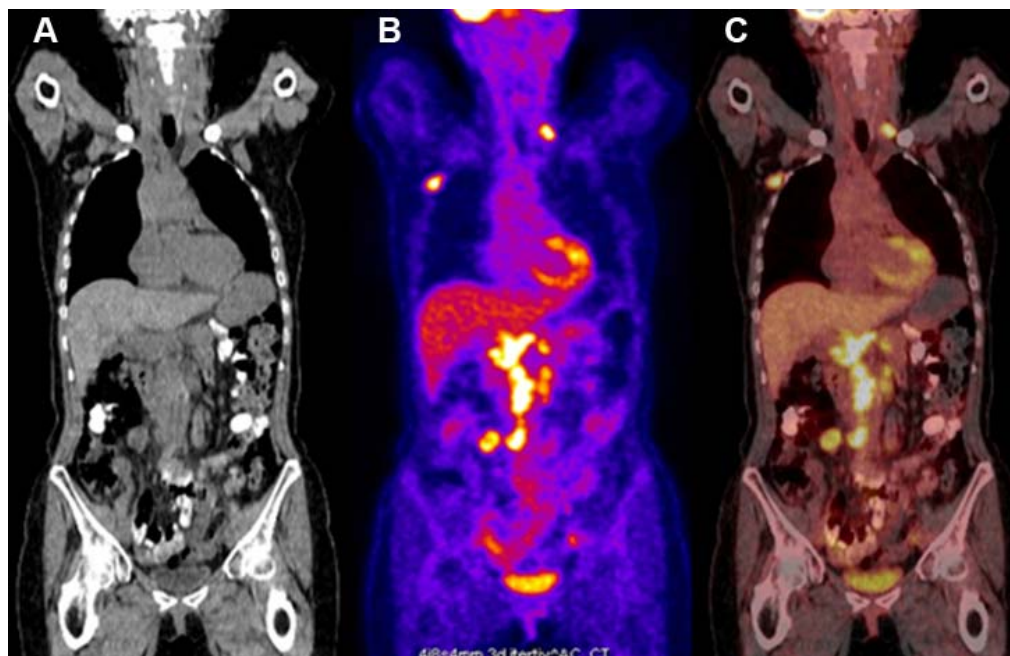
Validnost PET/CT-a u ranim stadijumima resektabilnog cervikalnog karcinoma i dalje je pod znakom pitanja, i predmet je istraživanja u cilju pokušaja ustanovljavanja uloge dijagnostičkog modaliteta. (124,125)

18F-FDG PET/CT abdomena i karlice smatra se dijagnostičkom metodom izbora u proceni nodalnog statusa u stadijumu II i većem u pacijentkinja sa suspektim recidivom bolesti (slika 5.) (126,127).

Zbog teže diferencijacije nodalnih metastaza od inflamatorne adenopatije i fibroznih promena, CT i MRI imaju suboptimalnu senzitivnost i specifičnost, dok 18F-FDG PET/CT može tačno identifikovati metastasku infiltraciju na osnovu metaboličke aktivnosti i u slučaju infiltracije limfatika nepromenjenih graničnih, odnosno normalnih dimenzija, ali uz limite koji uslovljavaju visok stepen lažno negativnih nalaza u slučaju postojanja nekrotično izmenjenih ili veoma malih limfatika (128-130).

Pojedine studije pokazuju povećanje dijagnostičke pouzdanosti u dijagnostičkoj obradi bolesnica sa cervikalnim karcinomom kroz pristup dvofaznim PET/CT skeniranjem, pri čemu drugu fazu čini odloženo snimanje nakon 3 sata od injiciranja radiofarmaka, najčešće u slučajevima postojanja nejasnog nalaza sa suspektno prisutnom lezijom. Najvažnija uloga odloženog snimanja počiva u mogućnosti definisanja etiologije suspektne lezije, u isključivanju prisustva fiziološke aktivnosti u crevima i genitourinarnom traktu i u isključivanju benigne lezije sa povišenim preuzimanjem 18F-FDG usled inflamacije ili tkivne reakcije (131)

Očekivanja da će uvođenje integrisanog PET/MRI imidžinga dodatno doprineti dijagnostičkoj evaluaciji u bolesnica sa cervikalnim karcinomom, tek ostaju da budu potvrđena u budućim istraživanjima (132,133).



Slika 5. Cervikalni karcinom FIGO IIIB sa paraortalnom infiltracijom i aksilarnom i supraklavikularnom metastazom. a) Koronalni CT snimak; b) PET sken; c) fuzionisani PET/CT sken.

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Poređenje parametara kliničkog nalaza, preoperativnog nalaza pozitronske emisije tomografije / kompjuterizovane tomografije i intraoperativnog nalaza sa parametrima patohistološkog nalaza
2. Ustanovljavanje vrednosti i pouzdanosti preoperativne dijagnostike proširenosti bolesti pozitronskom emisionom tomografijom / kompjuterizovanom tomografijom u odnosu na hirurško-patohistološko stepenovanje proširenosti bolesti te međusobno poređenje tačnosti i pouzdanosti navedenih dijagnostičkih metoda
3. Formulisanje algoritma dijagnostičkih postupaka u preoperativnom određivanju stadijuma karcinoma grlića materice uz izbor najpouzdanijih preoperativnih dijagnostičkih postupaka za definisanje operabilnosti karcinoma grlića materice

HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

1. Patohistološki nalaz predstavlja zlatni standard i kao takav je polazna osnova za komparaciju. U svakodnevnom kliničkom radu se pokazalo da je klinička klasifikacija po FIGO-u karcinoma grlića materice često subjektivna, nepouzdana i nedovoljna
2. U dijagnostici proširenosti karcinoma grlića materice postoji pozitivna korelacija između metoda pozitronske emisije tomografije / kompjuterizovane tomografije i hirurško-patološkog nalaza.
3. Nejasno određena primena današnje hibridne imidžing preoperativne dijagnostike proširenosti bolesti ima za posledicu udvajanje terapijskih modaliteta lečenja te pojavu postterapijskih komplikacija

3. MATERIJAL I METODE RADA

3.1 Materijal - izbor uzorka

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna studija u Institutu za onkologiju Vojvodine, na Odeljenju za ginekologiju, Klinike za operativnu onkologiju, u Centru za imidžing dijagnostiku i Zavodu za patologiju i citodijagnostiku. Istraživanje je sprovedeno u periodu od juna 2013. do avgusta 2015 godine. Ispitivani uzorak je obuhvatio 74 ispitanice. Iz istraživanja su isključene ispitanice koje nisu zadovoljavale sve kriterijume za formiranje uzorka i one koje nisu mogle biti statistički obrađene, ukupno 12 ispitanica. Podaci su analizirani i statistički obrađeni za ukupno 62 ispitanice.

U ispitivanu grupu su uključene ispitanice koje su u Institut za onkologiju Vojvodine upućene sa patohistološki verifikovanim invazivnim karcinomom grlića materice, a na osnovu kliničkog ginekološkog pregleda od strane Onkološke komisije za ginekološke tumore koju čine dva lekara specijaliste ginekologije-onkologije, radioterapeut, medikal onkolog i patolog, a u kojih je procenjeno da se radi o primarno operabilnom stadijumu bolesti. Patohistološka verifikacija karcinoma grlića materice dobijena je histološkim pregledom materijala dobijenog nakon biopsije, endocervikalnog kiretmana ili konizacije grlića materice. Na osnovu kliničkog ginekološkog pregleda primarno operabilni stadijumi kod kojih je planirana radikalna operacija prema Wertheim-Meigs-u obuhvatili su stadijume Ia2, Ib1, Ib2, IIa1 i početni IIb stadijum.

Ispitivanu grupu su činile dobno odgovarajuće ispitanice, starije od 18 godina a mlađe od 65 godina života koje prethodno nisu lečene od malignih bolesti, nisu primale prethodnu terapiju po protokolu za lečenje karcinoma grlića materice pre operativnog tretmana, nisu obolele od hroničnih bolesti koje predstavljaju kontraindikaciju za operativno lečenje, te ispitanice koje nemaju strah od zatvorenog prostora, odnosno klaustrofobiju.

Ispitanicama uključenim u istraživanje dato je usmeno objašnjenje o planiranim dijagnostičkim postupcima i lečenju, pročitale su pismenu informaciju te dobrovoljno potpisale pristanak da budu uključene u istraživanje.

3.2. Metode rada

U prvoj fazi istraživanja, ispitanice sa patohistološki verifikovanim karcinomom grlića materice nakon biopsije, kiretaže cervikalnog kanala i/ili konizacije pregledane su na Onkološkoj komisiji za ginekološke tumore Instituta za onkologiju Vojvodine, gde je korišćenjem FIGO klasifikacije određen klinički stadijum bolesti.

U drugoj fazi istraživanja ispitanice kod kojih je odlučeno sprovesti primarno operativni tretman, poslate su u Centar za imidžing dijagnostiku Instituta za onkologiju Vojvodine gde je, u optimalnom vremenskom periodu od 7-14 dana, načinjena pozitronska emisiona tomografija/komjuterizovana tomografija (PET/CT) kao preoperativna dijagnostika procene proširenosti bolesti.

Treća faza istraživanja podrazumevala je hospitalizaciju ispitanica na Klinici za operativnu onkologiju-odeljenju za ginekologiju, radi izvođenja operativnog tretmana i određivanja operativno-hirurškog stadijuma bolesti.

Četvrta faza istraživanja odvijala se u Zavodu za patologiju i citodijagnostiku Instituta za onkologiju Vojvodine, gde su patohistološki pregledani materijali dobijeni tokom operativnog tretmana i na osnovu pregleda određen patohistološki stadijum bolesti.

Peta faza istraživanja obuhvatila je statističku obradu i poređenje parametara dobijenih kliničkim pregledom, PET/CT pregledom, intraoperativnim pregledom i patohistološkim pregledom koji predstavlja zlatni standard.

3.2.1. Određivanje stepena proširenosti karcinoma grlića materice pomoću kliničkog pregleda

Ispitanice sa preoperativno patohistološki verifikovanim karcinomom grlića materice ginekološki su pregledane od strane ginekologa-onkologa i radioterapeuta prilikom prvog upućivanja na Onkološku komisiju za ginekološke tumore Instituta za onkologiju Vojvodine, radi određivanja kliničkog stadijuma bolesti prema FIGO klasifikaciji.

Kako bi se pregledom dobili što pouzdaniji podaci, ispitanica je informisana o prirodi pregleda i neophodnoj pripremi za isti (ispražnjena mokraćna bešika i rektum).

Na osnovu parametara kliničkog pregleda izvršena je selekcija primarno operabilnih od neoperabilnih slučajeva karcinoma grlića materice te shodno tome planiran dalji terapijski pristup.

Pregled ispitanice obolele od karcinoma grlića materice obuhvatio je pregled pod spekulima, bimanuelni vaginalni i rektalni pregled.

Pregledom pod spekulima se vizualizovala vaginalna porcija grlića materice te prednji i

zadnji vaginalni forniks. Pregledom su dobijeni parametri koji se tiču veličine karcinoma na samom grliću materice, tipa rasta karcinoma grlića materice-egzofitni ili endofitni rast te eventualne propagacije karcinoma sa grlića materice na vaginalne fornikse.

Bimanuelnim vaginalnim pregledom dobijeni se podaci o kvalitetu grlića i vaginalnih forniksa kao i o samoj materici i adneksama (položaj, veličina, osetljivost, pokretljivost, konzistencija). Ovim pregledom je bilo moguće postaviti sumnju na infiltraciju prednjih parametrija i mokraćne bešike.

Bimanuelni rektalni pregled je vršen radi kliničkog ispitivanja postojanja infiltracije parametrija i eventualne proširenosti na okolne organe, s obzirom da omogućava bolju palpaciju bočnih i zadnjih parametrija, sakrouterinih veza, Douglasovog špaga i završnog dela rektuma.

Na osnovu sprovedenog kliničkog pregleda primarno operabilnim stadijumima su smatrani stadijumi Ia2, Ib1, Ib2, IIa i IIb sa početnom infiltracijom bočnih parametrija.

3.2.2. Određivanje stepena proširenosti karcinoma grlića materice pomoću pregleda pozitronskom emisionom tomografijom (PET/CT)

Pregled pozitronskom emisionom tomografijom i kompjuterizovanom tomografijom (PET/CT) vršen je na aparatu, Biograph 64 True Point, Siemens Medical Systems, Erlangen, Nemačka.

Ispitanice su informisane o načinu pripreme za snimanje koje podrazumeva period od najmanje 4-6 časova našte pre iniciranja ^{18}F -FDG, izbegavanja intenzivnije fizičke aktivnosti 24h pre snimanja, a takođe im je neposredno pred pregled određena glikemija, s obzirom da je neophodan preduslov snimanja da su ispitanice normoglikemične.

Ukoliko su ispitanice bolovale od šećerne bolesti dobile su neophodne preporuke o načinu korišćenja oralnih hipoglikemika i/ili insulina na dan snimanja. Neophodan preduslov za snimanje ispitanica sa šećernom bolešću bio je da glikemija neposredno pred iniciranje radiofarmaka ne prelazi vrednosti 11 mmol/l.

Potom je intravenski iniciran ^{18}F -FDG u dozi koja je prilagođena telesnoj masi ispitanica (u rasponu od 5 do 10 mCi ili 0,11mCi x telesna masa ispitanice), nakon čega su ispitanice smeštene posebno dizajniranu prostoriju za odmor (posebno dizajnirane u cilju zaštite od jonizujućeg zračenja) u trajanju od najmanje sat vremena.

Po isteku up-take perioda (period u rasponu od 60-90 minuta) ispitanice su zamoljene da isprazne mokraćnu bešiku i pristupalo se snimanju i to tako što se nakon orijentacionog CT scout-a, i određenog opsega snimanja (koje podrazumeva predeo od baze lobanje do sredine natkolenica i najčešće obuhvata 6-7 pozicija dijagnostičkog

stola PET akvizicije), načini CT prelaz koji je neophodan za korekciju atenuacije i morfološku dijagnostiku lezija, te se potom pristupa akviziciji u pozitronskom emisionom detektorskom sistemu aparata po već zadatim pozicijama dijagnostičkog stola ovog hibridnog aparata.

Nakon dijagnostičke akvizicije načinjena je rekonstrukcija CT i korigovanih PET tomoscintigrama po transverzalnim, sagitalnim i koronalnim projekcijama, kao i softverska fuzija CT snimaka i korigovanih snimaka pozitronske emisije tomografije.

Dobijeni CT, korigovani PET i fuzioni tomoscintigrama analizirani su u tri navedene projekcije ali i paralelno sa nekorigovanim PET tomoscintigramima.

Posebna pažnja se, pored procene veličine tumora i stepena agresivnosti na osnovu dobijene SUV (standardized uptake value) vrednosti koja predstavlja semikvantifikacionu vrednost stepena nakupljanja ^{18}F -FDG, a ima za cilj procenu stepena metaboličke aktivnosti, obraćala na procenu infiltracije okolnih struktura. Takođe se pažljiva procena odnosila na limfonodalni status male karlice i paraaortalne regije i naravno na eventualno postojanje udaljenih metastatskih promena.

Prilikom određivanja FIGO stadijuma karcinoma grlića materice na osnovu PET/CT pregleda uziman je u obzir status limfnih žlezda. Ukoliko bi se lekar specijalista prilikom PET/CT pregleda izjasnio da su uočene uvećane limfne žlezde visoko suspektne u pogledu prisustva malignog procesa u njima, to je uzimano u obzir prilikom određivanja stadijuma. Takvi slučajevi su koristeći se AJCC (American Joint Committee on Cancer) klasifikacijom svrstani u stadijum IIIb karcinoma grlića materice (2). Druge izmene u odnosu na revidiranu FIGO klasifikaciju nisu vršene.

3.2.3. Određivanje hirurškog stepena proširenosti karcinoma grlića materice pomoću intraoperativnog pregleda

Kod ispitanica obolelih od karcinoma grlića materice FIGO stadijuma IA2-IIb, kod kojih je bilo indikovano operativno lečenje, sproveden je operativni tretman po tipu radikalne histerektomije - Wertheim-Meigs tj. po Piveru tip III.

Otvaranje abdomena se sprovodilo donjom medijalnom, paraumbilikalnom i/ili gornjom medijalnom laparatomijom nakon čega je učinjena detaljna inspekcija i palpacija organa male karlice i trbušne šupljine uz palpaciju limfnih čvorova pelvične i paraaortalne regije. Palpacijom grlića materice je ustanovljena veličina grlića, postojanje propagacije karcinomskog procesa u parametrija, rektum i mokraćnu bešiku. Palpacijom predela račve aorte palpirane su limfne žlezde, a klinički patološkim su smatrane one, promera većeg od 1 cm, te je načinjena paraaortalna limfadenektomija u dva slučaja. Pelvičnom limfadenektomijom su odstranjeni limfni čvorovi oko zajedničke ilijske arterije (a. iliaca

communis), parailijakalne regije (a. et v. iliace interna et externa), predela obturatorne jame (fosae oburatoriae) obostrano i/ili presakralne regije, a klinički patološkim su smatrani palpabilni limfni čvorovi promera većeg od 1 cm. Palpacijom ustanovljeni uvećani limfni čvorovi promera 1cm i više, u maloj karlici i/ili paraaortalnoj regiji bili su posebno poslani na patohistološku analizu.

Na osnovu ovako sprovedene intraoperativne dijagnostike, te uvida u veličinu tumora, zahvaćenost parametrija, vagine, limfatika male karlice i paraaortalne regije, određen je operativni stadijum bolesti.

3.2.4. Određivanje stepena proširenosti karcinoma grlića materice pomoću patohistološkog pregleda (PH)

Operativnim putem odstranjeni preparat nakon neophodne obrade pregledan je od strane patologa koji se izjasnio o sledećim parametrima nalaza:

- patohistološki tip tumora,
- veličina tumora i dubina invazije strome,
- stepen histološke diferencijacije malignih ćelija,
- postojanje limfovaskularne invazije,
- postojanje infiltracije parametrija,
- postojanje metastaza u predelu parametrija,
- postojanje infiltracije odstranjenog dela vagine,
- ukupan broj odstranjenih limfnih čvorova te broj metastaskih limfnih čvorova regije zajedničke ilijačne arterije (a. iliace communis), regije spoljašnje i unutrašnje ilijačne arterije i vene (a. et v. iliace interna et externa), predela obturatorne jame (fosae oburatoriae) i/ili presakralne regije i paraaortalne regije ukoliko je rađena paraaortalna limfadenektomija.

Za određivanje stadijuma karcinoma grlića materice nakon operativnog tretmana, a na osnovu definitivnog patohistološkog pregleda korišćena je American Joint Committee on Cancer (AJCC) klasifikacija.

Na ovaj način dobijeni parametri patohistološkog pregleda preparata dobijenog operativnim tretmanom predstavljali su zlatni standard za poređenje sa parametrima kliničkog nalaza, preoperativnog nalaza pozitronske emisije tomografije (PET/CT) i intraoperativnog nalaza.

4. METODE STATISTIČKE OBRADE PODATAKA

Nakon sprovedenog istraživanja, prikupljeni podaci su verifikovani od strane autora, kodirani i uneti u posebno kreiranu bazu podataka, a dobijeni rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Od osnovnih deskriptivnih statističkih parametara korišćene su standardne statističke metode za kvalitativnu i kvantitativnu procenu dobijenih rezultata: apsolutni brojevi, relativni brojevi, aritmetička sredina (\bar{X}), standardna devijacija (SD), opseg vrednosti, medijana i IQR (opseg 25%-75%). Za procenu statističke značajnosti razlika dobijenih rezultata korišćeni su: Studentov t - test, ANOVA, Mann Whitney U test, χ^2 test. Za test-retest analizu korišćen je upareni t-test, odnosno Wilcoxon test. Povezanost numeričkih vrednosti testirana je korelacionom analizom (tabela 7).

Tabela 7. Interpretacija vrednosti korelacije r

Vrednost korelacije r	Stepen korelacije/povezanosti
< 0.25	nema, neznatna
0.25 - 0.50	slaba, delimična
0.50 - 0.75	dobra
0.75 - 1.00	visoka

Za sve testove su navedeni nivoi statističke značajnosti (p vrednosti) i vrednosti $p < 0,05$ su smatrana statistički značajnim. U proceni parametara dobijenih kliničkim pregledom, PET/CT pregledom, intraoperativnim pregledom te njihovim poređenjem sa patohistološkim pregledom koji ujedno predstavlja zlatni standard korišćena je metodologija za ocenu dijagnostičke vrednosti testa. Sama ocena dijagnostičke vrednosti testa je izvršena formiranjem matrice odluke, povezivanjem parametara svih pregleda: kliničkog, PET/CT, intraoperativnog i PH pregleda (tabela 8).

Tabela 8. Komparacija nalaza testa u odnosu na zlatni standard

		zlatni standard		
		+	-	
test	+	a	b	a+b
	-	c	d	c+d
		a+c	b+d	a+b+c+d

U tabeli 9 su prikazane skraćenice, nazivi formule dijagnostičkih testova koji su računati na osnovu formiranih matrica odluke analiziranih testova.

Tabela 9. Komparacija nalaza testa u odnosu na zlatni standard

Skraćenica	Naziv dijagnostičkog parametra	formula
SN	Senzitivnost	a / (a+c)
SP	Specifičnost	d / (b+d)
PPV	Pozitivna prediktivna vrednost	a / (a+b)
NPV	Negativna prediktivna vrednost	d / (c+d)
LPV	Lažno pozitivna vrednost	b / (a+b)
LNV	Lažno negativna vrednost	c / (c+d)

Kohranov test je korišćen nakon utvrđivanja dijagnostičke vrednosti pojedinačnih metoda kako bi se proverila efektivnost metoda, odnosno potvrdilo ili opovrglo postojanje statistički značajnih razlika među metodama.

Za procenu slaganja nalaza dve dijagnostičke metode korišćen je Kappa test i McNemar test asimetrije. Slaganje se kvantifikuje vrednošću Kappa testa (K) na osnovu statističke metode koju je kreirao COHEN (*Cohen J (1960) A coefficient of agreement for nominal scales. Educational and Psychological Measurement, 20, 37-46*). Vrednost K is 1 kada je slaganje perfektno između nalaza dobijenih dvema metodama. Vrednost K je 0 kada je slaganje sasvim slučajno, a K je negativno kada ne postoji slaganje. U tabeli 10 je prikazan način interpretiranja vrednost K (*Altman DG (1991) Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall.*):

Tabela 10. Interpretacija vrednosti Kappa testa K

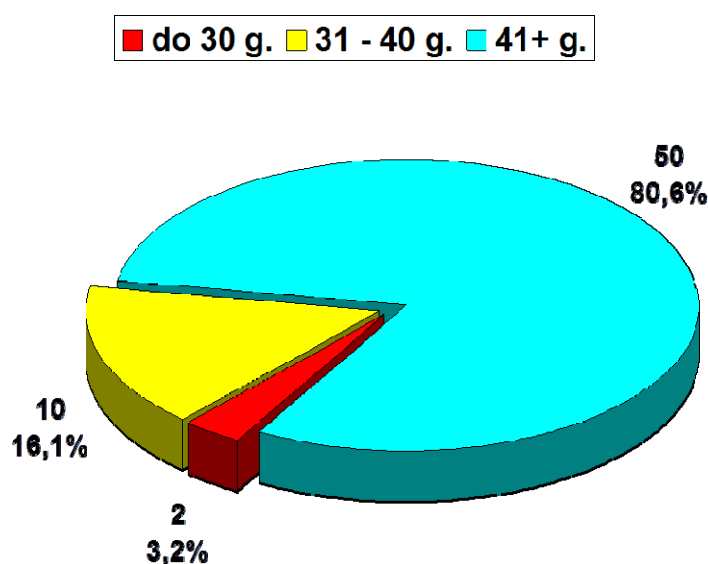
Vrednost Kappa testa K	Stepen slaganja
< 0.20	slabo
0.21 - 0.40	delimično
0.41 - 0.60	osrednje
0.61 - 0.80	dobro
0.81 - 1.00	veoma dobro

Statistička obrada podataka je rađena pomoću softverskog paketa SPSS (ver 13). Obrada teksta i prezentacija podataka je urađena pomoću kompjuterskog programa Microsoft Office 2007.

5. REZULTATI

5.1. Parametri dobijeni kliničkim pregledom

U studiju su uključene 62 ispitanice koje su zadovoljile kriterijume za uključivanje u studiju. Prosečna starost ispitanica je bila 49,3 godine (SD 9,6; medijana 51; opseg 27 – 65 godina). Do 50 godina je bilo 46,8% ispitanica, a preko 50 godina 53,2% ispitanica (do 60 godina 83,9%). Do 30 godina starosti je bilo 3,2% (2), od 31 do 49 godina 16,1% (10) i preko 40 godina 80,6% (50) ispitanica (grafikon 5).



Grafikon 5. Distribucija ispitanica po dobnim grupama

Najčešći histološki tip karcinoma, na osnovu patohistološkog nalaza biopsije, kiretaže cervikalnog kanala i/ili konizacije je bio planocellulare (95,2%), zatim je bilo 2 slučaja adenocarcinoma, i 1 slučaj adenosarcoma (tabela 11).

Tabela 11. Patohistološki nalaz biopsije, kiretaže cervikalnog kanala i/ili konizacije

Histološki tip karcinoma	N	%
Adenocarcinoma	2	3,2
Adenosarcoma	1	1,6
Planocellulare	59	95,2
Total	62	100,0

Najčešći stepen histološke diferencijacije je bio G2 (82,3%), zatim G3 (9,7%) i G1 (8,1%) (tabela 12).

Tabela 12. Stepen histološke diferencijacije karcinoma dobijen biopsijom, kiretažom cervikalnog kanala i/ili konizacijom

Stepen histološke diferencijacije	N	%
G1	5	8,1
G2	51	82,3
G3	6	9,7
Total	62	100,0

Najčešći FIGO stadijum karcinoma grlića materice dobijen kliničkim pregledom je bio IB1 (80,6%), zatim IB2 (8,1%), IIB (6,5%), IA2 (3,2%) i IIA1 (1,6%) (tabela 13).

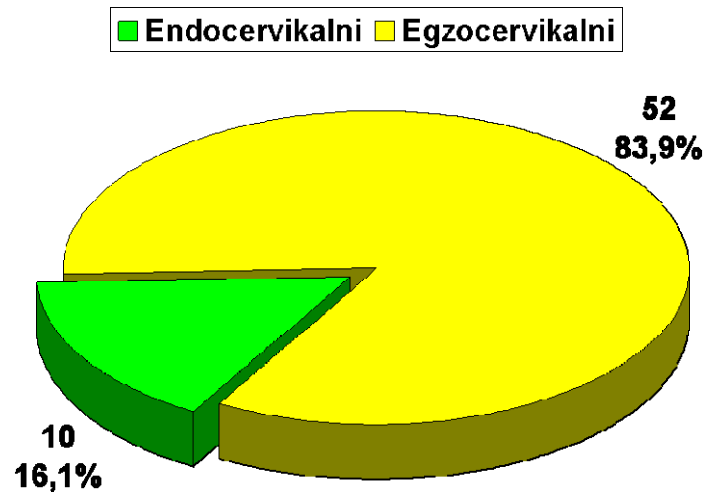
Tabela 13. FIGO stadijum bolesti dobijen kliničkim pregledom

FIGO stadijum	N	%
IA2	2	3,2
IB1	50	80,6
IB2	5	8,1
IIA1	1	1,6
IIB	4	6,5
Total	62	100,0

Sumnja na infiltraciju desnih paramterija je bila prisutna kod 2 ispitanice (Ca planocellulare / G2 /IIB), dok je sumnja na infiltraciju levih parametrija takođe bila prisutna kod dve ispitanice (Ca planocellulare / G2 /IIB).

Većina ispitanica je imala egzocervikalni tip rast karcinoma grlića materice - 83,9% sa

prosečnim promerom dimenzije tumora od 23,5 mm (SD 13,2; opseg 10 – 60 mm), dok je endocervikalni tip rasta karcinoma grlića materice imalo 16,1% ispitanica (grafikon 6).



Grafikon 6. Tip rasta tumora grlića materice

5.2. Parametri dobijeni PET-CT pregledom

Prosečan promer tumora, dobijen PET/CT pregledom (N= 46), je bio 26,4 mm (SD 10,8; opseg 10 – 53 mm). Za 16 ispitanica PET/CT pregledom nije bilo moguće ustanoviti dimenzije tumora. Prosečna SUV vrednost je bila 10,8 (SD 7,16; opseg 3,26 – 45,66). PET/CT pregledom je konstatovano da je samo kod dve ispitanice (3,2%) zahvaćena i vagina.

Kod 43 ispitanice promer tumora je izmeren i kliničkim pregledom i PET/CT pregledom. Prosečna vrednost dobijena PET/CT pregledom je nešto veća nego kliničkim pregledom (26,0 mm; 26,4mm; $p= 0,784$) (tabela 14). Postoji dobra linearna korelacija ($r= 0,678$, $p< 0,001$) između dimenzije tumora dobijene PET/CT pregledom i kliničkim pregledom.

Tabela 14. Prosečan promer tumora dobijen PET-CT pregledom

Promer tumora	prosek	SD
Klinički	26,0	13,2
PET/CT	26,4	11,1

PET/CT pregledom je registrovana pojačana metabolička aktivnost sa sumnjom na prisustvo metastaza u limfnim čvorovima u desnom hemipelvisu kod 6 ispitanica (9,7%) (iliaca communis – 5; obturatorno – 1). Prosečna veličina suspektnih limfnih čvorova je bila 12 mm (SD 6,54; opseg 8 – 25 mm). Prosečna standardizovana vrednost preuzimanja radiofarmaka (SUV) suspektnih limfnih čvorova je bila 4,35 (SD 1,27; opseg 2,96 – 6,59) (tabela 15).

Tabela 15. Nalaz PET/CT pregleda – desni hemipelvis

Desni hemipelvis	suspektan	6 (9,7%)
	b.o.	56 (90,3%)
iliaca communis	suspektno	5 (8,1%)
obturatorno	suspektno	1 (1,6%)
broj suspektnih limfnih čvorova	prosek (SD)	1 (0,0)
	min-max	1 – 1
Veličina suspektnih limfnih čvorova	prosek (SD)	12 (6,54)
	min-max	8 – 25
SUV vrednost suspektnih limfnih čvorova	prosek (SD)	4,35 (1,27)
	min-max	2,96 – 6,59

PET/CT pregledom je registrovana pojačana metabolička aktivnost sa sumnjom na prisustvo metastaza u limfnim čvorovima u levom hemipelvisu kod 9 ispitanica (14,5%) (iliaca communis – 6; obturatorno – 3). Prosečna veličina suspektnih limfnih čvorova je bila 9,67 mm (SD 1,80; opseg 8 – 12 mm). Prosečna SUV vrednost suspektnih limfnih čvorova je bila 3,75 (SD 0,64; opseg 3,01 – 4,65) (tabela 16).

Tabela 16. Nalaz PET/CT pregleda – levi hemipelvis

Levi hemipelvis	suspektno	9 (14,5%)
	b.o.	53 (85,5%)
iliaca communis	suspektno	6 (9,7%)
obturatorno	suspektno	3 (4,8%)
broj LČ	prosek (SD)	1 (0,0)
	min-max	1 – 1
Veličina LČ	prosek (SD)	9,67 (1,80)
	min-max	8 – 12
SUV LČ	prosek (SD)	3,75 (0,64)
	min-max	3,01 – 4,65

PET/CT pregledom je konstatovan da je samo kod jedne ispitanice registrovana pojačana metabolička aktivnost sa sumnjom na prisustvo metastaza u limfnim čvorovima paraaortalne regije i to veličine 6 mm (SUV= 4).

5.3. Parametri dobijeni intraoperativnim pregledom

Prosečan promer tumora, izmeren na operaciji (N= 58) je bio 23,3 mm (SD 12,9; opseg 10 – 60 mm). Sumnjiv nalaz postojanja infiltracije parametrija tumorom bio je prisutan kod 5 ispitanica (desna parametrija kod 4 ispitanice i leva parametrija kod jedne ispitanice).

Intraoperativnim pregledom je postavljena sumnja da su tumorskim procesom zahvaćeni limfni čvorovi desnog hemipelvisa u 22 ispitanice (35,5%). Kod 18 ispitanica je nađen samo po jedan sumnjiv limfni čvor po lokaciji, a kod 4 ispitanice po dva sumnjiva limfna čvora po lokaciji (u proseku 1,82 limfna čvora po ispitanici). Ukupno je registrovano 32 lokacije sumnjivih limfnih čvorova (obturatorno – 13 (7+3+3); iliaca comunis – 12 (4+3+5); iliaca externa – 7 (4+3)) (tabela 17).

Tabela 17. Lokacija intraoperativnim pregledom ustanovljenih sumnjivih limfnih čvorova desnog hemipelvisa

Lokacija sumnjivih limfnih čvorova	N	%
iliaca communis-iliaca externa	4	18,2
iliaca communis-obturatorno	3	13,6
iliaca communis	5	22,7
iliaca externa-obturatorno	3	13,6
obturatorno	7	31,8
Ukupno	22	100

Intraoperativnim pregledom je postavljena sumnja da su tumorskim procesom zahvaćeni limfni čvorovi levog hemipelvisa u 22 ispitanice (35,5%). Kod 18 ispitanica je nađen samo po jedan sumnjiv limfni čvor po lokaciji, a kod 4 ispitanice po dva limfna čvora po lokaciji (u proseku 1,82 limfna čvora po ispitanici). Ukupno je registrovano 31 lokacija sumnjivih limfnih čvorova (obturatorno – 10 (5+3+2); iliaca comunis – 12 (4+2+6); iliaca externa – 9 (4+3+2)) (tabela 18).

Intraoperativnim pregledom je postavljena sumnja da su tumorskim procesom zahvaćeni limfni čvorovi paraaortne regije kod 2 ispitanice (3,2%).

Tabela 18. Lokacija intraoperativnim pregledom ustanovljenih sumnjivih limfnih čvorova levog hemipelvisa

Lokacija sumnjivih limfnih čvorova	N	%
iliaca communis-iliaca externa	4	18,2
iliaca communis-obturatorno	2	9,1
iliaca communis	6	27,3
iliaca externa-obturatorno	3	13,6
iliaca externa	2	9,1
obturatorno	5	22,7
Ukupno	22	100

Intraoperativnim pregledom je postavljena sumnja da su tumorskim procesom zahvaćeni limfni čvorovi u oba hemipelvisa (i desni i levi) kod 17 ispitanica, dok po 5 ispitanica ima postavljenu sumnju da su tumorskim procesom zahvaćeni limfni čvorovi desnog ili levog hemipelvisa (tabela 19).

Tabela 19. Intraoperativnim pregledom ustanovljeni sumnjivi limfnih čvorovi levog i desnog hemipelvisa

		Levi hemipelvis		
		Lgl -	Lgl +	Σ
Desni hemipelvis	Lgl -	35	5	40
	Lgl +	5	17	22
	Σ	40	22	62

5.4. Parametri dobijeni patohistološkom obradom operativnog materijala

Najčešći histološki tip karcinoma, na osnovu patohistološkog pregleda operativnog materijala, je bio planocellulare kod 47 ispitanica (75,8%), adenosquamosum kod 3 ispitanice (4,8%), adenocarcinoma kod 2 ispitanice (3,2%), adenosarcoma kod 1 ispitanice (1,6%), odnosno bez prisutnog tumora kod 6 ispitanica (9,7%), CIN1 kod 2 ispitanice (3,2%) i CIS kod jedne ispitanice (1,6%) (tabela 20).

Tabela 20. Histološki tip karcinoma nakon patohistološkog pregleda op. materijala

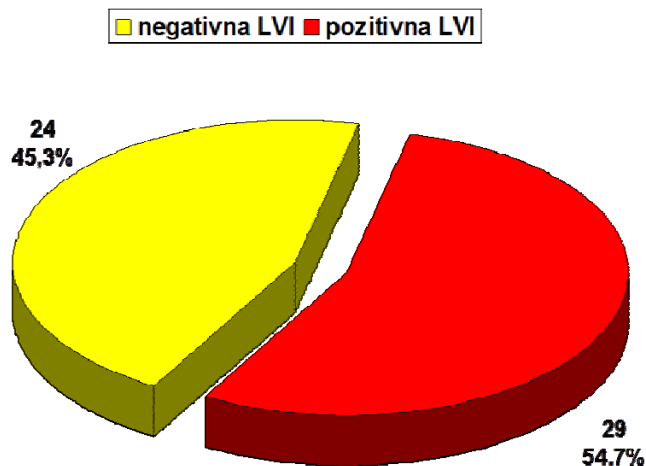
Histološki tip karcinoma	N	%
Adenocarcinoma	2	3,2
Adenosarcoma	1	1,6
Adenosquamosum	3	4,8
Planocellulare	47	75,8
CIN1	2	3,2
CIS	1	1,6
Bez tumora	6	9,7
Ukupno	62	100,0

Najčešći stepen histološke diferencijacije je bio G2 (79,2%), zatim G3 (13,2%) i G1 (7,5%) (tabela 21).

Tabela 21. Stepen histološke diferencijacije karcinoma nakon patohistološkog pregleda operativnog materijala

Histološka diferencijacija Ca	N	%
G1	4	7,5
G2	42	79,2
G3	7	13,2
Ukupno	53	100,0

Negativna limfovaskularna invazija (LVI) nakon operacije je konstatovana kod 45,3% ispitanice, a pozitivna kod 54,7% ispitanice (grafikon 7).



Grafikon 7. Prikaz procentualnog nalaza limfovaskularne invazije nakon patohistološkog pregleda operativnog materijala

Parametrija su bila infiltrisana tumorom kod 6 ispitanica (desna parametrija kod 2 ispitanice i leva parametrija kod 4 ispitanice).

Prosečan promer tumora nakon patohistološkog pregleda operativnog materijala (N= 53) je bio 24,6 mm (SD 13,2; opseg 2 – 50 mm).

Kod 52 ispitanice promer tumora je izmeren intraoperativnim pregledom i patohistološkim pregledom operativnog materijala. Prosečna vrednost dobijena intraoperativnim pregledom je nešto manja nego na patohistološkom pregledu operativnog materijala (24,2 mm : 25,0 mm; $p= 0,668$) (tabela 22)

Tabela 22. Prosečan promer tumora izmeren intraoperativnim pregledom i patohistološkom pregledu operativnog materijala

Promer tumora	prosek	SD
intraoperativnim pregledom	24,2	13,0
patohistološki	25,0	13,0

Prosečna dubina stromalne invazije (N= 53) je bila 7,96 mm (SD 4,06; opseg 0,5 – 15 mm). Patohistološki postojanje metastaza u limfnim čvorovima desnog hemipelvisa potvrđeno je kod 9 ispitanica (14,5%). Kod 6 ispitanica je ustanovljen po jedan

metastatski izmenjen limfni čvor po lokaciji, a kod 1 ispitanice po dva metastatski izmenjena limfna čvora po lokaciji i kod 2 ispitanice po 3 metastatski izmenjena limfna čvora po lokaciji (u proseku 2 limfna čvora po ispitanici). Ukupno je registrovano 11 lokacija metastatski izmenjenih limfnih čvorova (obturatorno – 3 (1+2); iliaca comunis – 6 (1+1+4); iliaca externa – 2 (1+1)) (tabela 23).

Tabela 23. Lokacija metastatski izmenjenih limfnih čvorova desnog hemipelvisa

Lokacija metastatski izmenjenih limfnih čvorova	N	%
iliaca communis-iliaca externa	1	11,1
iliaca communis-obturatorno	1	11,1
iliaca communis	4	44,4
iliaca externa	1	11,1
obturatorno	2	22,2
Ukupno	9	100

Patohistološki postojanje metastaza u limfnim čvorovima levog hemipelvisa potvrđeno je kod 8 ispitanica (14,5%). Kod 6 ispitanica je ustanovljen po jedan metastatski izmenjen limfni čvor po lokaciji, a kod 1 ispitanice ustanovljena su dva metastatski izmenjena limfna čvora po lokaciji i kod jedne ispitanice ustanovljeno je osam metastatski izmenjenih limfnih čvorova po lokaciji (u proseku 2 metastatski izmenjena limfna čvora po ispitanici). Ukupno je registrovano 9 lokacija metastatski izmenjenih limfnih čvorova (obturatorno – 4; iliaca comunis – 4 (1+3); iliaca externa – 1 (tabela 24).

Tabela 24. Lokacija metastatski izmenjenih limfnih čvorova levog hemipelvisa

Lokacija metastatski izmenjenih limfnih čvorova	N	%
iliaca communis-iliaca externa	1	12,5
iliaca communis	3	37,5
obturatorno	4	50
Ukupno	8	100

Patohistološki postojanje metastaza u limfnim čvorovima paraaortne regije potvrđeno je kod jedne ispitanice (1,6%) i to sa 7 metastatski izmenjenih limfnih čvorova.

Patohistološki postojanje metastaza u limfnim čvorovima oba hemipelvisa - i desni i levi, je potvrđeno kod 4 ispitanice. Kod 4 odnosno 5 ispitanica patohistološki je potvrđeno postojanje metastaza u limfnim čvorovima jedne strane hemipelvisa – leve odnosno desne (tabela 25).

Tabela 25. Patohistološkim pregledom ustanovljeni metastatski limfni čvorovi levog i desnog hemipelvisa

		Levi hemipelvis		
		Lgl -	Lgl +	Σ
Desni hemipelvis	Lgl -	49	4	53
	Lgl +	5	4	9
	Σ	54	8	62

5.5. Komparativna analiza parametara pregleda

5.5.1. Komparativna analiza prisustva primarnog tumora karcinoma grlića materice

5.5.1.1. Prisustvo primarnog tumora karcinoma grlića materice – komparativna analiza PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

Ukupna tačnost predikcije prisustva primarnog tumora karcinoma grlića materice PET/CT pregledom u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 88,7% (55/62). Senzitivnost PET/CT pregleda u pogledu prisustva primarnog tumora karcinoma grlića materice u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 86,8% (46/53), a specifičnost 100% (9/9).

Pozitivna prediktivna vrednost PET/CT pregleda je 100% (46/46), a negativna prediktivna vrednost 56,2% (9/16). Lažno negativni nalazi su se PET/CT pregledom javili u 43,8% (7/16), a lažno pozitivnih u 0%.

Kappa vrednost (Cohen test) je 0,656 što ukazuje na dobro slaganje PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala, a vrednost McNemar testa je $p=0,016$, što ukazuje na nesimetričnost u odstupanju u odnosu na slaganje jer više ima ispitanica sa PET/CT pregledom odsutnom sumnjom na postojanje primarnog tumora karcinoma grlića materice i prisutnim primarnim tumorom karcinoma grlića materice na patohistološkom pregledu operativnog materijala, nego ispitanica sa PET/CT pregledom prisutnom sumnjom na prisustvo primarnog tumora karcinoma grlića materice i odsutnim primarnim tumorom karcinoma grlića materice na patohistološkom pregledu operativnog materijala, odnosno više ima lažno negativnih nalaza (7 ispitanica) nego lažno pozitivnih nalaza (0 ispitanica) (tabele 26 i 27)

Tabela 26. Prisustvo primarnog tumora karcinoma grlića materice – komparativna analiza PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

Patohistološki pregled operativnog materijala

		Ima Ca	Nema Ca	
PET/CT	ima Tu	46	0	46
	nema Tu	7	9	16
		53	9	62

Kappa= 0,656;

McNemar Test p= 0,016

Tabela 27. Parametri procene prisustva primarnog tumora karcinoma grlića materice dobijeni PET/CT pregledom u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala

Parametar	vrednost	95% CI	
SN	86,8	79,7	93,9
SP	100	100	100
PPV	100	100	100
NPV	56,2	45,9	66,6
LPV	0,0	0,0	0,0
LNV	43,8	33,4	54,1

5.5.1.2. Prisustvo primarnog tumora karcinoma grlića materice – komparativna analiza intraoperativnog pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

Ukupna tačnost predikcije prisustva primarnog tumora karcinoma grlića materice intraoperativnim pregledom u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 88,7% (55/62).

Senzitivnost intraoperativnog pregleda u pogledu prisustva primarnog tumora karcinoma grlića materice u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 98,1% (52/53), a specifičnost 33,3% (3/9).

Pozitivna prediktivna vrednost intraoperativnog pregleda je 89,7% (52/58), a negativna prediktivna vrednost 75,0% (3/4).

Lažno negativni nalazi su se intraoperativnim pregledom javili u 25,0% (1/4), a lažno pozitivni u 10,3% (6/58).

Kappa vrednost (Cohen test) je 0,656 što ukazuje na osrednje slaganje intraoperativnog pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala, a vrednost McNemar testa je $p=0,125$, što ukazuje na nesigifikantnu nesimetričnost u odstupanju u odnosu na slaganje jer ima više ispitanica sa intraoperativnim pregledom prisutnom sumnjom na postojanje primarnog tumora karcinoma grlića materice i odsutnim primarnim tumorom karcinoma grlića materice na patohistološkom pregledu operativnog materijala, nego ispitanica sa intraoperativnim pregledom prisutnom sumnjom na postojanje primarnog tumora karcinoma grlića materice i prisutnim primarnim tumorom karcinoma grlića materice na patohistološkom pregledu operativnog materijala, odnosno više ima lažno pozitivnih nalaza (6 ispitanica) nego lažno negativnih nalaza (1 ispitanica) (tabele 28 i 29).

Tabela 28. Prisustvo primarnog tumora karcinoma grlića materice – komparativna analiza intraoperativnog pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

Patohistološki pregled operativnog materijala

		Ima Ca	Nema Ca	Σ
Operativni pregled	ima Tu	52	6	58
	nema Tu	1	3	4
	Σ	53	9	62

Kappa= 0,409; McNemar Test p= 0,125

Tabela 29. Parametri procene prisustva primarnog tumora karcinoma grlića materice dobijeni intraoperativnim pregledom u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala

Parametar	vrednost	95% CI	
SN	98,1	95,3	100
SP	33,3	23,5	43,2
PPV	89,7	83,3	96,0
NPV	75,0	66,0	84,0
LPV	10,3	4,0	16,7
LNV	25,0	16,0	34,0

5.5.1.3. Cochran's Q test prisustva primarnog tumora karcinoma grlića materice

Cochran's Q test prisustva tumora u tri analize - PET/CT pregled, intraoperativni pregled i patohistološki pregled operativnog materijala ima vrednost 18,17 sa $p < 0,001$ jer PET/CT pregled ima statistički značajno manje pozitivnih nalaza prisustva primarnog tumora karcinoma grlića materice u odnosu na intraoperativni pregled i patohistološki pregled operativnog materijala.

Ukupna tačnost predikcije PET/CT pregleda i intraoperativnog pregleda u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je ista i iznosi 88,7% ($p = 1,000$).

Senzitivnost intraoperativnog pregleda je statistički veća od senzitivnosti PET/CT pregleda ($p = 0,014$).

Specifičnost PET/CT pregleda je statistički veća od specifičnosti intraoperativnog pregleda ($p = 0,014$) (tabela 30).

Tabela 30. Cochran's Q test prisustva primarnog tumora karcinoma grlića materice

	N	PET/CT	OP	PH	Cochran's Q
Prisustvo tumora	62	46 (74,2%)	58 (93,5%)	53 (85,5%)	p< 0,001
Ukupna tačnost	62	88,7%	88,7%	-	p= 1,000
Senzitivnost	53	86,8%	98,1%	-	p= 0,014
Specifičnost	9	100%	33,3%	-	p= 0,014

5.5.2. Komparativna analiza statusa limfnih čvorova kod karcinoma grlića materice

5.5.2.1. Status limfnih čvorova kod karcinoma grlića materice – komparativna analiza PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

Ukupna tačnost predikcije prisustva metastaza u limfnim čvorovima kod karcinoma grlića materice PET/CT pregledom u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 82,2% (51/62).

Senzitivnost PET/CT pregleda u pogledu prisustva metastaza u limfnim čvorovima kod karcinoma grlića materice u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 53,8% (7/13), a specifičnost 89,8% (44/49).

Pozitivna prediktivna vrednost PET/CT pregleda je 58,3% (7/12), a negativna prediktivna vrednost 88,8% (44/50).

Lažno negativni nalazi su se PET/CT pregledom javili u 12,0% (6/50), a lažno pozitivni u 41,7% (5/12).

Kappa vrednost (Cohen test) je 0,449 što ukazuje na osrednje slaganje PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala, a vrednost McNemar testa je p= 1,000, što ukazuje na simetričnost u odstupanju u odnosu na slaganje.

Registrovano je 6 lažno negativnih nalaza i 5 lažno pozitivnih nalaza (tabele 31 i 32)

Tabela 31. Status limfnih čvorova kod karcinoma grlića materice – komparativna analiza PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

		Patohistološki pregled operativnog materijala		
		Ima LČ	Nema LČ	Σ
PET/CT	Ima LČ	7	5	12
	Nema LČ	6	44	50
	Σ	13	49	62

Kappa= 0,449;

McNemar Test p= 1,000

Tabela 32. Parametri procene statusa limfnih čvorova kod karcinoma grlića materice dobijeni PET/CT pregledom u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala

Parametar	vrednost	95% CI	
SN	53,8	43,4	64,2
SP	89,8	83,5	96,1
PPV	58,3	48,0	68,6
NPV	88,0	81,2	94,8
LPV	41,7	31,4	52,0
LNV	12,0	5,22	18,8

5.5.2.2. Status limfnih čvorova kod karcinoma grlića materice – komparativna analiza intraoperativnog pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

Ukupna tačnost predikcije prisustva metastaza u limfnim čvorovima kod karcinoma grlića materice intraoperativnim pregledom u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 66,1% (41/62).

Senzitivnost intraoperativnog pregleda u pogledu prisustva metastaza u limfnim čvorovima kod karcinoma grlića materice u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 76,9% (10/13), a specifičnost 63,3% (31/49).

Pozitivna prediktivna vrednost intraoperativnog pregleda je 35,7% (10/28), a negativna prediktivna vrednost 91,2% (31/34). Lažno negativni nalazi su se intraoperativnim pregledom javili u 8,82% (3/34), a lažno pozitivni u 64,3% (18/28).

Kappa vrednost (Cohen test) je 0,282 što ukazuje na slabo slaganje intraoperativnog pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala, a vrednost McNemar testa je $p=0,001$, što ukazuje na nesimetričnost u odstupanju u odnosu na slaganje.

Registrovana su 3 lažno negativna nalaza i 18 lažno pozitivnih nalaza (tabele 33 i 34).

Tabela 33. Status limfnih čvorova kod karcinoma grlića materice – komparativna analiza intraoperativnog pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

		Patohistološki pregled operativnog materijala		
		Ima LČ	Nema LČ	Σ
Operativni pregled	Ima LČ	10	18	28
	Nema LČ	3	31	34
	Σ	13	49	62

Kappa= 0,282;

McNemar Test p= 0,001

Tabela 34. Parametri procene statusa limfnih čvorova kod karcinoma grlića materice dobijeni intraoperativnim pregledom u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala

Parametar	vrednost	95% CI	
SN	76,9	68,1	85,7
SP	63,3	53,2	73,3
PPV	35,7	25,7	45,7
NPV	91,2	85,2	97,1
LPV	64,3	54,3	74,3
LNV	8,82	2,90	14,8

5.5.2.3. Cochran's Q test statusa limfnih čvorova kod karcinoma grlića materice

Cochran's Q test prisustva metastaza u limfnim čvorovima kod karcinoma grlića materice u tri analize - PET/CT pregled, intraoperativni pregled i patohistološki pregled operativnog materijala ima vrednost 30,1 sa $p < 0,001$ jer intraoperativnim pregledom u statistički značajno više slučajeva (45,2%) postavljena sumnja na prisustvo metastaza u limfnim čvorovima u odnosu na PET/CT pregled (19,3%) i patohistološki pregled operativnog materijala (21,0%).

Ukupna tačnost PET/CT pregleda (82,1%) je statistički veća od ukupne tačnosti intraoperativnog pregleda (66,1%) ($p = 0,002$). Senzitivnost PET/CT pregleda (53,8%) nije statistički značajno manja od senzitivnosti intraoperativnog pregleda (76,9%) ($p = 0,083$). Specifičnost PET/CT pregleda (89,9%) je statistički veća od specifičnosti intraoperativnog pregleda (63,3%) ($p < 0,001$) (tabela 35).

Tabela 35. Cochran's Q test prisustva metastaza u limfnim čvorovima kod karcinoma grlića materice

Metastaze	N	PET/CT	OP	PH	Cochran's Q
Prisustvo	62	12 (19,3%)	28 (45,2%)	13 (21,0%)	$p < 0,001$
Ukupna tačnost	62	82,2%	66,1%		$p = 0,002$
Senzitivnost	13	53,8%	76,9%		$p = 0,083$
Specifičnost	49	89,9%	63,3%		$p < 0,001$

5.5.2.4. Status limfnih čvorova desnog hemipelvisa kod karcinoma grlića materice – komparativna analiza PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

Ukupna tačnost predikcije prisustva metastaza u limfnim čvorovima desnog hemipelvisa kod karcinoma grlića materice PET/CT pregledom u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 85,5% (53/62). Senzitivnost PET/CT pregleda u pogledu prisustva metastaza u limfnim čvorovima desnog hemipelvisa kod karcinoma grlića materice u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 33,3% (3/9), a specifičnost 94,3% (50/53). Pozitivna prediktivna vrednost PET/CT pregleda je 50,0% (3/6), a negativna prediktivna vrednost 89,3% (50/56). Lažno negativni nalazi su se PET/CT pregledom javili u 10,7% (6/56), a lažno pozitivni u 50,0% (3/6). Kappa vrednost (Cohen test) je 0,321 što ukazuje na delimično slaganje PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala, a vrednost McNemar testa je $p=0,508$, što ukazuje na simetričnost u odstupanju u odnosu na slaganje.

Registrovano je 6 lažno negativnih nalaza i 3 lažno pozitivna nalaza (tabele 36 i 37).

Tabela 36. Status limfnih čvorova desnog hemipelvisa kod karcinoma grlića materice – komparativna analiza PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda op.materijala

		Patohistološki pregled operativnog materijala		
		ima LČ	nema LČ	Σ
PET/CT	ima LČ	3	3	6
	nema LČ	6	50	56
	Σ	9	53	62

Kappa= 0,321; McNemar Test p= 0,508

Tabela 37. Parametri procene statusa limfnih čvorova desnog hemipelvisa kod karcinoma grlića materice dobijeni PET/CT pregledom u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala

Parametar	vrednost	95% CI	
SN	33,3	23,5	43,2
SP	94,3	89,5	99,2
PPV	50,0	39,6	60,4
NPV	89,3	82,8	95,7
LPV	50,0	39,6	60,4
LNV	10,7	4,26	17,2

5.5.2.5. Status limfnih čvorova levog hemipelvisa kod karcinoma grlića materice – komparativna analiza PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

Ukupna tačnost predikcije prisustva metastaza u limfnim čvorovima levog hemipelvisa kod karcinoma grlića materice PET/CT pregledom u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 88,7% (55/62). Senzitivnost PET/CT pregleda u pogledu prisustva metastaza u limfnim čvorovima levog hemipelvisa kod karcinoma grlića materice u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 62,5% (5/8), a specifičnost 92,6% (50/54). Pozitivna prediktivna vrednost PET/CT pregleda je 55,6% (5/9), a negativna prediktivna vrednost 94,3% (50/53). Lažno negativni nalazi su se PET/CT pregledom javili u 5,66% (3/53), a lažno pozitivni u 44,4% (4/9).

Kappa vrednost (Cohen test) je 0,523 što ukazuje na osrednje slaganje PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala, a vrednost McNemar testa je $p=1,000$, što ukazuje na simetričnost u odstupanju u odnosu na slaganje.

Registrovano je 3 lažno negativna nalaza i 4 lažno pozitivna nalaza (tabele 38 i 39).

Tabela 38. Status limfnih čvorova levog hemipelvisa kod karcinoma grlića materice – komparativna analiza PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda op. materijala

		Patohistološki pregled operativnog materijala		
		ima LČ	nema LČ	Σ
PET/CT	ima LČ	5	4	9
	nema LČ	3	50	53
	Σ	8	54	62

Kappa= 0,523; McNemar Test p= 1,000

Tabela 39. Parametri procene statusa limfnih čvorova levog hemipelvisa kod karcinoma grlića materice dobijeni PET/CT pregledom u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala

Parametar	vrednost	95% CI	
SN	62,5	52,4	72,6
SP	92,6	87,1	98,1
PPV	55,6	45,2	65,9
NPV	94,3	89,5	99,2
LPV	44,4	34,1	54,8
LNV	5,66	0,84	10,4

5.5.2.6. Slaganje lokalizacije sumnjivih limfnih čvorova levog i desnog hemipelvisa kod karcinoma grlića materice – komparativna analiza PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

Slaganje lokalizacije sumnjivih limfnih čvorova u desnom hemipelvisu na osnovu PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala dobijeno je u 83,9% ispitanica (52/62).

PET/CT pregled bez sumnjivih limfnih čvorova u desnom hemipelvisu je registrovan kod 56 ispitanica i potvrđen je patohistološkim pregledom operativnog materijala kod 50 ispitanica (89,3%). Patohistološkim pregledom operativnog materijala je kod 53 ispitanice konstatovano da nema prisutnih metastaza u limfnim čvorovima desnog hemipelvisa iako je PET/CT pregled u 3 slučaja ipak bio sumnjiv na postojanje metastaza (5,7%) (tabela 40).

Tabela 40. Slaganje lokalizacije sumnjivih limfnih čvorova u desnom hemipelvisu na osnovu PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

PH	PET/CT			Ukupno
	nema LČ	iliaca comm.	obturatorno	
nema LČ	50	2	1	53
iliaca communis	3	1	0	4
iliaca communis-iliaca externa	0	1	0	1
iliaca communis-obturatorno	1	0	0	1
iliaca externa	1	0	0	1
obturatorno	1	1	0	2
Ukupno	56	5	1	62

Slaganje broja sumnjivih limfnih čvorova u desnom hemipelvisu na osnovu PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala dobijeno je u 83,9% ispitanica (52/62), kod 3 ispitanice je PET/CT pregledom registrovan limfni čvor sumnjiv na postojanje metastaze što patohistološkim pregledom operativnog materijala nije potvrđeno (tabela 41).

Tabela 41. Slaganje broja sumnjivih limfnih čvorova u desnom hemipelvisu na osnovu PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

	PET/CT		
PH	0	1	Ukupno
0	50	3	53
1	4	2	6
3	1	0	1
4	1	0	1
6	0	1	1
Ukupno	56	6	62

Slaganje lokalizacije sumnjivih limfnih čvorova u levom hemipelvisu na osnovu PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala dobijeno je u 87,1% ispitanica (54/62).

PET/CT pregled bez sumnjivih limfnih čvorova u levom hemipelvisu je registrovan kod 53 ispitanice i potvrđen je patohistološkim pregledom operativnog materijala kod 50 ispitanica (94,3%). Patohistološkim pregledom je kod 54 ispitanice konstatovano da nema prisutnih metastaza u limfnim čvorovima levog hemipelvisa iako je PET/CT pregled u 4 slučaja ipak bio sumnjiv na postojanje metastaza (7,4%) (tabela 42).

Tabela 42. Slaganje lokalizacije sumnjivih limfnih čvorova u levom hemipelvisu na osnovu PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

	PET/CT			
PH	nema LČ	iliaca communis	obturatorno	Ukupno
nema LČ	50	3	1	54
iliaca communis	2	1	0	3
iliaca communis-iliaca externa	0	1	0	1
obturatorno	1	1	2	4
Ukupno	53	6	3	62

Slaganje broja sumnjivih limfnih čvorova u levom hemipelvisu na osnovu PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala dobijeno je u 85,5% ispitanica (53/62), kod 4 ispitanice je PET/CT pregledom registrovan limfni čvor sumnjiv na postojanje metastaze što patohistološkim pregledom operativnog materijala nije potvrđeno (tabela 43).

Tabela 43. Slaganje broja sumnjivih limfnih čvorova u levom hemipelvisu na osnovu PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

PH	PET/CT		Ukupno
	0	1	
0	50	4	54
1	3	3	6
2	0	1	1
8	0	1	1
Ukupno	53	9	62

5.5.2.7. Proširena bolest – komparativna analiza PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

Ukupna tačnost predikcije proširenosti bolesti - prisustva metastaza karcinoma grlića materice dobijena PET/CT pregledom u odnosu na proširenost bolesti nakon patohistološkog pregleda operativnog materijala je 83,9% (52/62).

Senzitivnost PET/CT pregleda u pogledu postojanja proširene bolesti a u odnosu na proširenost bolesti nakon patohistološkog pregleda operativnog materijala je 62,5% (10/16), a specifičnost 91,3% (42/46).

Pozitivna prediktivna vrednost PET/CT pregleda je 71,4% (10/14), a negativna prediktivna vrednost 87,5% (42/48). Lažno negativnih nalaza PET/CT pregled ima 12,5% (6/48), a lažno pozitivnih 28,6% (4/14).

Kappa vrednost (Cohen test) je 0,561 što ukazuje na osrednje slaganje PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala, a vrednost McNemar testa je $p = 0,754$, što ukazuje na simetričnost u odstupanju u odnosu na slaganje. Registrovano je 6 lažno negativnih nalaza i 4 lažno pozitivna nalaza (tabele 44 i 45)

Tabela 44. Proširena bolest – komparativna analiza PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

		Patohistološki pregled operativnog materijala		
		Proširena	Neproširena	Σ
PET/CT pregled	Proširena	10	4	14
	Neproširena	6	42	48
	Σ	16	46	62

Kappa= 0,561; McNemar Test p= 0,754

Tabela 45. Parametri procene proširenosti bolesti kod karcinoma grlića materice dobijeni PET/CT pregledom u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala

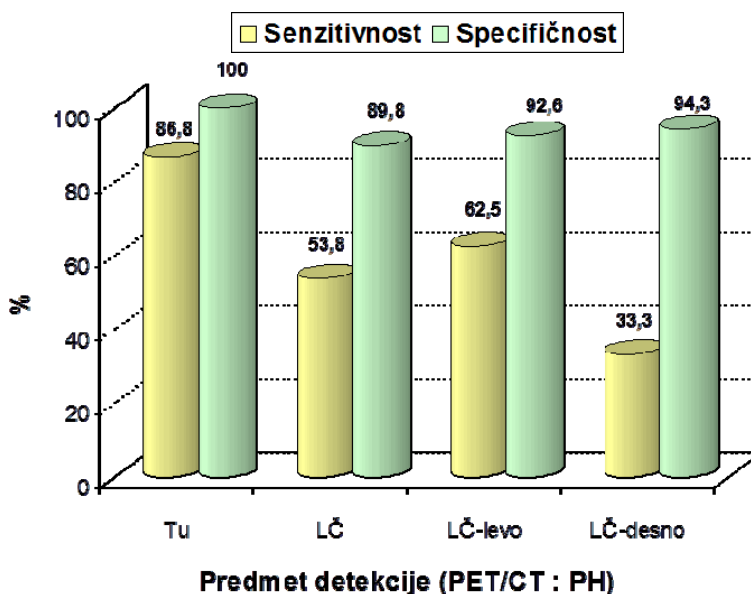
Parametar	vrednost	95% CI	
SN	62,5	52,4	72,6
SP	91,3	85,4	97,2
PPV	71,4	62,0	80,8
NPV	87,5	80,6	94,4
LPV	28,6	19,1	38,0
LNV	12,5	5,6	19,4

Prilikom analize statusa limfnih žlezda u pogledu postojanja metastaza karcinoma grlića materice posebno su posmatrani levi i desni hemipelvis odnosno 124 lokalizacije. Procenat sumnjivih limfnih čvorova na prisustvo metastaza karcinoma grlića materice tokom intraoperativnog pregleda je 35,5% i veći je od procene prilikom PET/CT pregleda (12,1%) odnosno patohistološkog pregleda operativnog materijala 13,7%.

Cochran's Q test ima vrednost 54,3 sa $p < 0,001$ jer intraoperativni pregled ima statistički značajno više sumnjivih limfnih čvorova na prisustvo metastaza karcinoma grlića materice u odnosu na PET/CT pregled i patohistološki pregled operativnog materijala. Nema statistički značajne razlike ($p = 0.849$) u procentu sumnjivih limfnih čvorova na prisustvo metastaza karcinoma grlića materice PET/CT pregledom (12,1%) i prisustva metastaza karcinoma grlića materice u limfnim čvorovima prilikom patohistološkog pregleda operativnog materijala (13,7%). (tabela 46)

Tabela 46. Analiza statusa limfnih žlezda u pogledu postojanja metastaza karcinoma grlića materice (124 lokacije)

Sumnjivi limfni čvorovi	PET/CT	OP	PH
Da	15 (12,1%)	44 (35,5%)	17 (13,7%)
Ne	109 (77,9%)	80 (63,5%)	107 (86,3%)
Ukupno	124	124	124

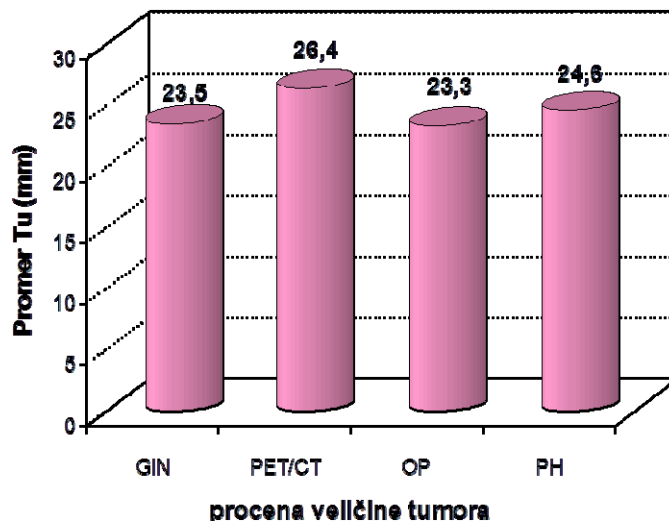


Grafikon 8. Prikaz senzitivnosti i specifičnosti detekcije prisustva primarnog tumora i metastaza u limfnim čvorovima kod karcinoma grlića materice – komparativna analiza PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

5.5.3. Komparativna analiza promera primarnog tumora karcinoma grlića materice

Prosečan promer tumora je izmeren PET/CT pregledom - $26,4 \pm 10,8$ mm, zatim patohistološkim pregledom operativnog materijala - $24,6 \pm 13,2$ mm, a najmanji operativnim pregledom - $23,3 \pm 12,9$ mm odnosno kliničkim pregledom - $23,5 \pm 13,2$ mm (grafikon 9).

Prosečna vrednost tumora dobijena PET/CT pregledom i patohistološkim pregledom operativnog materijala je analizirana uparenim t-testom kod 46 ispitanica. Dobijena je prosečna razlika promera tumora od samo 0,39 mm i to bez statistički značajne razlike ($p = 0,799$).



Grafikon 9. Prosečan promer tumora – klinički pregled, PET/CT pregled, intraoperativni pregled i patohistološki pregled operativnog materijala

Sve korelacije između prosečnih vrednosti dimenzije tumora dobijenih – kliničkim pregledom, PET/CT pregledom, intraoperativnim pregledom i patohistološkim pregledom operativnog materijala su preko 0,600 i statistički su signifikantne.

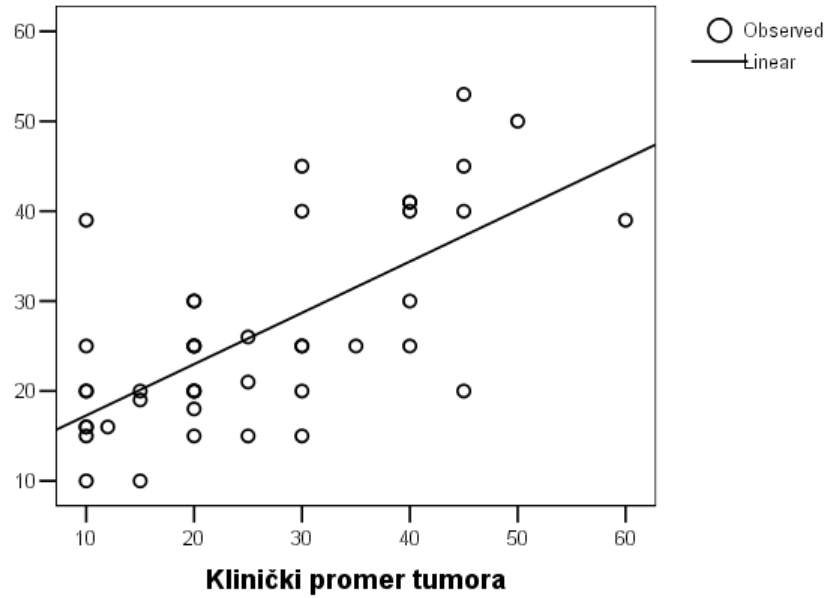
Najbolja korelacija promera tumora je kod kliničkog pregleda i intraoperativnog pregleda ($r= 0,821$), odnosno PET/CT pregleda i intraoperativnog pregleda ($r= 0,752$) (tabela 38 – donja leva polovina i grafikoni 15,16, 17, 18, 19 i 20).

Sve razlike između prosečnih vrednosti dimenzija tumora su statistički visoko nesignifikantne. Najmanja razlika prosečnih vrednosti dimenzije tumora je bila između PET/CT pregleda i intraoperativnog pregleda ($p= 0,891$) i između PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala ($p= 0,799$) (tabela 47 – gornja desna polovina).

Tabela 47. Korelacije i upareni t testovi dimenzija tumora dobijenih kliničkim pregledom, PET/CT pregledom, intraperativnim pregledom i patohistološkim pregledom

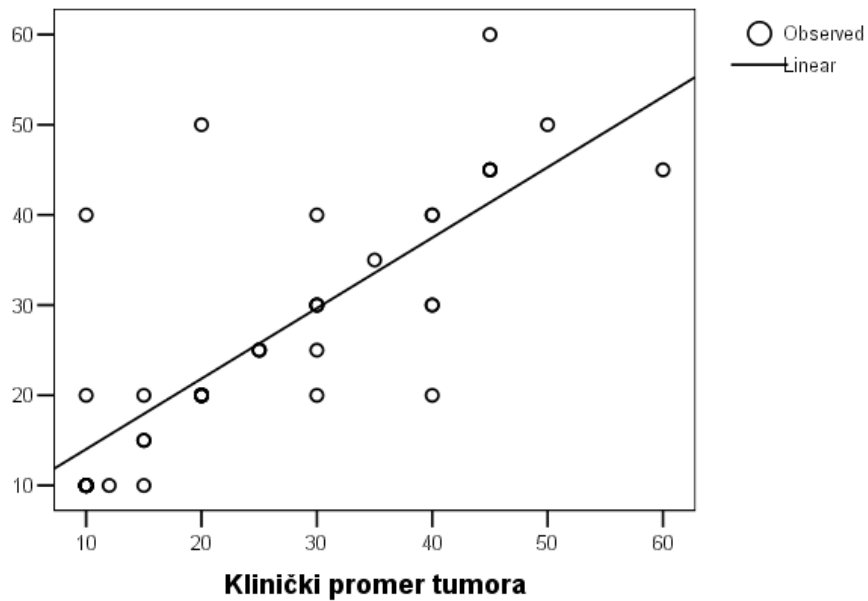
Promer tumora	Klinički	PET/CT	Operacija	Patohistologija
Klinički		$p= 0,784$	$p= 0,690$	$p= 0,440$
PET/CT	$r= 0,678$		$p= 0,891$	$p= 0,799$
Operacija	$r= 0,821$	$r= 0,752$		$p= 0,668$
Patohistologija	$r= 0,617$	$r= 0,619$	$r= 0,708$	

PET/CT promer tumora



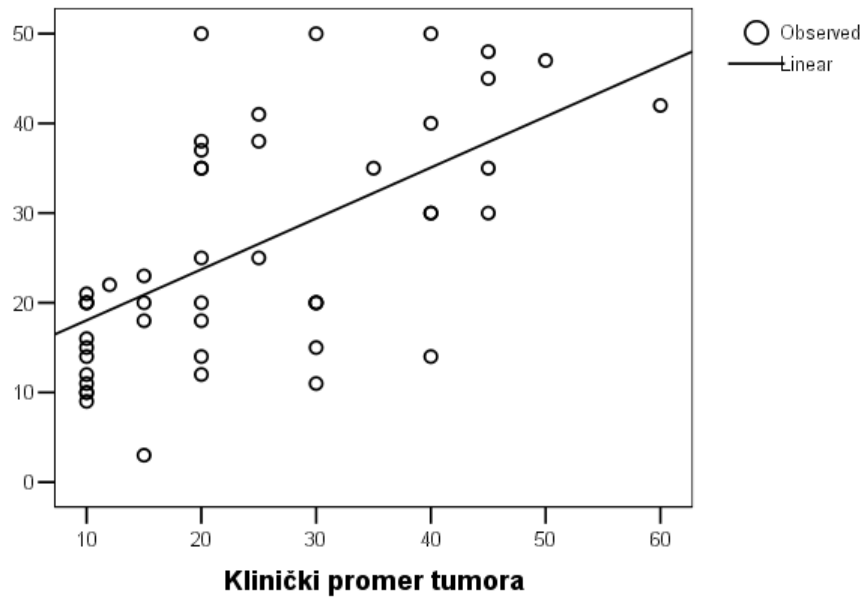
Grafikon 10. Korelacija promera tumora dobijenih kliničkim pregledom i PET/CT pregledom

Operativno promer tumora



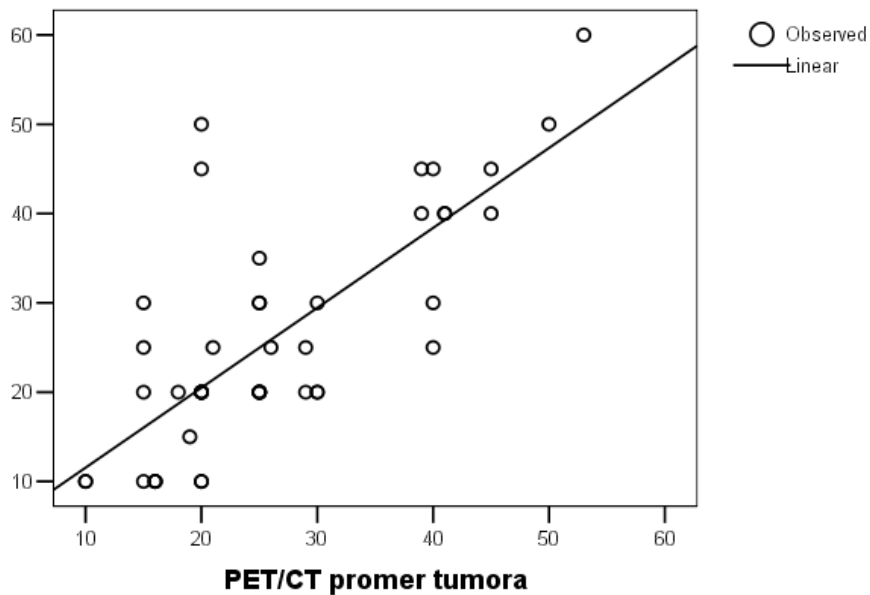
Grafikon 11. Korelacija promera tumora dobijenih kliničkim pregledom i intraoperativnim pregledom

Patohistološki promer tumora



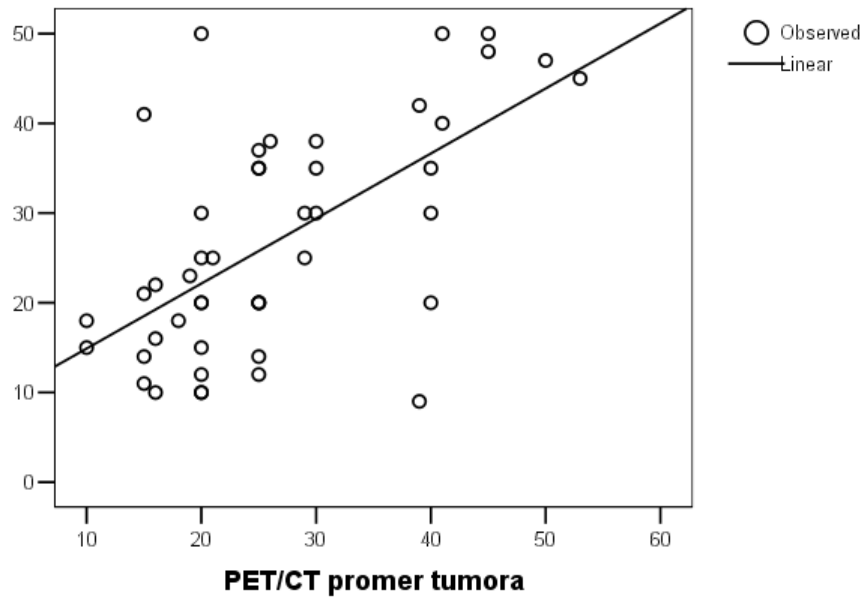
Grafikon 12. Korelacija promera tumora dobijenih kliničkim pregledom i patohistološkim pregledom operativnog materijala

Operativno promer tumora



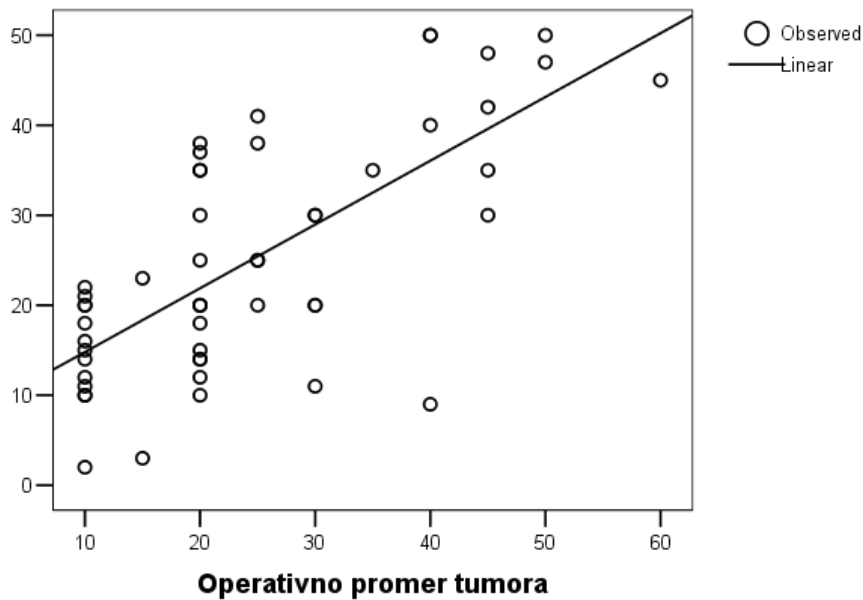
Grafikon 13. Korelacija promera tumora dobijenih PET/CT pregledom i intraoperativnim pregledom

Patohistološki promer tumora



Grafikon 14 Korelacija promera tumora dobijenih PET/CT pregledom i patohistološkim pregledom operativnog materijala

Patohistološki promer tumora

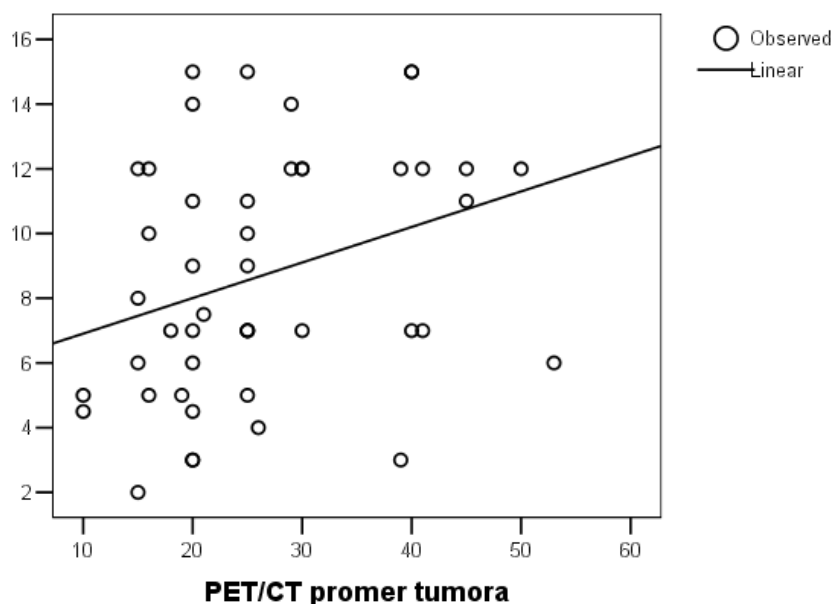


Grafikon 15. Korelacija promera tumora dobijenih operativnim pregledom i patohistološkim pregledom operativnog materijala

5.5.4. Komparativna analiza dubine stromalne invazije karcinoma grlića materice

Korelacija dubine stromalne invazije izmerene tokom patohistološkog pregleda operativnog materijala i vrednosti promera primarnog tumora karcinoma grlića materice dobijenog PET/CT pregledom je $r = 0,316$ (grafikoni 16). Dijagram rasipanja i linija linearnog trenda pokazuje da sa porastom PET/CT promera primarnog tumora karcinoma grlića materice dolazi i do porasta dubine stromalne invazije izmerene tokom patohistološkog pregleda operativnog materijala ($p = 0,001$), ali i da postoje odstupanja od te linije ($r = 0,316$ – slaba korelacija).

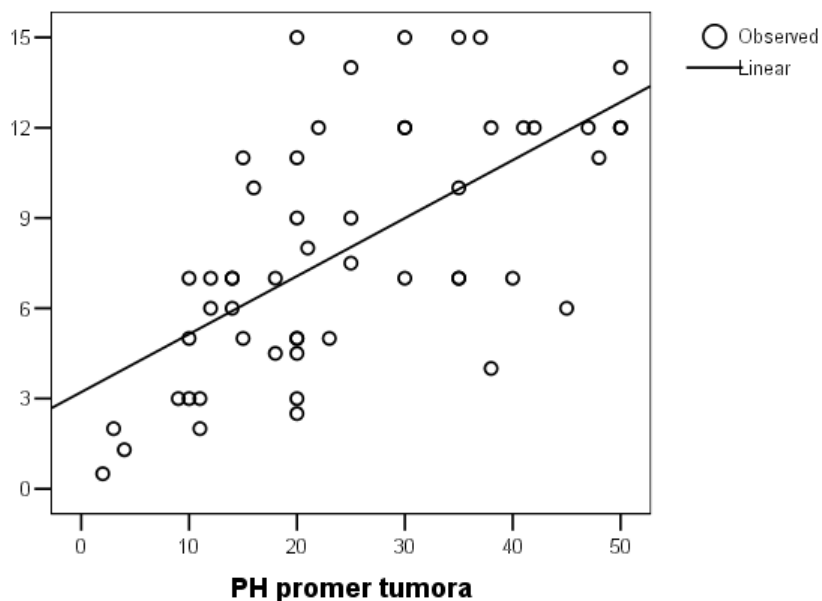
PH dubina stromalne invazije



Grafikon 16. Korelacija PET/CT promera primarnog tumora karcinoma grlića materice i dubine stromalne invazije izmerene tokom patohistološkog pregleda operativnog materijala

Korelacija dubine stromalne invazije izmerene tokom patohistološkog pregleda operativnog materijala i vrednosti promera primarnog tumora karcinoma grlića materice tokom patohistološkog pregleda operativnog materijala je $r = 0,628$ (grafikoni 17). Dijagram rasipanja i linija linearnog trenda pokazuje da sa porastom promera primarnog tumora karcinoma grlića materice tokom patohistološkog pregleda operativnog materijala dolazi i do porasta dubine stromalne invazije izmerene tokom patohistološkog pregleda operativnog materijala ($p = 0,001$), ali i da postoje određena odstupanja od te linije ($r = 0,628$ – dobra korelacija).

PH dubina stromalne invazije



Grafikon 17. Korelacija promera primarnog tumora karcinoma grlića materice i dubine stromalne invazije izmerene tokom patohistološkog pregleda operativnog materijala

5.5.5. Komparativna analiza FIGO stadijuma karcinoma grlića materice

Najčešći FIGO stadijum karcinoma grlića materice dobijen kliničkim pregledom je bio IB1 (80,6%), najmanji registrovan stadijum je bio IA2 (3,2%), a najveći IIB (6,5%) (tabela 48).

Tabela 48. FIGO stadijum karcinoma grlića materice – klinički pregled

FIGO	N	%
IA2	2	3,2
IB1	50	80,6
IB2	5	8,1
IIA1	1	1,6
IIB	4	6,5
Ukupno	62	100,0

Najčešći, ujedno i najmanji registrovan FIGO stadijum određen PET/CT pregledom je bio IB1 (51,6%), a najveći IIIB (12,9%) (tabela 49).

Tabela 49. FIGO stadijum karcinoma grlića materice – PET/CT pregled

FIGO	N	%
Tx	14	22,6
IB1	32	51,6
IB2	6	9,7
IIA1	2	3,2
IIIB	8	12,9
Ukupno	62	100,0

Najčešći a ujedno i najmanji FIGO stadijum određen operativnim pregledom je bio IB1 (75,8%), a najveći IVA (1,6%) (tabela 50).

Tabela 50. FIGO stadijum karcinoma grlića materice – operativni pregled

FIGO	N	%
IB1	47	75,8
IB2	7	11,3
IIA1	1	1,6
IIB	4	6,5
IIIB	2	3,2
IVA	1	1,6
Ukupno	62	100,0

Najčešći FIGO stadijum određen patohistološkim pregledom operativnog materijala je bio IB1 (43,5%). Najmanji registrovan stadijum je bio IA1 (3,2%), a najveći IIIB (21,0%) (tabela 51).

Tabela 51. FIGO stadijum karcinoma grlića materice – patohistološki pregled operativnog materijala

FIGO	N	%
Tx	9	14,5
IA1	2	3,2
IA2	1	1,6
IB1	27	43,5
IB2	6	9,7
IIA1	1	1,6
IIB	3	4,8
IIIB	13	21,0
Ukupno	62	100,0

Slaganje FIGO stadijuma karcinoma grlića materice dobijenog kliničkim pregledom i PET/CT pregledom je dobijeno u 33 ispitanice (53,2%). FIGO stadijum karcinoma grlića materice dobijen PET/CT pregledom je kod 12 ispitanica (19,4%) bio veći nego FIGO stadijum dobijen kliničkim pregledom, a kod 17 ispitanica je bio manji (27,4%) (tabela 52).

Tabela 52. Komparacija FIGO stadijum karcinoma grlića materice – klinički pregled i PET/CT pregled

Klinički FIGO	PET/CT FIGO					Ukupno
	Tx	IB1	IB2	IIA1	IIIB	
IA2	2	0	0	0	0	2
IB1	12	29	3	1	5	50
IB2	0	1	3	0	1	5
IIA1	0	0	0	1	0	1
IIB	0	2	0	0	2	4
Ukupno	14	32	6	2	8	62

Slaganje FIGO stadijuma karcinoma grlića materice dobijenog kliničkim pregledom i patohistološkim pregledom operativnog materijala je dobijeno u 30 ispitanica (48,4%). Kliničkim pregledom dobijen FIGO stadijum karcinoma grlića materice je kod 12 ispitanica (19,4%) bio veći nego patohistološkim pregledom operativnog materijala, a manji kod 20 ispitanica (32,2%) (tabela 53).

Tabela 53. Komparacija FIGO stadijuma karcinoma grlića materice – klinički pregled i patohistološki pregled operativnog materijala

Klinički FIGO	Patohistološki FIGO								Ukupno
	Tx	IA1	IA2	IB1	IB2	IIA1	IIB	IIIB	
IA2	1	0	1	0	0	0	0	0	2
IB1	8	2	0	26	3	0	3	8	50
IB2	0	0	0	0	3	1	0	1	5
IIA1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
IIB	0	0	0	1	0	0	0	3	4
Ukupno	9	2	1	27	6	1	3	13	62

Slaganje FIGO stadijuma karcinoma grlića materice dobijenog PET/CT pregledom i patohistološkim pregledom operativnog materijala je dobijeno kod 43 ispitanice (69,4%). FIGO stadijum karcinoma grlića materice dobijen PET/CT pregledom je kod 2 ispitanice (3,2%) bio veći nego dobijen patohistološkim pregledom operativnog materijala, a manji kod 17 ispitanica (27,4%) (tabela 54).

Tabela 54. Komparacija stadijuma karcinoma grlića materice – PET/CT pregled i patohistološki pregled operativnog materijala

PET/CT	Patohistološki FIGO								
FIGO	Tx	IA1	IA2	IB1	IB2	IIA1	IIB	IIIB	Ukupno
Tx	8	2	1	2	0	0	1	0	14
IB1	0	0	0	24	1	1	2	4	32
IB2	0	0	0	0	5	0	0	1	6
IIA1	0	0	0	0	0	0	0	2	2
IIIB	1	0	0	1	0	0	0	6	8
Ukupno	14	2	1	27	6	1	3	13	62

U poređenju sa patohistološkim pregledom operativnog materijala, klinički pregled je tačno odredio FIGO stadijum karcinoma grlića materice kod 30 ispitanica (48,4%), PET/CT pregled kod 43 ispitanice (69,4%) i intraoperativni pregled kod 36 ispitanica (58,1%).

Nije bilo statistički značajne razlike ($p = 0,262$) u procentu ukupne tačnosti PET/CT pregleda i intraoperativnog pregleda. Kliničkim pregledom je FIGO stadijum karcinoma grlića materice bio precenjen kod 12 ispitanica (19,4%), a operativno kod 12 ispitanica (19,4%). PET/CT pregled je potcenio FIGO stadijum karcinoma grlića materice kod 17 ispitanice (27,4%), a samo kod dve je precenio (3,2%) (tabela 55).

Tabela 55. Ukupna tačnost u određivanju FIGO stadijuma karcinoma grlića materice

Slaganje sa PH pregleda	GIN	PET/CT	OP
Slaganje	30 (48,4%)	43 (69,4%)	36 (58,1%)
Precenjen	12 (19,4%)	2 (3,2%)	12 (19,4%)
Potcenjen	20 (32,2%)	17 (27,4%)	14 (22,5%)
Ukupno	62	62	62

U grupi ispitanica sa histološkim stepenom diferencijacije - G1, slaganje FIGO stadijuma karcinoma grlića materice dobijenog PET/CT pregledom i patohistološkim pregledom operativnog materijala je dobijeno u 80% ispitanica (4/5).

FIGO stadijum karcinoma grlića materice dobijen PET/CT pregledom je kod 1 ispitanice bio manji nego dobijen patohistološkim pregledom operativnog materijala (tabela 56).

Tabela 56. Komparacija FIGO stadijum karcinoma grlića materice – grupa G1 histološke diferencijacije–PET/CT pregled i patohistološki pregled

PET/CT	Patohistološki FIGO			
FIGO	Tx	IA1	IB1	Ukupno
Tx	3	1	0	4
IB1	0	0	1	1
Ukupno	3	1	1	5

U grupi ispitanica sa histološkim stepenom diferencijacije - G2, slaganje FIGO stadijuma dobijenog PET/CT pregledom i patohistološkim pregledom operativnog materijala je dobijeno u 70,6% ispitanica (36/51).

FIGO stadijum karcinoma grlića materice dobijen PET/CT pregledom je kod 2 ispitanice (3,9%) bio veći nego određen patohistološkim pregledom operativnog materijala, a manji kod 13 ispitanica (25,5%) (tabela 57).

Tabela 57. Komparacija FIGO stadijum karcinoma grlića materice – grupa G2 - PET/CT pregled i patohistološki pregled operativnog materijala

PET/CT	Patohistološki FIGO								
FIGO	Tx	IA1	IA2	IB1	IB2	IIA1	IIB	IIIB	Ukupno
Tx	5	1	1	2	0	0	1	0	10
IB1	0	0	0	21	1	1	2	2	27
IB2	0	0	0	0	4	0	0	0	4
IIA1	0	0	0	0	0	0	0	2	2
IIIB	1	0	0	1	0	0	0	6	8
Ukupno	6	1	1	24	5	1	3	10	51

U grupi ispitanica sa histološkim stepenom diferencijacije – G3, slaganje FIGO stadijuma dobijenog PET/CT pregledom i patohistološkim pregledom operativnog materijala je dobijeno u 50% ispitanica (3/6).

FIGO stadijum karcinoma grlića materice dobijen PET/CT pregledom je kod 3 ispitanice (50%) bio manji nego određen patohistološkim pregledom operativnog materijala (tabela 58).

Tabela 58. Komparacija FIGO stadijum karcinoma grlića materice – grupa G3 - PET/CT pregled i patohistološki pregled operativnog materijala

PET/CT	Patohistološki FIGO			
FIGO	IB1	IB2	IIIB	Ukupno
IB1	2	0	2	4
IB2	0	1	1	2
Ukupno	2	1	3	6

U grupi mlađih ispitanica (do 50 godina starosti), slaganje FIGO stadijuma karcinoma grlića materice dobijenog PET/CT pregledom i patohistološkim pregledom operativnog materijala je dobijeno u 72,4% ispitanica (21/29).

FIGO stadijum karcinoma grlića materice dobijen PET/CT pregledom je bio manji kod 8 ispitanica u odnosu na isti određen patohistološkim pregledom operativnog materijala (27,6%) (tabela 59).

Tabela 59. Komparacija FIGO stadijum karcinoma grlića materice –PET/CT pregled i patohistološki pregled operativnog materijala (do 50 god.)

PET/CT	Patohistološki FIGO							
FIGO	Tx	IA1	IB1	IB2	IIA1	IIB	IIIB	Ukupno
Tx	4	2	1	0	0	0	0	7
IB1	0	0	11	0	1	1	1	14
IB2	0	0	0	2	0	0	1	3
IIA1	0	0	0	0	0	0	1	1
IIIB	0	0	0	0	0	0	4	4
Ukupno	4	2	12	2	1	1	7	29

U grupi starijih ispitanica (preko 50 godina starosti), slaganje FIGO stadijuma karcinoma grlića materice dobijenog PET/CT pregledom i patohistološkim pregledom operativnog materijala je dobijeno u 66,7% ispitanica (22/33).

FIGO stadijum karcinoma grlića materice dobijen PET/CT pregledom je kod 2 ispitanice (6,0%) bio veći nego određen patohistološkim pregledom operativnog materijala, a manji kod 9 ispitanica (27,3%) (tabela 60).

Tabela 60. Komparacija FIGO stadijuma karcinoma grlića materice – PET/CT pregled i patohistološki pregled operativnog materijala (50+ god.)

PET/CT	Patohistološki FIGO						
FIGO	Tx	IA2	IB1	IB2	IIB	IIIB	Ukupno
Tx	4	1	1	0	1	0	7
IB1	0	0	13	1	1	3	18
IB2	0	0	0	3	0	0	3
IIA1	0	0	0	0	0	1	1
IIIB	1	0	1	0	0	2	4
Ukupno	5	1	15	4	2	6	33

5.5.6. Komparativna analiza standardizovane vrednosti preuzimanja radiofarmaka (SUV)

Prosečna vrednost standardizovane vrednosti preuzimanja radiofarmaka - SUV kod ispitanica kojima je patohistološkim pregledom operativnog materijala potvrđen karcinom grlića materice je 10,9 (SD= 7,16; min= 3,26; max= 45,6; medijana= 8,81; 95 IQR= 8,36). Samo jedna ispitanica sa patohistološkim nalazom CIS je imala izmerenu SUV vrednost od 3,72.

Iz ovog razloga nije bilo moguće računati ROC analizom cut point vrednost predikcije pojave karcinoma na osnovu standardizovane vrednosti preuzimanja radiofarmaka.

Najveće prosečne vrednosti SUV su registrovane kod ispitanica sa karcinomom grlića materice histološki tip planocellulare (SUV 11,15), zatim kod ispitanica sa histološkim tipom adenocarcinoma (SUV 9,45) i kod ispitanica sa histološkim tipom adenosquamosum (SUV 8,32). Dobijene razlike nisu statistički značajne ($p= 0,776$; Kruskal Wallis Test) (tabela 61).

Tabela 61. Prosečne vrednosti SUV u odnosu patohistološki tip karcinoma grlića materice

Ph nalaz	N	SUV	SD	min	max
Adenocarcinoma	3	9,45	5,83	3,26	14,83
Adenosquamosum	2	8,32	5,73	4,27	12,37
Planocellulare	40	11,15	7,40	3,64	45,66
Ukupno	46	10,75	7,16	3,26	45,66

Najveće prosečne vrednosti SUV su registrovane kod ispitanica sa histološkim stepenom diferencijacije G3 (SUV 11,67), zatim kod ispitanica sa histološkim stepenom diferencijacije G2 (SUV 11,23) i najmanji kod ispitanica sa histološkim stepenom diferencijacije G1 (SUV 5,36). Dobijene razlike u sve tri grupe nisu statistički značajne ($p=0,095$; Kruskal Wallis Test), ali između grupa G1 i G2 postoji statistički značajna razlika na nivou $p=0,055$ (Mann-Whitney U) i između G1 i G3 $p=0,053$ (Mann-Whitney U) (tabela 62).

Tabela 62. Prosečne vrednosti SUV u odnosu histološki stepen diferencija karcinoma grlića materice

Ph nalaz	N	SUV	SD	min	max
G1	3	5,36	1,82	3,26	6,53
G2	35	11,23	7,82	3,64	45,66
G3	7	11,67	3,52	5,35	15,91
Ukupno	45	10,91	7,16	3,26	45,66

Prosečne vrednosti SUV desnog hemipelvisa kod ispitanica sa prisutnim metastazama u limfnim čvorovima su veće nego kod ispitanica bez prisutnih metastaza u limfnim čvorovima desnog hemipelvisa ($5,23 \pm 1,18$: $3,47 \pm 0,59$), ali je zbog malog uzorka razlika na granici statističke značajnosti ($p=0,084$) (tabela 63).

Tabela 63. Prosečne vrednosti SUV desnog hemipelvisa u odnosu patohistološki nalaz prisustva metastaza u limfnim čvorovima desnog hemipelvisa

Ph nalaz	N	SUV	SD	min	max
Lgl -	3	3,47	0,59	2,96	4,12
Lgl +	3	5,23	1,18	4,44	6,59
Ukupno	6	4,35	1,27	2,96	6,59

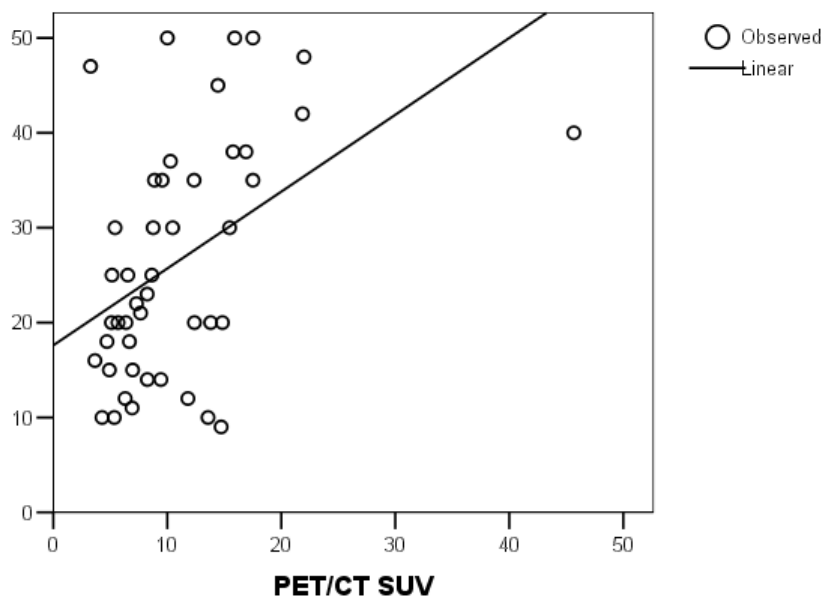
Prosečne vrednosti SUV levog hemipelvisa kod ispitanica sa prisutnim metastazama u limfnim čvorovima su veće nego kod ispitanica bez prisutnih metastaza u limfnim čvorovima levog hemipelvisa ($3,87 \pm 0,75$: $3,62 \pm 0,53$), ali razlika nije statistički značajna ($p= 0,592$) (tabela 64).

Tabela 64. Prosečne vrednosti SUV levog hemipelvisa u odnosu patohistološki nalaz prisustva metastaza u limfnim čvorovima levog hemipelvis

Ph nalaz	N	SUV	SD	min	max
Lgl -	4	3,62	0,53	3,01	4,13
Lgl +	5	3,87	0,75	3,01	4,65
Ukupno	9	3,76	0,64	3,01	4,65

Korelacija dimenzije tumora izmerene patohistološkim pregledom operativnog materijala i vrednosti SUV dobijene PET/CT pregledom je $r= 0,461$ (grafikon 18). Dijagram rasipanja i linija linearnog trenda pokazuje da sa porastom SUV dolazi i do porasta najvećeg promera tumora izmerenog patohistološkim pregledom operativnog materijala ($p= 0,001$), ali i da postoje odstupanja od te linije ($r= 0,461$ – slaba korelacija).

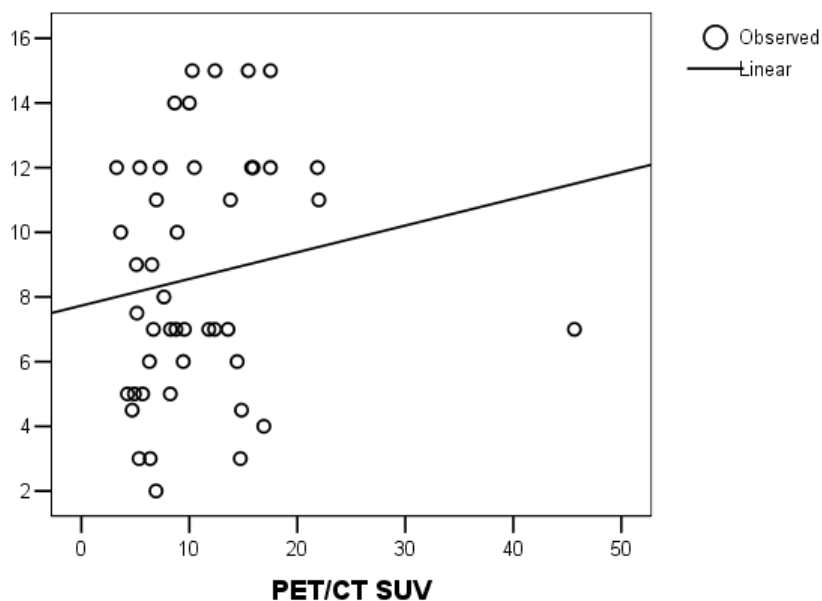
Patohistološki promer tumora (mm)



Grafikon 18. Korelacija SUV i najvećeg promera tumora izmerenog patohistološkim pregledom operativnog materijala

Korelacija dubine stromalne invazije izmerene tokom patohistološkog pregleda operativnog materijala i vrednosti SUV dobijene PET/CT pregledom je $r = 0,158$ (grafikon 19). Dijagram rasipanja i linija linearnog trenda pokazuje da sa porastom SUV dolazi i do porasta dubine stromalne invazije izmerene tokom patohistološkog pregleda operativnog materijala ($p = 0,001$), ali i da postoje velika odstupanja od te linije ($r = 0,0158$ – slaba korelacija).

PH dubina stromalne invazije



Grafikon 19. Korelacija SUV i dubine stromalne invazije izmerene tokom patohistološkog pregleda operativnog materijala

Prosečne vrednosti PET/CT SUV kod ispitanica sa pozitivnim patohistološkim nalazom LVI su nešto veće nego kod ispitanica sa negativnim patohistološkim nalazom LVI ($10,98 \pm 9,34$: $10,86 \pm 5,00$), ali razlika nije statistički značajna ($p = 0,349$ Mann-Whitney U) (tabela 65).

Tabela 65. Prosečne vrednosti PET/CT SUV u odnosu LVI - patohistološki nalaz

PH nalaz	N	SUV	SD	min	max
LVI -	20	10,98	9,34	3,26	45,66
LVI +	25	10,86	5,00	3,64	21,99
Ukupno	45	10,91	7,16	3,26	45,66

5.5.7. Komparativna analiza infiltracije parametrija kod karcinoma grlića materice

5.5.7.1. Infiltracija desnih parametrija kod karcinoma grlića materice - komparativna analiza kliničkog pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

Ukupna tačnost procene infiltracije desnih parametrija određenih kliničkim pregledom u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 93,5% (58/62). Senzitivnost kliničkog pregleda u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 0,0% (0/2), a specifičnost 96,7% (58/60). Pozitivna prediktivna vrednost kliničkog pregleda je 0,0% (0/2), a negativna prediktivna vrednost 96,7% (58/60). Lažno negativnih nalaza dobijenih kliničkim pregledom ima 3,33% (2/60), a lažno pozitivnih 100% (2/2). Kappa vrednost (Cohen test) je -0,033 što ukazuje da nema slaganje nalaza kliničkog pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala, a vrednost McNemar testa je $p=1,000$, što ukazuje na simetričnost u odstupanju u odnosu na slaganje. Registrovano je 2 lažno negativna nalaza i 2 lažno pozitivna nalaza (tabele 66 i 67),

Tabela 66. Infiltracija desnih parametrija kod karcinoma grlića materice – komparativna analiza kliničkog pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

		Patohistološki pregled operativnog materijala		
		zahvaćena	bo	Σ
Klinički pregled	Zahvaćena	0	2	2
	Bo	2	58	60
	Σ	2	60	62
			<i>Kappa= -0,033; McNemar Test p= 1,000</i>	

Tabela 67. Parametri procene infiltracije desnih parametrija kod karcinoma grlića materice kliničkim pregledom u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala

Parametar	vrednost	95% CI	
SN	0,00	0,0	0,0
SP	96,7	92,9	100
PPV	0,00	0,0	0,0
NPV	96,7	92,9	100
LPV	100	100	100
LNv	3,33	0,0	7,08

5.5.7.2. Infiltracija levih parametrija kod karcinoma grlića materice – komparativna analiza kliničkog pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

Ukupna tačnost procene infiltracije levih parametrija određenih kliničkim pregledom u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 96,8% (60/62). Senzitivnost kliničkog pregleda u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 50,0% (2/4), a specifičnost 100% (58/58). Pozitivna prediktivna vrednost kliničkog pregleda je 100% (2/2), a negativna prediktivna vrednost 96,7% (58/60). Lažno negativnih nalaza dobijenih kliničkim pregledom ima 3,33% (2/60), a lažno pozitivnih 0% (0/2). Kappa vrednost (Cohen test) je 0,652 što ukazuje na dobro slaganje kliničkog pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala, a vrednost McNemar testa je $p=0,500$, što ukazuje na simetričnost u odstupanju u odnosu na slaganje. Registrovana su 2 lažno negativna nalaza i nijedan lažno pozitivan nalaza (tabele 68 i 69).

Tabela 68. Infiltracija levih parametrija kod karcinoma grlića materice – komparativna analiza kliničkog pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

		Patohistološki pregled operativnog materijala		
		zahvaćena	bo	Σ
Klinički pregled	zahvaćena	2	0	2
	bo	2	58	60
	Σ	4	58	62
	<i>Kappa= 0,652; McNemar Test p= 0,500</i>			

Tabela 69. Parametri procene infiltracije levih parametrija kod karcinoma grlića materice dobijeni kliničkim pregledom u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala

Parametar	vrednost	95% CI	
SN	50,0	39,6	60,4
SP	100	100	100
PPV	100	100	100
NPV	96,7	92,9	100
LPV	0,00	0,00	0,00
LNV	3,33	0,00	7,08

5.5.7.3. Infiltracija parametrija kod karcinoma grlića materice – komparativna analiza kliničkog pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

Ukupna tačnost procene infiltracije parametrija određenih kliničkim pregledom u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 91,9% (57/62).

Senzitivnost kliničkog pregleda u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 40,0% (2/5), a specifičnost 96,5% (55/57)

Pozitivna prediktivna vrednost kliničkog pregleda je 100% 50% (2/4), a negativna prediktivna vrednost 94,8% (55/58).

Lažno negativnih nalaza dobijenih kliničkim pregledom ima 5,2% (3/58), a lažno pozitivnih 50,0% (2/4).

Kappa vrednost (Cohen test) je 0,402 što ukazuje na osrednje slaganje kliničkog pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala, a vrednost McNemar testa je $p= 1,000$, što ukazuje na simetričnost u odstupanju u odnosu na slaganje. Registrovana su 3 lažno negativna nalaza i dva lažno pozitivna nalaza (tabele 70 i 71)

Tabela 70. Infiltracija parametrija kod karcinoma grlića materice – komparativna analiza kliničkog pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala

		Patohistološki pregled operativnog materijala		
		zahvaćena	bo	Σ
Klinički pregled	zahvaćena	2	2	4
	bo	3	55	58
	Σ	5	57	62

Kappa= 0,402; McNemar Test p= 1,000

Tabela 71. Parametri procene infiltracije parametrija kod karcinoma grlića materice dobijeni kliničkim pregledom u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala

Parametar	vrednost	95% CI	
SN	40,0	29,8	50,2
SP	96,5	92,6	100,3
PPV	50,0	39,6	60,4
NPV	94,8	90,2	99,4
LPV	50,0	39,6	60,4
LNV	5,2	0,55	9,8

6. DISKUSIJA

6.1. Patohistološke karakteristike

Prema podacima iz literature vrh incidencije invazivnog karcinoma grlića materice beleži se u petoj deceniji života, što odgovara rezultatima studije, s obzirom da je prosečna starost ispitanica uključenih u studiju bila 49,3 godine (12-15).

Ispitanica najmlađe životne dobi imala je 27 godina, dok je najstarija imala 65 godina što odgovara preporukama za gornju granicu operativnog tretmana karcinoma grlića materice. Najveći broj ispitanica uključenih u studiju – 83,9% nalazio se u radno najaktivnijem periodu života, do 60-te godine. Prema podacima iz studije 3,6% slučajeva karcinoma grlića materice dijagnostikovano je do 30 godine života što je manje u odnosu na podatke iz aktuelne literature, dok je 19,3% slučajeva karcinoma grlića materice dijagnostikovano do 40 godine života, što odgovara trendu prisutnom u aktuelnoj literaturi (13-15).

Najčešći histološki tip karcinoma grlića materice na osnovu patohistološkog nalaza biopsije, kiretaže cervikalnog kanala i/ili konizacije bio je planocelularni karcinom sa udelom od 95,2%, zatim sledi adenokarcinom sa 3,2% i adenosarkom sa 1,6%. Patohistološki pregled materijala dobijenog nakon operativnog tretmana pokazao je drugačiju distribuciju nalaza – planocelularni karcinom u 75,8%, adenokarcinom u 3,2%, adenosarkom u 1,6%, adenoskvamozni karcinom 4,8%, karcinom in situ 1,6%, displastična promena tipa CIN1 3,2% i nalaz bez tumora u 9,7%. Literaturni podaci koji se odnose na zemlje u razvoju koje nemaju implementiran skrining program ili pak on nije dobro organizovan, gde spada i naša zemlja, ukazuju da je učestalost planocelularnog karcinoma oko 85%, dok je adenokarcinom zastupljen sa 10% (8,14,37-40). Prema registru za rak Instituta za onkologiju Vojvodine najučestaliji histološki tip malignih tumora grlića materice je planocelularni karcinom, koji čini oko 80% svih slučajeva dok adenokarcinom učestvuje sa oko 7% (12). Posmatrajući podatke može se reći da se rezultati ove studije u pogledu procentualnog učešća planocelularnog karcinoma grlića materice u većoj meri podudaraju sa podacima iz literature, dok je procentualni udeo adenokarcinoma ispod vrednosti u literaturi.

U budućnosti, u zavisnosti od implementacije Nacionalnog programa ranog otkrivanja karcinoma grlića materice, te celokupne bolje organizacije zdravstvene službe, možemo očekivati porast incidencija adenokarcinoma grlića materice uz pad incidence planocelularnog karcinoma grlića materice kao što je slučaj u ekonomski razvijenim zemljama.

Katanio i saradnici su dokazali da adenokarcinom ima lošiji terapijski odgovor na sprovedeno lečenje u odnosu na planocelularni karcinom (134). Druge studije su takođe pokazale veću učestalost pojave metastaza u lokoregionalnim limfnim žlezdama, te pojavu recidiva kod adenokarcinoma grlića materice (13).

Prema nekim ranijim literaturnim podacima adenoskvamozni karcinom grlića materice, kao i adenosarkom grlića materice imaju lošiju prognozu u pogledu petogodišnjeg preživljavanja u odnosu na adenokarcinom grlića materice, dok grupa autora oko Baek-a, dos Reis-a i Rudtanasudjatun-a u svojim studijama tvrdi da nema signifikantne razlike između adenokarcinoma i adenoskvamoznog karcinoma u pogledu ishoda lečenja (135-138).

Interesantan je podatak da je patohistološki pregled materijala dobijenog nakon operativnog tretmana u 9,7% slučajeva bio bez tumora patohistološki primarno dijagnostikovanog biopsijom, kiretažom cervikalnog kanala i/ili konizacijom. Uvidom u dokumentaciju ustanovljeno je da su svi navedeni slučajevi primarno patohistološki dijagnostikovani van Instituta za onkologiju Vojvodine te su kao takvi prezentovani Onkološkoj komisiji za ginekološke tumore.

Posmatrano u odnosu na histološki stepen diferencijacije ćelija prilikom patohistološkog pregleda operativnog materijala, srednje diferentovanog histološkog stepena - G2 je bilo ubedljivo najviše - 79,2%, loše diferentovanog histološkog stepena - G3 je bilo 13,2 %, dok je dobro diferentovan histološki stepen G1 učestvovao sa 7,5 %. Prema navodima u literaturi histološki stepen diferencijacije, ne spada u nezavisne prognostičke faktore kod karcinoma grlića materice, te kao takav ima vrlo malo direktnog uticaja na preživljavanje (139,140).

Egzocervikalni rast karcinoma grlića materice zabeležen je u 83,9% slučajeva dok je endocervikalni tip rasta zabeležen u 16,1% slučajeva.

6.2. Primarni tumor i parametrija

Primena savremenih dijagnostičkih imidžing procedura, u velikoj meri je unapredila kliničko određivanje stadijuma karcinoma grlića materice.

Veliki broj studija je evaluirao značaj pregleda ultrazvukom, CT pregleda, MR pregleda te PET-CT pregleda u inicijalnoj dijagnostici proširenosti karcinoma grlića materice i njihovu ulogu u donošenju odluke o izboru primarnog terapijskog modaliteta lečenja.

Kao novi i obećavajući dijagnostički pristup u proceni proširenosti karcinoma grlića materice u protekloj deceniji, afirmisan je kako transvaginalni tako i transrektalni ultrazvuk.

Fischerova smatra da zahvaljujući ultrazvuku kao ne invazivnoj dijagnostičkoj metodi, široko dostupnoj, u slučaju kada pregled vrši iskusan dijagnostičar, mogu biti evaluirani ključni prognostički faktori vezani za karcinom grlića materice te je na taj način moguća individualizacija onkološkog tretmana (79).

U istom preglednom članku Fisherova iscrpno opisuje tehnike ultrazvučnog pregleda pacijentkinja obolelih od karcinoma grlića materice te navodi da detaljan pregled podrazumeva merenje veličine tumorske lezije, određivanje dubine stromalne infiltracije, lokalizaciju tumora, detekciju infiltracije parametrija, mokraćne bešike i rektuma malignim procesom, pa čak i procenu postojanja metastaza u lokoregionalnim limfnim čvorovima (79).

Innocenti sa saradnicima je na seriji od 124 pacijentkinje obolele od karcinoma grlića materice komparirao vrednost određivanja stadijuma bolesti kliničkim pregledom i transrektalnim ultrazvukom. Rezultat studije je da transrektalni ultrazvuk ima veću senzitivnost od kliničkog pregleda u pogledu detekcije infiltracije parametrija malignim procesom, te da je tačnost transrektalnog ultrazvuka u određivanju stadijuma karcinoma grlića materice 83% (81).

Fischerova i Cibula su u jednom od mnogobrojnih radova objavili da je transrektalni ultrazvuk precizniji u detekciji karcinoma grlića materice dimenzija do 1 cm u odnosu na magnetnu rezonancu, te da isti ima senzitivnost od 83% u odnosu na senzitivnost magnetne rezonance od 50% kada je u pitanju utvrđivanje postojanja invazije parametrija malignim procesom (82). Ista studija je ukazala da je ukupna tačnost predikcije prisustva primarnog tumora karcinoma grlića materice transrektalnim ultrazvukom 94% (82).

Rezultati multicentrične Evropske studije, kao i rezultati saopšteni od strane Testa i saradnika, nakon komparacije dijagnostičke vrednosti transvaginalnog ultrazvuka i magnetne rezonance u određivanju stadijuma karcinoma grlića materice, ukazuju na bolju detekciju lokacije karcinoma grlića materice te veću senzitivnost transvaginalnog

ultrazvuka u odnosu na magnetnu rezonancu (141,142). Što se tiče trodimenzionalnog ultrazvuka, potvrđena je njegova veća preciznost u određivanju tumorskog volumena koristeći patohistološki nalaz kao zlatni standard (143).

Studija Byun-a i saradnika je pokazala veću preciznost trodimenzionalnog ultrazvučnog pregleda u poređenju sa kliničkim pregledom i magnetnom rezonancom (144).

Kompjuterizovana tomografija (CT) ima značajna ograničenja kada je u pitanju detekcija karcinoma grlića materice s obzirom na ograničenu kontrastnu rezoluciju. Upravo iz ovog razloga kompjuterizovana tomografija igra malu ulogu u detekciji primarnog tumora karcinoma grlića materice, ali u isti mah pruža informacije o eventualnoj prisutnoj opstrukciji uretera te udaljenim metastazama.

U preglednom članku Bipata i saradnika navedena je senzitivnost kompjuterizovane tomografije u proceni infiltracije parametrija od 55%, specifičnost od 74%, sa pozitivnom prediktivnom vrednošću od 32% i negativnom prediktivnom vrednošću od 67% (58). Kada je u pitanju procena infiltracije zida mokraćne bešike i rektuma malignim procesom senzitivnost kompjuterizovane tomografije iznosi 71% dok je specifičnost 73% (58).

Prema navodima studije Özsarlak-a nalaz kompjuterizovane tomografije u odnosu na nalaz nakon patohistološkog pregleda operativnog materijala u pogledu određivanja stadijuma karcinoma grlića materice korelira u 62% , u rasponu od 32%-80% (145).

Prema mišljenju Saksouk-a, kompjuterizovana tomografija nije dijagnostička imidžing metoda za rutinsko određivanje ranog stadijuma karcinoma grlića materice (80). Prema istom autoru, kompjuterizovana tomografija zadovoljavajuće dijagnostičke vrednosti postiže tek kod uznapredovalih stadijuma karcinoma grlića materice FIGO IIIb – IVb.

Evropsko udruženje urogenitalne radiologije je u svom vodiču apostrofiralo magnetno rezonantni imidžing (MRI) kao imidžing proceduru izbora za lokalno određivanje stepena proširenosti karcinoma grlića materice (61).

Prema Kusmirek-u kada se vrši inicijalno određivanje stadijuma karcinoma grlića materice, magnetna rezonanca ima ulogu da odredi veličinu i lokalizaciju primarnog tumora na grliću, prisustvo eventualne invazije karcinoma grlića materice u okolne strukture - pre svega parametrija, zid mokraćne bešike i rektuma, kao i postojanje sekundarnih - metastatskih depozita uključujući i suspektne limfne žlezde u maloj karlici i abdomenu (62).

Shadev i saradnici su u svojoj studiji došli do zaključka da je magnetna rezonanca u visokom procentu tačna kada je u pitanju lokalizacija primarnog tumora na grliću materice kao i u proceni postojanja invazije karcinoma grlića materice u parametrija i miometrijum što predstavlja ključne parametre prilikom odluke o fertility-sparing operativnom tretmanu (146).

Sala sa saradnicima tvrdi da je MRI pojedinačno najbolja dijagnostička imidžing procedura za precizno određivanje lokalizacije primarnog tumora karcinoma grlića materice, njegove veličine, dubine stromalne invazije kao i širenja u okolne strukture (68). Ista studija navodi da je MRI pregled precizan u određivanju veličine primarnog tumora na grliću materice, sa mogućim odstupanjem od 5 mm od veličine utvrđene patohistološkim pregledom operativnog materijala, kod 70-90% slučajeva, te da su senzitivnost i specifičnost utvrđivanja postojanja infiltracije mokraćne bešike i rektuma 71-100% odnosno 88-91%.

Važno ograničenje utvrđivanja stadijuma karcinoma grlića materice pomoću MRI jeste precenjivanje invazije karcinoma grlića materice u parametrija pogotovo kod primarnih tumora velikih dimenzija pre svega zbog prisustva stromalnog edema prouzrokovanog tumorskom kompresijom ili infalmacijom (68).

Mirpour sa saradnicima navodi da senzitivnost MRI prilikom detekcije infiltracije parametrija kod karcinoma grlića materice varira između 75% i 100%, dok je specifičnost u opsegu od 46% do 86%. Negativna prediktivna vrednost je visoka i iznosi 94-100%, dok je pozitivna prediktivna vrednost 28%-77%. Ukupna tačnost MRI prema istom autoru, prilikom određivanja stadijuma karcinoma grlića materice kreće se oko 90% (147).

Studija Yang-a navodi da se tačnost MRI prilikom detekcije primarnog tumora karcinoma grlića materice promera većeg od 1 cm kreće u rasponu od 85-90%, navodeći da se na taj način MRI može koristiti za inicijalnu trijažu pacijentkinja u smislu odluke o primarnom hirurškom lečenju ili hemoiradijaciji (148).

Analizirajući u datom trenutku postojeću literaturu, Boss navodi da se na ukupnom uzorku od 502 pacijentkinje procenat tačnosti određivanja stadijuma karcinoma grlića materice kreće u rasponu od 47-90% u poređenju sa patohistološkim nalazom operativnog materijala (149).

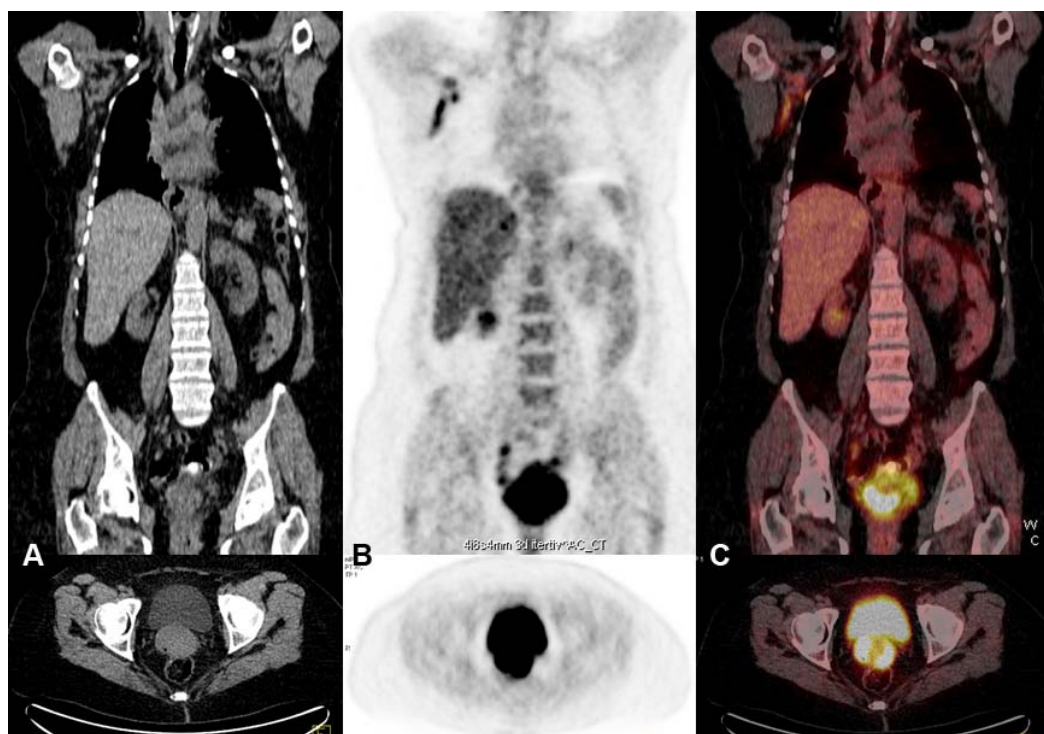
MRI pregled ima najveću vrednost u direktnoj vizualizaciji primarnog tumora karcinoma grlića materice kao i u evaluaciji lokoregionalnog širenja karcinoma grlića materice (80). I pored literaturno dokazane tačnosti primene transrektalnog i transvaginalnog US u detekciji volumena primarnog tumora, dubini stromalne infiltracije, zahvaćenosti parametrija, naročito u slučaju malih lokalno ograničenih tumora, ove dijagnostičke metode nisu u širokoj upotrebi kao što je to slučaj sa MRI, već je njihova primena još uvek vezana za pojedinačne zdravstvene centre.

Uprkos rasprostranjenoj upotrebi konvencionalnih imidžing tehnika u dijagnostici karcinoma grlića materice česta je pojava kako lažno negativnih, tako i lažno pozitivnih nalaza. Lažno negativni nalazi su najčešće rezultat nemogućnosti konvencionalnih imidžing tehnika da jasno prepoznaju tumore malog volumena, dijametra ispod 1 cm,

dok su lažno pozitivni rezultati rezultat nemogućnosti razlikovanja tumorske mase od mase sačinjene od nekrotičnog ili ožiljnog tkiva. Upravo primena PET/CT pregleda u dijagnostici karcinoma grlića materice ima za ulogu da ponudi metaboličke i funkcionalne parametre tkiva za koje se na osnovu drugih imidžing tehnika sumnja da je malignih karakteristika i da na taj način potvrdi ili otkloni sumnju (147).

Gotovo svi primarni tumori grlića materice veličine iznad 7 mm preuzimaju radioobeleženu glukozu te se na taj način mogu detektovati PET/CT pregledom (150).

Nivo preuzimanja radioobeležene glukoze je visok kod karcinoma grlića materice, s tim što je viši kod planocelularnog tipa karcinoma u odnosu na ostale histološke tipove, te kod loše diferentovanih tipova tumora u odnosu na dobro diferentovane (slika 6.) (151).



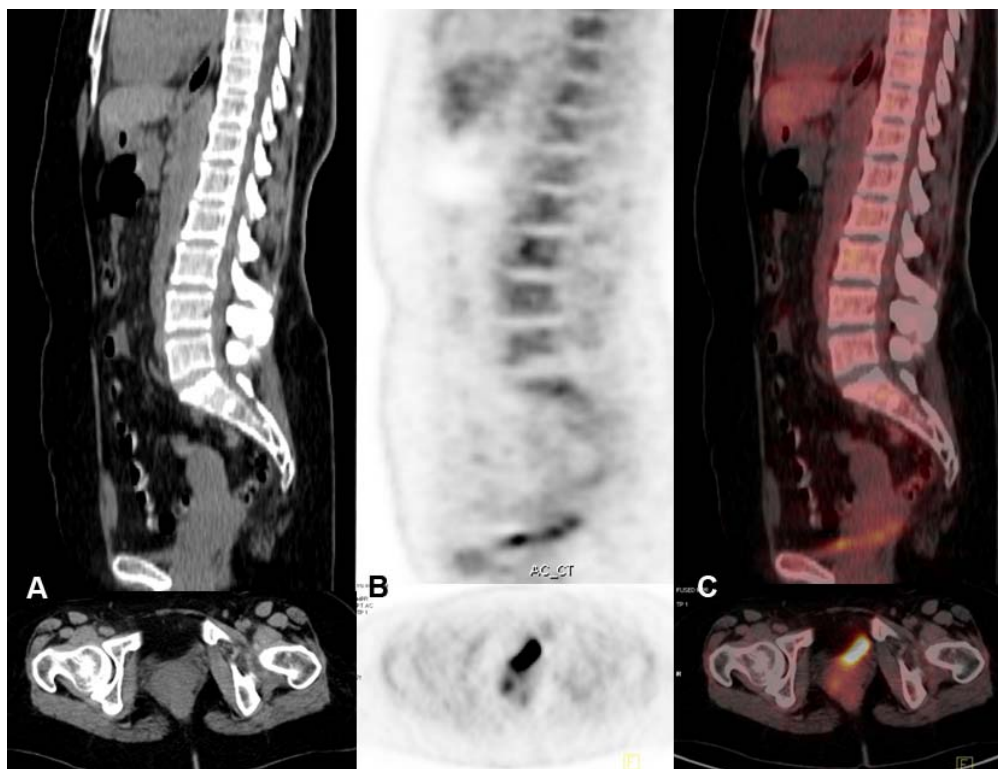
Slika 6. Koronalni i transverzalni preseki CT (kolona A), PET (kolona B) i fuzionisanih PET/CT tomograma (C) u ispitanice sa najvećom SUV vrednošću primarnog tumora cerviksa (SUV=45.6), planocelularni histološki tip, stepen histološke diferencijacije ćelija G2, FIGO stadijum Ib2

Usled smanjene prostorne rezolucije PET/CT može dati lažno negativan nalaz za tumore subsantimetarske veličine, te površinske infiltrativne tumore kao i mikrometastatske sekundarne depozite koji mogu biti detektovani prilikom MR pregleda (152). PET/CT takođe ima ograničenja prilikom utvrđivanja postojanja propagacije tumora u parametrija, te bi i u ovom slučaju MRI pregled trebao biti imidžing procedura izbora (153).

U slučaju propagacije tumora u materičnu duplju, vaginalne fornikse i vaginu, PET/CT

sa velikom preciznošću može odrediti granice invazivnog tumora (154).

Obradom prikupljenih podataka, u okviru ovog istraživanja dobijena je vrednost ukupne tačnosti predikcije prisustva primarnog tumora karcinoma grlića materice PET/CT pregledom u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala od 88,7% (55/62). Senzitivnost PET/CT pregleda u pogledu prisustva primarnog tumora karcinoma grlića materice u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 86,8% (46/53), dok je specifičnost 100% (9/9). Pozitivna prediktivna vrednost PET/CT pregleda je 100% (46/46), a negativna prediktivna vrednost 56,2% (9/16). Lažno negativni nalazi su se PET/CT pregledom javili u 43,8% (7/16), a lažno pozitivnih u 0%. U dostupnoj literaturi nisu nađeni podaci o senzitivnosti i specifičnosti PET/CT hibridne imidžing metode u pogledu prisustva primarnog tumora karcinoma grlića materice. Uvidom u prikupljeni materijal došlo se do podataka da PET/CT pregled nije detektovao primarni tumor karcinoma grlića materice u 7 slučajeva, pri čemu su veličine tumora bile 2 mm, 3mm, 4 mm, 10 mm, dva puta po 11 mm i 14 mm, te otuda proističe vrednost od 56,2% u odnosu na negativnu prediktivnu vrednost, i 43,8% u odnosu na lažno negativne nalaze. Gore navedeni literaturni navodi opravdavaju nemogućnost detekcije u slučaju 3 lažno negativna nalaza s obzirom na dimenzije primarnog tumora karcinoma grlića materice. U ostala 4 lažna negativna nalaza potvrđuje se tačna lažna negativnost s obzirom na literaturno navedenu graničnu vrednost od 7 mm (slika 7.).



Slika 7. Sagitalni i transverzalni preseki CT (kolona A), PET (kolona B) i fuzionisanih PET/CT tomograma (C) u ispitanice u koje je detektovan najmanji primarni tumor cerviksa, veličine 10 mm bez infiltracije limfonodusa; PH je potvrdio nalaz PET/CT-a.

Maksimalna vrednost specifičnosti od 100% rezultat je odsustva primarnog tumora karcinoma grlića materice prilikom PET/CT pregled kod ukupno 9 ispitanica što je i potvrđeno patohistološkim pregledom operativnog materijala.

Kappa vrednost (Cohen test) je 0,656 što ukazuje na dobro slaganje PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala, a vrednost McNemar testa je $p=0,016$, što ukazuje na nesimetričnost u odstupanju u odnosu na slaganje jer više ima ispitanica sa PET/CT pregledom odsutnom sumnjom na postojanje primarnog tumora karcinoma grlića materice i prisutnim primarnim tumorom karcinoma grlića materice na patohistološkom pregledu operativnog materijala, nego ispitanica sa PET/CT pregledom prisutnom sumnjom na prisustvo primarnog tumora karcinoma grlića materice i odsutnim primarnim tumorom karcinoma grlića materice na patohistološkom pregledu operativnog materijala, odnosno više lažno negativnih nalaza (7 ispitanica) nego lažno pozitivnih nalaza (0 ispitanica).

Cochran's Q test prisustva tumora u tri analize - PET/CT pregled, intraoperativni pregled i patohistološki pregled operativnog materijala ima vrednost 18,17 sa $p < 0,001$ jer PET/CT pregled ima statistički značajno manje pozitivnih nalaza prisustva primarnog tumora karcinoma grlića materice u odnosu na intraoperativni pregled i patohistološki pregled operativnog materijala. Ukupna tačnost predikcije PET/CT pregleda i intraoperativnog pregleda u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je ista i iznosi 88,7% ($p=1,000$). Senzitivnost intraoperativnog pregleda je statistički veća od senzitivnosti PET/CT pregleda ($p=0,014$). Specifičnost PET/CT pregleda je statistički veća od specifičnosti intraoperativnog pregleda ($p=0,014$). S obzirom da je procena postojanja primarnog tumora intraoperativnim pregledom subjektivna kategorija te kao takva nije siguran pokazatelj prisustva tumora, jer se uzima u obzir vidljiva lezija na grliću sa pretpostavkom operatera da je u pitanju tumorsko tkivo, shodno indikovanom operativnom tretmanu, mišljenja sam da je upravo to posledica veće senzitivnosti intraoperativnog pregleda u ovom slučaju. S druge strane, veća specifičnost PET/CT pregleda u odnosu na intraoperativni pregled nije neočekivan rezultat. Ukupna tačnost procene infiltracije parametrija određenih kliničkim pregledom u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 91,9% (57/62). Senzitivnost kliničkog pregleda u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 40,0% (2/5), a specifičnost 96,5% (55/57). Pozitivna prediktivna vrednost kliničkog pregleda je 50% (2/4), a negativna prediktivna vrednost 94,8% (55/58). Lažno negativnih nalaza dobijenih kliničkim pregledom ima 5,2% (3/58), a lažno pozitivnih 50,0% (2/4). Kappa vrednost (Cohen test) je 0,402 što ukazuje na osrednje slaganje kliničkog pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala. Kliničkim pregledom je izražena lažna pozitivnost te je sam klinički pregled nepouzdana metoda, ali detaljnija provera

senzitivnosti zahteva veći uzorak. Nemogućnost detekcije proboja cervikalnog prstena te prodora tumora u parametrija rezultat je velikog preuzimanja radioobeležene glukoze u samom primarnom tumoru, blizini parametrija pa je otežana detekcija prisustva tumora u parametrija. Pandharipande je ukazao da PET/CT i MR pregled imaju komplementarnu ulogu u primarnom određivanju stadijuma karcinoma grlića materice, te da se kombinacijom ove dve imidžing tehnike može postići optimalna dijagnostika (128). Sa uvođenjem hibridnih imidžing tehnika u onkološku sferu, PET/CT i PET/MRI su u fokusu interesovanja kada je u pitanju evaluacija karcinoma ginekološkog porekla (132). Prema studiji Grueneisen-a PET/MRI pregled je omogućio preciznu detekciju primarnog tumora karcinoma grlića materice u 85% slučajeva (133).

Skora studija Kitajima-e prikazala je dijagnostičku vrednost PET/MRI pregleda u pogledu detekcije primarnog tumora karcinoma grlića materice sa tačnošću od 83.3% u poređenju sa 53.3 % kod PET/CT pregleda (155).

6.3. Limfni čvorovi

Status pelvičnih i paraaortalnih limfnih čvorova u pogledu prisustva metastaza karcinoma grlića materice, i pored toga što nije inkorporiran u FIGO sistem određivanja stepena proširenosti bolesti, predstavlja jedan od najznačajnijih nezavisnih prognostičkih faktora kod ranog karcinoma grlića materice. Brojne studije su dokazale da je stopa preživljavanja pacijentkinja sa prisunim metastazama u limfnim čvorovima manja u odnosu na pacijentkinje bez prisutnih metastaza (36,151,156,157).

Prisustvo metastaza u paraaortalnim limfnim čvorovima predstavlja najznačajniji loš prognostički faktor u pogledu vremena do progresije bolesti (50).

Takođe, status pelvičnih i paraaortalnih limfnih čvorova u pogledu prisustva metastaza karcinoma grlića materice igra veoma važnu ulogu prilikom izbora primarnog modaliteta lečenja. U slučaju da se otkriju limfni čvorovi sa prisutnim metastazama to predstavlja uznapredovali stadijum karcinoma grlića materice i kao takav zahteva razmatranje primarne primene hemioiradijacije (159).

Kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MR) su tradicionalne imidžing tehnike koje su korišćene sa ciljem da se detektuje širenje karcinoma grlića materice van primarnog tumora na samom grliću materice (160).

Detekcija limfnih čvorova sa prisutnim metastazama karcinoma grlića materice ovim morfološkim imidžing tehnikama, otežana je s obzirom da se obe tehnike baziraju na detekciji sumnjivih limfnih čvorova čiji je najmanji dijametar veći od 10 mm (161,162).

Prema nekim ranijim studijama ukupna tačnost prilikom utvrđivanja prisustva metastaza karcinoma grlića materice u lokoregionalnim limfnim čvorovima ista je i za

kompjuterizovanu tomografiju i za magnetnu rezonancu te se kreće u rasponu od 65-86% (161,163-165). Prema studijama Bipat-a i Schheidler-a senzitivnost utvrđivanja prisustva metastaza karcinoma grlića materice u lokoregionalnim limfnim čvorovima kod CT i MR pregleda iznosi 43% i 60% (58,166).

Dve gore navedene imidžing tehnike nisu primenjive ni u detekciji metastatski izmenjenih retroperitonealnih limfnih čvorova, s obzirom da je samo 10% istih patološki uvećano preko granice od 10 mm, te je studija Gynecologic Oncology Group (GOG) to i dokumentovala kroz senzitivnost CT pregleda od 34% (166).

Visok procenat lažno negativnih nalaza se objašnjava velikim procentom pozitivnih limfnih čvorova manjih od 10 mm dijametra najmanjeg prečnika na patohistološkom pregledu operativnog materijala, te prisustvom mikroskopskih metastaza-malih depozita viabilnih ćelija karcinoma, koje su apsolutno nedetektabilne pomoću pregleda kompjuterizovanom tomografijom i magnetnom rezonancom. Reaktivno izmenjeni limfni čvorovi u smislu hiperpalzije ili prisutne infekcije mogu rezultirati lažno pozitivnim nalazom (147).

Studije su dokazale da je PET/CT hibridna imidžing tehnika, kombinujući funkcionalne informacije pozitronske emisije tomografije sa anatomskim informacijama kompjuterizovane tomografije, mnogo preciznija, te da ima bolju senzitivnost i specifičnost u odnosu na preglede kompjuterizovanom tomografijom i/ili magnetnom rezonancom, pogotovo u detekciji prisustva metastaza u lokoregionalnim limfnim čvorovima, te širenju karcinoma grlića materice van male kalice (153).

Selman, Harvilesky i Choi, su u svojim radovima komparirali senzitivnost i specifičnost PET/CT pregleda, pregleda kompjuterizovanom tomografijom i pregleda magnetnom rezonancom u pogledu detekcije prisutnih metastaza u limfnim čvorovima. Senzitivnost PET/CT pregleda se kretala u rasponu od 75% u studiji Selmana do 82% u studiji Choi-a, dok je dijapazon specifičnosti bio 95-98%. Kada se posmatra senzitivnost CT pregleda Harvilesky je naveo 47%, Choi 50% dok je ona u studiji Selmana 58%. Specifičnost CT pregleda iznosila je 92%. Kada se posmatra senzitivnost pregleda magnetnom rezonancom ona se kreće u rasponu od 54 do 56% dok je specifičnost u rasponu od 91% do 93% (167,168,169).

Studije Grigsby-ja, Sugaware, Choi-ja i Kim-a su takođe poredile senzitivnost i specifičnost PET/CT pregleda te pregleda kompjuterizovanom tomografijom i magnetnom rezonancom u pogledu detekcije prisustva metastaza u limfnim čvorovima te je dokazana najveća senzitivnost (79%–84%) kao i specifičnost (95%–99%) za PET/CT pregled, u poređenju sa 47%–50% i 92%–97% za CT pregled te 56%–72% i 90%–96% za MR pregled (71,130,170,171).

Prisustvo metastaza u limfnim čvorovima je često kod pacijentkinja u uznapredovalom

stadijumu karcinoma grlića materice FIGO \geq IB2, te je na osnovu dosadašnjih studija dokazano da PET/CT ima značajnu ulogu kada je u pitanju detekcija takvih metastatski izmenjenih limfnih žlezda (slika 8.) (172).

Senzitivnost i specifičnost PET/CT pregleda u detekciji limfnih čvorova sa prisutnim metastazama kod uznapredovalih stadijuma karcinoma grlića materice se prema većini studija kreće u rasponu od 75-100% za senzitivnost i 87-100% za specifičnost (36,173).

Yildirim sa saradnicima ukazuje da PET/CT predstavlja pouzdanu imidžing tehniku kod pacijentkinja obolelih od karcinoma grlića materice stadijum IB2-IV, te kao takva može da zameni limfadenektomiju (153).

Nasuprot dijagnostičkoj vrednosti PET/CT pregleda u uznapredovalim stadijumima karcinoma grlića materice, dokazana je njegova kako manja senzitivnost tako i specifičnost u detekciji metastatski izmenjenih limfnih čvorova u ranim stadijumima I do IIA (172).

Studija objavljena od strane Sironi-ja i saradnika ukazala je na senzitivnost od 73%, specifičnost od 97%, pozitivnu prediktivnu vrednost od 92% i negativnu prediktivnu vrednost od 89% PET/CT pregleda u pogledu prisustva metastaza u limfnim čvorovima kod pacijentkinja obolelih od karcinoma grlića materice ranog stadijuma (36).

Studije Loft-a, Ramirez-a i Goyal-a ukazuju na senzitivnost od 36%-75%, specifičnost od 93%-97%, pozitivnu prediktivnu vrednost od 71-78% i negativnu prediktivnu vrednost od 83-96% PET/CT pregleda u pogledu prisustva metastaza u limfnim čvorovima kod pacijentkinja obolelih od karcinoma grlića materice ranog stadijuma (173-175).

Signoreli sa saradnicima u svojoj studiji ukazuje na senzitivnost od 32%, specifičnost od 97%, pozitivnu prediktivnu vrednost od 69% i negativnu prediktivnu vrednost od 87% PET/CT pregleda u pogledu prisustva metastaza u limfnim čvorovima kod pacijentkinja obolelih od karcinoma grlića materice ranog stadijuma. Lošu senzitivnost su objasnili delom malim uzorkom posmatrane populacije te prisustvom mikrometastaza - malog volumena tumorskih ćelija u zahvaćenim limfnim čvorovima (176).

Chao je izneo zaključak da PET/CT ima vrlo ograničenu ulogu u određivanju stadijuma karcinoma grlića materice kod pacijentkinja sa ranim stadijumom bolesti i zato ne može biti zamena za limfadenektomiju u detekciji metastatski izmenjenih limfnih čvorova (177).

Dokumentovana superiornost PET/CT pregleda u gore navedenim studijama trebala bi da ima za rezultat manji procent kako lažno negativnih tako i lažno pozitivnih nalaza, s obzirom da isti vode ka potcenjivanju realnog anatomskog širenja bolesti i direktno utiču na izbor modaliteta lečenja (slika 9.) (71,168).

Međutim tokom interpretacije PET/CT nalaza mogući su lažno pozitivni nalazi u

zavisnosti od faze menstrualnog ciklusa, te preuzimanja radiobeležene glukoze od strane jajnika, pogotovo u vreme ovulacije i tokom rane lutealne faze. Takođe hemoragične ciste korpus luteuma mogu pojačano preuzimati radioobeleženu glukozu te na taj način dati lažno pozitivan nalaz. Lažno pozitivni nalazi su često rezultat preuzimanja radioobeležene glukoze od strane hiperplastičnog limfnog čvora ili pogrešne interpretacije fiziološke aktivnosti gastrointestinalnog i urinarnog trakta (slika 10.) (122,179,180).

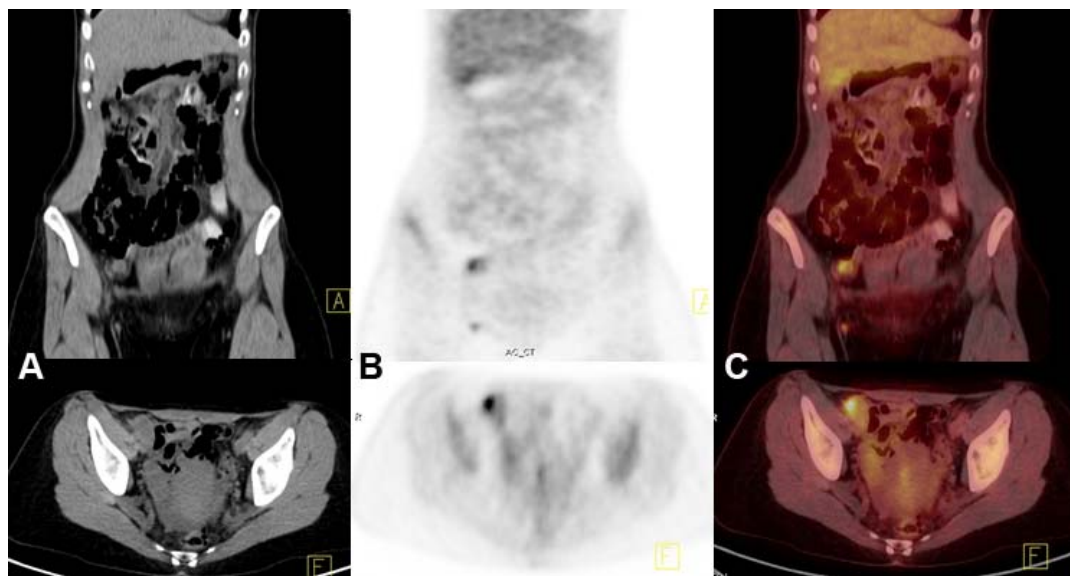
Mali, nekrotični limfni čvorovi ili mikrometastaze limitiraju PET/CT pregled, te dovode do visokog procenta lažno negativnih nalaza (slika 11.) (71).

Naime usled slabe prostorne rezolucije PET komponente ograničene na 5 mm, prisustvo metastaza u malim limfnim čvorovima manjim od 5mm je nedetektabilno od strane PET/CT (36,181)

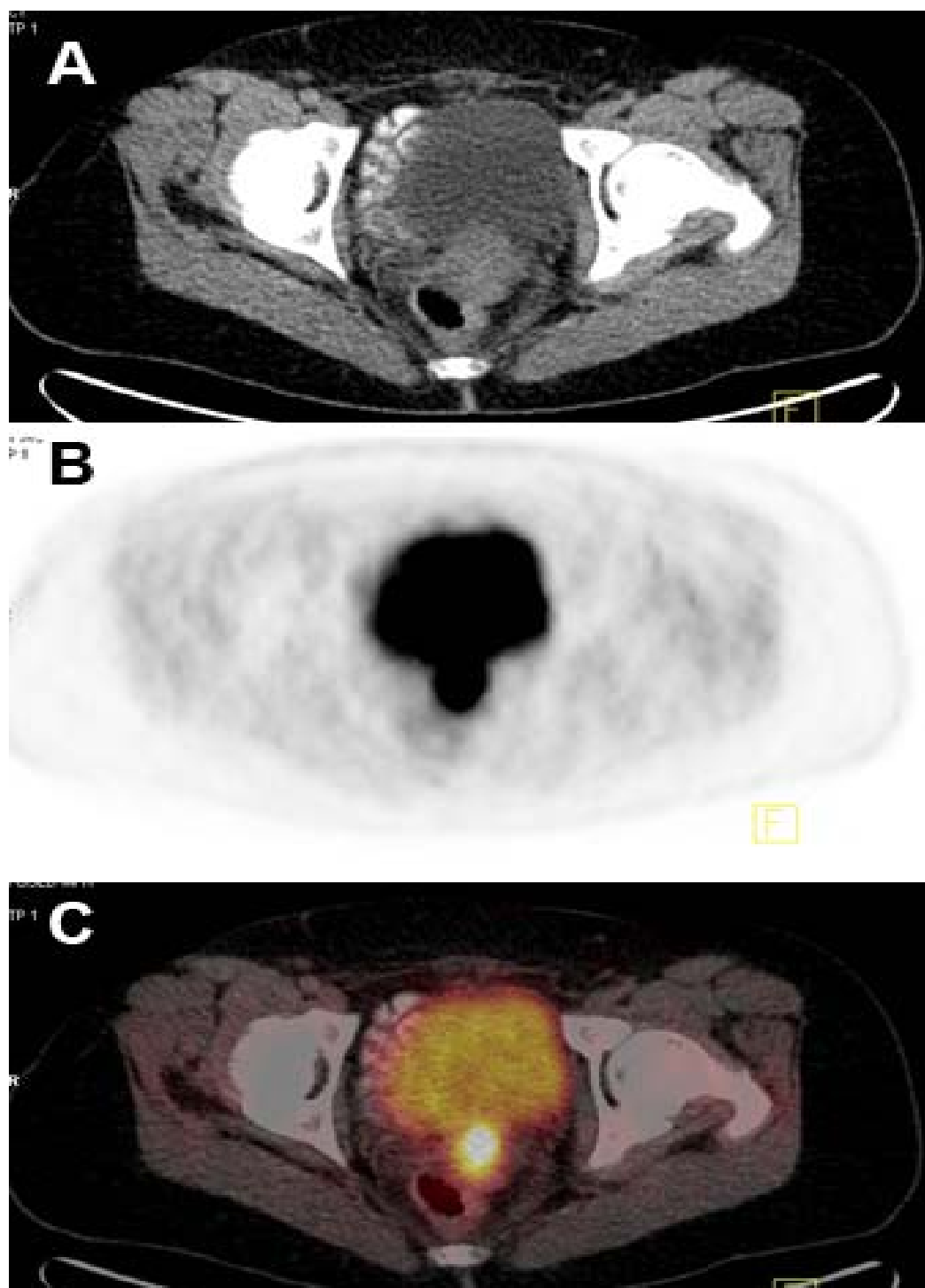
Ayhan je saopštio da se mikrometastaze nalaze u 56% limfnih čvorova manjih od 1 cm (182).

U okviru načinjenog istraživanja, ukupna tačnost predikcije prisustva metastaza u limfnim čvorovima kod karcinoma grlića materice PET/CT pregledom u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 82,2% (51/62).

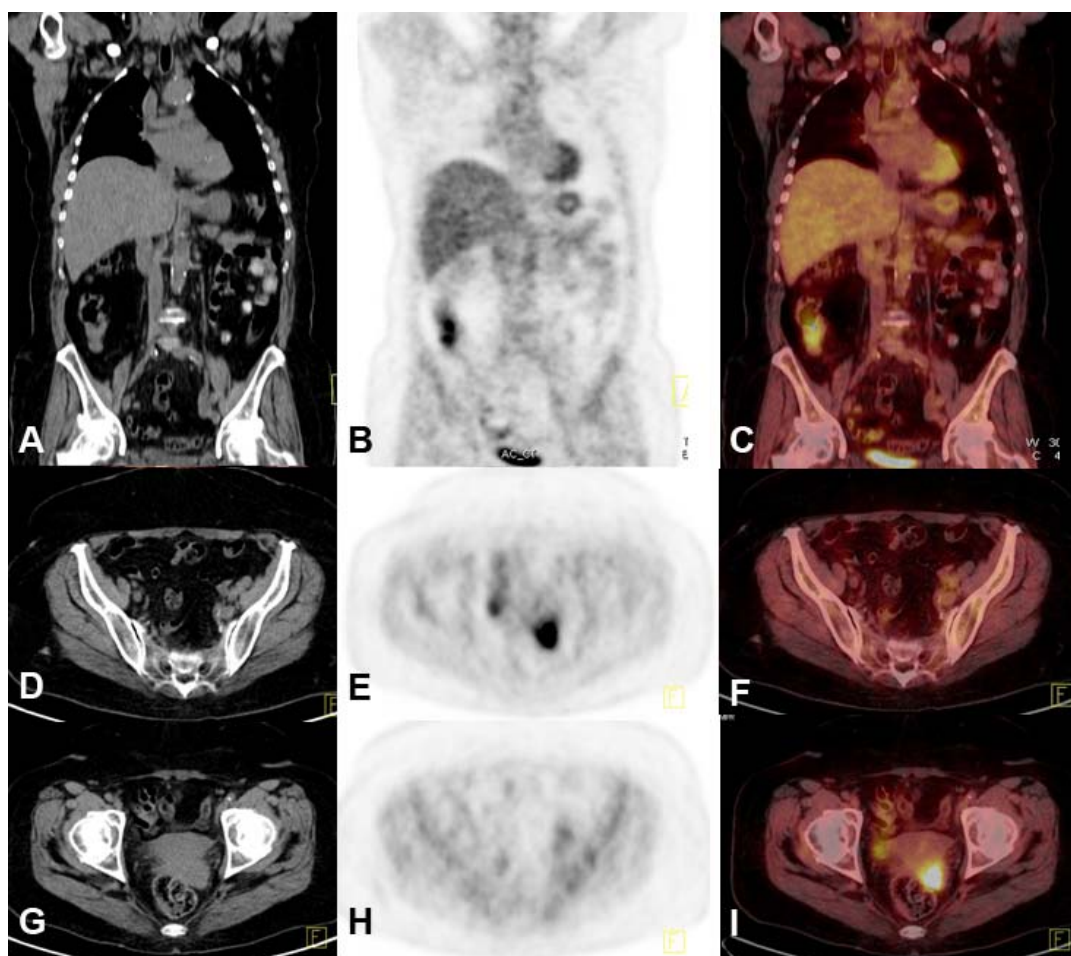
Senzitivnost PET/CT pregleda u pogledu prisustva metastaza u limfnim čvorovima kod karcinoma grlića materice u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala je 53,8% (7/13), a specifičnost 89,8% (44/49).



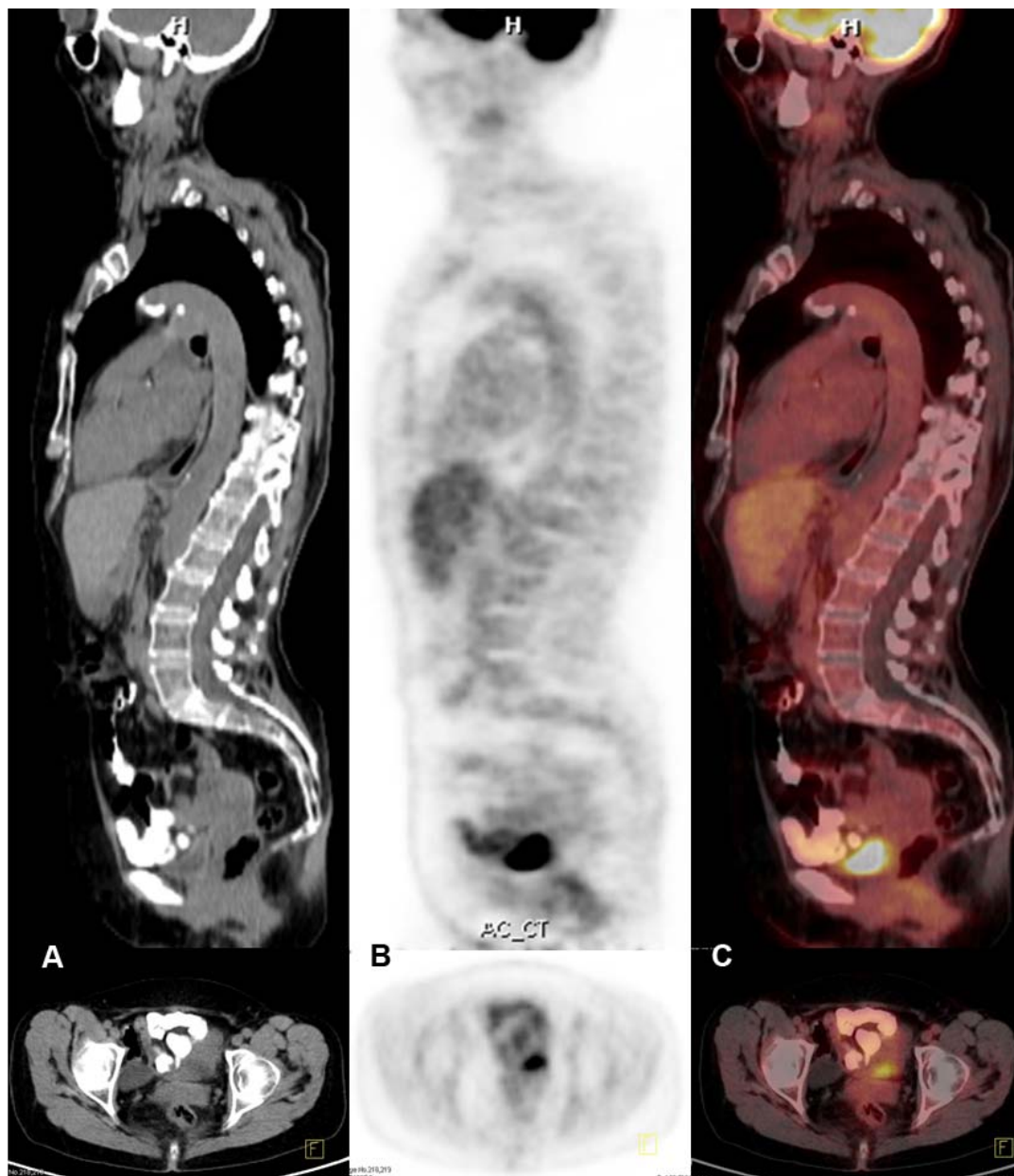
Slika 8. Koronalni i transverzalni preseki CT (kolona A), PET (kolona B) i fuzionisanih PET/CT tomograma (C) u ispitanice sa stvarno pozitivnim nalazom PET/CT-a koji je ukazao na infiltraciju spoljašnjeg ilijačnog limfatika sa desne strane. PH nalaz je potvrdio prisustvo tumorske infiltracije navedenog limfnog čvora.



Slika 9. Transverzalni preseci CT (A), PET (B) i fuzionisanih PET/CT tomograma (C) u ispitanice sa stvarno negativnim nalazom PET/CT-a, koji je detektovao primarni karcinom cerviksa, bez vidljive tumorske infiltracije limfnih čvorova. PH nalaz je potvrdio odsustvo infiltracije limfnih čvorova.



Slika 10. Koronalni i transverzalni preseki CT (A, D, G), PET (B, E, H) i fuzionisanih PET/CT tomograma (C, F, I) u ispitanice sa lažno pozitivnim nalazom PET/CT-a koji ukazuje na infiltraciju parauterinog limfatika sa desne strane. PH nalaz nije potvrdio prisustvo tumorske infiltracije.



Slika 11 Sagitalni i transverzalni preseki CT (kolona A), PET (kolona B) i fuzionisanih PET/CT tomograma (kolona C) u ispitanice sa lažno negativnim nalazom PET/CT-a kojim nije detektovan ni primarni karcinom cerviksa niti prisustvo lokoregionalnih metastaza u limfaticima. Intraoperativni nalaz i PH nalaz međutim utvrđuju prisustvo tumora cerviksa, veličine od 7mm.

Pozitivna prediktivna vrednost PET/CT pregleda je 58,3% (7/12), a negativna prediktivna vrednost 88,8% (44/50). Lažno negativni nalazi su se PET/CT pregledom javili u 12,0% (6/50), a lažno pozitivni u 41,7% (5/12). Kappa vrednost (Cohen test) je 0,449 što ukazuje na osrednje slaganje PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala, a vrednost McNemar testa je $p=1,000$, što ukazuje na simetričnost u odstupanju u odnosu na slaganje. Registrovano je 6 lažno negativnih

nalaza i 5 lažno pozitivnih nalaza. Posmatrajući rezultate našeg istraživanja može se reći da se vrednosti senzitivnosti i specifičnosti nalaze u donjim vrednostima raspona vrednosti u odnosu na rezultate iz dostupne literature. Senzitivnost je očekivano niska i kao takva je opisana i u literaturu, a rezultat je postojanja mikrometastaza koje nisu mogle biti verifikovane prilikom PET/CT pregleda. Pozitivna prediktivna vrednost je niža u odnosu na sve literaturne navode što se može tumačiti malim uzorkom ispitanica, dok je negativna prediktivna vrednost po svojoj vrednosti odgovara vrednostima u literaturi. Nakon uvida u podatke prikupljene u toku studije, ustanovljeno je da je PET/CT pregledom registrovana pojačana metabolička aktivnost sa sumnjom na prisustvo metastaza u limfnim čvorovima u 5 slučajeva veličine limfnog čvora od 8 mm i SUV vrednosti u rasponu od 2,96-4,53, a da prilikom patohistološkog pregleda operativnog materijala isti nisu patohistološki verifikovani, te je to uzrok visokog procenta lažno pozitivnih nalaza i niže pozitivne prediktivne vrednosti.

Cochran's Q test prisustva metastaza u limfnim čvorovima kod karcinoma grlića materice u tri analize - PET/CT pregled, intraoperativni pregled i patohistološki pregled operativnog materijala ima vrednost 30,1 sa $p < 0,001$ jer intraoperativnim pregledom u statistički značajno više slučajeva (45,2%) postavljena sumnja na prisustvo metastaza u limfnim čvorovima u odnosu na PET/CT pregled (19,3%) i patohistološki pregled operativnog materijala (21,0%).

Ukupna tačnost PET/CT pregleda (82,1%) je statistički veća od ukupne tačnosti intraoperativnog pregleda (66,1%) ($p = 0,002$). Senzitivnost PET/CT pregleda (53,8%) nije statistički značajno manja od senzitivnosti intraoperativnog pregleda (76,9%) ($p = 0,083$). Specifičnost PET/CT pregleda (89,9%) je statistički veća od specifičnosti intraoperativnog pregleda (63,3%) ($p < 0,001$). Ukupna tačnost i specifičnost PET/CT pregleda su očekivano statistički veće u odnosu na intraoperativni pregled, dok je manja senzitivnosti rezultat verovatnog postojanja metastaza u limfnim čvorovima koji usled dobro poznate limitiranosti PET/CT hibridne dijagnostike nisu mogle biti detektovane, te malog ukupnog uzorka, a sa druge strane i usled intaoperativne pretpostavke da su sve limfne žlezde promera većeg od 10 mm suspektne, odnosno smatrane su metastaski izmenjenim.

Slaganje lokalizacije sumnjivih limfnih čvorova u desnom hemipelvisu na osnovu PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala dobijeno je u 83,9% ispitanica (52/62). PET/CT pregled bez sumnjivih limfnih čvorova u desnom hemipelvisu je registrovan kod 56 ispitanica i potvrđen je patohistološkim pregledom operativnog materijala kod 50 ispitanica (89,3%). Patohistološkim pregledom operativnog materijala je kod 53 ispitanice konstatovano da nema prisutnih metastaza u limfnim čvorovima desnog hemipelvisa iako je PET/CT pregled u 3 slučaja ipak ukazao na sumnju na

postojanje metastaza (5,7%). Slaganje broja sumnjivih limfnih čvorova u desnom hemipelvisu na osnovu PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala dobijeno je u 83,9% ispitanica (52/62), kod 3 ispitanice je PET/CT pregledom registrovan limfni čvor sumnjiv na postojanje metastaze što patohistološkim pregledom operativnog materijala nije potvrđeno.

Slaganje lokalizacije sumnjivih limfnih čvorova u levom hemipelvisu na osnovu PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala dobijeno je u 87,1% ispitanica (54/62). PET/CT pregled bez sumnjivih limfnih čvorova u levom hemipelvisu je registrovan kod 53 ispitanice i potvrđen je patohistološkim pregledom operativnog materijala kod 50 ispitanica (94,3%). Patohistološkim pregledom je kod 54 ispitanice konstatovano da nema prisutnih metastaza u limfnim čvorovima levog hemipelvisa iako je PET/CT pregled u 4 slučaja ipak ukazao na sumnju na postojanje metastaza (7,4%). Slaganje broja sumnjivih limfnih čvorova u levom hemipelvisu na osnovu PET/CT pregleda i patohistološkog pregleda operativnog materijala dobijeno je u 85,5% ispitanica (53/62), kod 4 ispitanice je PET/CT pregledom registrovan limni čvor sumnjiv na postojanje metastaze što patohistološkim pregledom operativnog materijala nije potvrđeno.

Dodatnom analizom statusa limfnih žlezda u pogledu postojanja metastaza karcinoma grlića materice posebno su posmatrani levi i desni hemipelvis odnosno 124 lokalizacije. Procenat sumnjivih limfnih čvorova na prisustvo metastaza karcinoma grlića materice tokom intraoperativnog pregleda je 35,5% i veći je od procene prilikom PET/CT pregleda (12,1%) odnosno patohistološkog pregleda operativnog materijala 13,7%.

Cochran's Q test ima vrednost 54,3 sa $p < 0,001$ jer intraoperativni pregled ima statistički značajno više sumnjivih limfnih čvorova na prisustvo metastaza karcinoma grlića materice u odnosu na PET/CT pregled i patohistološki pregled operativnog materijala.

Nema statistički značajne razlike ($p = 0.849$) u procentu sumnjivih limfnih čvorova na prisustvo metastaza karcinoma grlića materice PET/CT pregledom (12,1%) i prisustva metastaza karcinoma grlića materice u limfnim čvorovima prilikom patohistološkog pregleda operativnog materijala (13,7%).

Dobijeni rezultati govore u prilog tačnosti PET/CT pregleda u odnosu na patohistološki pregled operativnog materijala, dok je visok procenat intraoperativno određenih suspektnih limfnih čvorova posledica tendencije da se svaki limfni čvor dimenzija većih od 10 mm proglaši za suspektan, odnosno metastatski izmenjen.

Paraaortalna limfadenektomija nije rutinski rađena, već je indikovana samo u onim slučajevima kada je PET/CT pregledom registrovana pojačana metabolička aktivnost sa sumnjom na prisustvo metastaza u limfnim čvorovima, odnosno ukoliko se intraoperativnim pregledom uoči suspektna limfna žlezda u pogledu prisustva

metastaze, veličine preko 10 mm. Ukupno su urađene dve paraaortalne limfadenektomije; od toga je jedna indikovana PET/CT pregledom te se ista nakon patohistološkog pregleda pokazala kao opravdana, dok je druga načinjena na osnovu intraoperativnog pregleda, a nije uočena PET/CT pregledom, ali se takođe nakon patohistološkog pregleda pokazala kao opravdana. Imajući u vidu uzorak od svega dva ispitanika, dalja statistička obrada po ovom aspektu nije bila moguća.

Dobro je poznata činjenica da sistemska limfadenektomija nosi sa sobom komplikacije kao što su povrede nervnih struktura, povećani gubitak krvi u toku operativnog tretmana, formiranje limfocista, pojava infekcije i lifedema (183).

Koncept limfnog čvora stražara (eng. sentinelnog limfnog čvora) nudi mogućnost potencijalnog smanjenja navedenog morbiditeta te adekvatne evaluacije statusa limfnih čvorova.

Prve studije mapiranja limfnog čvora kod karcinoma grlića materice koristile su metilensko plavo te je procenat detekcije sentinealnog limfnog čvora iznosio 70% - 100% (184,185). Studije koje su opisivale upotrebu radioizotopa u detekciji sentinelnog limfnog čvora detektovale su isti sa uspehom od 88% - 94% (186,187). Studija Roy-a i saradnika je pokazala da kombinovana metoda detekcije sentinelnog limfnog čvora – istovremena upotreba metilenskog plavog i radioizotopa ima uspešnost od 99,1% naspram 92,8% kada se koristi samo metilensko plavo (188).

Lukas je u svojoj studiji analizirao petnaest objavljenih studija sa ukupno 1811 pacijentkinja te je ustanovio da je ukupna stopa detekcije sentinelnog limfnog čvora kod pacijentkinja obolelih od karcinoma grlića materice 92,3% sa senzitivnošću od 92,3% (189).

SENTICOL studija je najveći multi-institucionalni trajal koji je obuhvatio pacijentkinje sa ranim stadijumom karcinoma grlića materice FIGO stadijum IA1-IB1 kod kojih je aplikovan i radioizotop i metilensko plavo a zatim sprovedena pelvična limfadenektomija. Autori su naveli da je procenat detekcije sentinelnog limfnog čvora 97,8% a senzitivnost 92% (190).

Multicentrični trajal koji je obuhvatio 507 pacijentkinja sa karcinomom grlića materice dizajniran od strane AGO Study Group nastao je sa ciljem da se validiraju rezultati manjih pojedinačnih studija. Stopa detekcije sentinelnog limfnog čvora bila je značajno veća u grupi pacijentkinja koje su primile i radioizotop i metilensko plavo u odnosu na grupu pacijentkinja koja je primila samo jedan od ova dva agensa i iznosila je 94% naspram 82%. Senzitivnost je bila svega 77,4% te je zaključeno da je senzitivnost sentinealnog limfnog čvora kod karcinoma grlića materice mala (191). Rezultati dobijeni u ovoj studiji rezultat su protokola koji nije uključio ultrastadiranje sentinelnih limfnih čvorova te samim tim nisu detektovane mikrometastaze, što bi svakako podiglo

senzitivnost studije, te uključivanja u studiju pacijentkinja sa karcinomom grlića materice FIGO stadijum IIA-IV, dakle sa tumorima većim od 2 cm. Brojne studije su potvrdile važnost veličine primarnog tumora prilikom detekcije sentinelnog limfnog čvora, te ukazale da je procenat detekcije 95% i senzitivnost 100% za primarne tumore do 2 cm, nasuprot procentu detekcije od 80% i senzitivnosti od 89% za primarne tumore preko 2 cm (186,189). Studija Silva-e i saradnika je pokazala da su mikrometastaze otkrivene imunohistohemijskim bojenjem citokeratinom kod 5,1% sentinelnih limfnih čvorova koji su prethodno bili negativni nakon primene hematoksilin eozina (192). Studija Lentza i saradnika je takođe dokazala da mikrometastaze u sentinealnim limfnim čvorovima mogu biti interpretirane kao negativne ukoliko se koristi klasičan hematoksilin eosin, te je predloženo uvođenje dodatnog protokola histopatološkog ultrastadiranja koristeći antitela protiv citokeratina AE-1 i CAM 5.2 (193).

Najsenzitivnija metoda u detekciji mikrometastaza je PCR reverzna transkriptaza što je potvrđeno u studiji Van Trappena i saradnika te su detektovane okultne mikrometastaze u 50% slučajeva ranih stadijuma karcinoma grlića materice (194).

Saznanja prikupljena kroz studije dovela su do toga da Cormier sa saradnicima predloži algoritam sa ciljem detekcije svih prisutnih metastaza uključujući i mikrometastaze sentinelnih limfnih čvorova a u isto vreme smanjenja broja neophodnih limfadenektomija. Algoritam je evaluiran u grupi od 122 pacijentkinje sa ranim stadijumom karcinomom grlića materice te je procenat identifikovanih metastaski izmenjenih limfnih čvorova bio 100% (195).

Mogućnosti SPECT/CT imidžing dijagnostike u oblasti koncepta sentinelnog limfnog čvora i mapinga limfnih čvorova kod karcinoma grlića materice takođe pokazuju dobre rezultate, što dokazuju i studije sa procentom detekcije te utvrđivanjem lokacije sentinelnog limfnog čvora od 95% – 100% (196-198).

Sa uvođenjem hibridnih imidžing tehnika u onkološku dijagnostiku, PET/CT i PET/MRI su u fokusu interesovanja kada je u pitanju evaluacija karcinoma ginekološkog porekla (132).

Nedavno uvođenje hibridnog PET/MRI sistema u kliničku praksu ukazuje na njegov visok dijagnostički potencijal usled integracije metaboličkih podataka dobijenih od strane PET komponente i morfoloških karakteristika visoke rezolucije proisteklih iz MR komponente (slika 12.) (199,200).

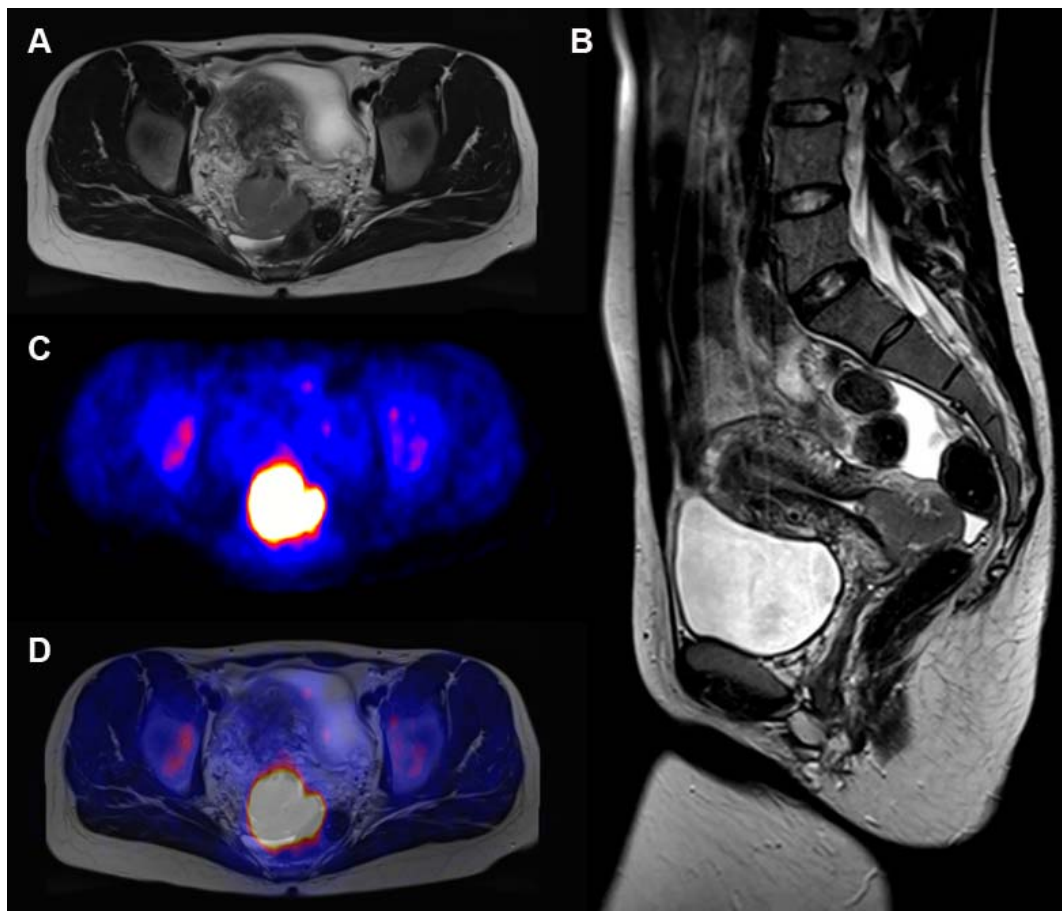
Studija Grueneisen-a navodi senzitivnost od 91% i specifičnost od 94% prilikom detekcije metastaski izmenjenih limfnih čvorova PET/MRI pregledom (133).

Studija Heusch-a ukazuju na superiornost PET/MRI pregleda u odnosu na MR pregled prilikom detekcije metastaskih limfnih čvorova, ali i na komparabilne rezultate PET/MRI i PET/CT (201).

Preciznost PET/MRI je 83,3% za detekciju primarnog tumora, 90% za detekciju metastaza limfnih čvorova, u komparaciji sa 53,5% i 90% kod PET-CT-a (200,201).

Studija koja je komaprirala rezultate senzitivnosti, specifičnosti i ukupne tačnosti prilikom identifikacije metastatski izmenjenih limfnih čvorova između dve hibridne imidžing metode - PET/MRI i PET/CT ukazala je na identičnu senzitivnost od 92.3%, ali na višu specifičnost (88.2%) i ukupnu tačnost (90.0%) u korist PET/MRI (155).

PET/MRI hibridna dijagnostika može uticati na bolje razumevanje biologije tumora, i može dati svoj doprinos u boljem planiranju onkološke terapije, te kasnijem praćenju odgovora na terapiju.



Slika 12. Transverzalni (A) i sagitalni (B) T2W MRI tomogrami, PET (C) i fuzionisani PET/MRI tomogram (D) u transverzalnoj ravni u ispitanice sa primarnim karcinomom cerviksa (FIGO IIa2).

6.4 Promer primarnog tumora

Važnost dijametra tumora kao prognostičkog faktora ogleda se u činjenici da prema aktuelnoj FIGO klasifikaciji karcinoma grlića materice postoji više podstadijuma unutar stadijuma I koji su uslovljeni najvećim horizontalnim prečnikom i dubinom stromalne invazije, kao i podstadijuma unutar stadijuma Ib i IIa koji su uslovljeni najvećim prečnikom tumora (1).

Dijametar tumora ustanovljen preoperativno ima važnu ulogu u odabiru terapijskih modaliteta lečenja.

Prema literaturnim navodima oko 30% karcinoma grlića materice stadijuma Ib ima endocervikalni tip rasta te je u ovom slučaju ginekološkim pregledom teško odrediti promer tumora (13). U ovoj studiji endocervikalni tip rasta imao je 16,1% ispitanica što je ispod vrednosti navedenih u literaturi, što se može opravdati malim uzorkom ove studije. Signorelli je među populacijom pacijentkinja obolelih od ranog stadijuma karcinoma grlića materice dijametra primarnog tumora manjeg od 2 cm opisao manju procentualnu učestalost metastaza u lokoregionalnim limfnim čvorovima u odnosu na grupu pacijentkinja sa primarnim tumorom dijametra od 2 - 4 cm (202).

Kompjuterizovana tomografija (CT) usled manje kontrastne rezolucije nije visoko pouzdana za utvrđivanje veličine tumora i dubine stromalne invazije (163,203).

Nekoliko studija je potvrdilo da veličina tumora određena prilikom pregleda magnetnom rezonancom (MR) dobro korelira sa istom određenom patohistološkim pregledom operativnog materijala (82,146,163). U prilog toga idu studije Subak-a i Shadev-a, s tim što prva navodi da se kod 93% pacijentkinja dimenzija primarnog tumora grlića materice određena prilikom MR pregleda nalazi unutar opsega od 5 mm, dok druga ukazuje da se čak 95% primarnih tumora grlića materice dimenzija većih od 10 mm verifikovanih MR pregledom nalazi unutar opsega od 8 mm u odnosu na vrednost određenu prilikom patohistološkog pregleda operativno dobijenog materijala (82,146). Shadev još navodi da je procenat slaganja dimenzija između ova dva pregleda veći za veće tumore (146).

Takođe je uočeno da su patohistološki prognostički faktori - invazija parametrija, prisustvo metastaza u limfnim čvorovima, dubina stromalne invazije, limfovaskularna invazija povezani sa dijametrom tumora određenim prilikom MR pregleda (204).

Većina tumora na grliću materice dijametra preko 1 cm je lako detektabilna u toku PET/CT pregleda (150,154). Upravo je studija Showalter-a ukazala na visok stepen korelacije između dijametra tumora ranog stadijuma grlića materice izmerenog tokom PET/CT pregleda i dijametra tumora prilikom patohistološke analize operativno dobijenog materijala (150).

U ovoj studiji promer tumora je meren kliničkim pregledom, PET/CT pregledom,

pregledom u toku operativnog tretmana te patohistološkim pregledom operativno dobijenog materijala.

Najveći prosečan promer tumora je izmeren PET/CT pregledom - 26,4 mm, zatim PH pregledom operativno dobijenog materijala - 24,6 mm, a najmanji u toku operativnog tretmana 23,3 mm odnosno kliničkim pregledom 23,5 mm.

Sve korelacije između prosečnih vrednosti dimenzija tumora dobijenih kliničkim pregledom, PET/CT pregledom, pregledom u toku operativnog tretmana te patohistološkim pregledom operativno dobijenog materijala su statistički signifikantne, s tim što je najbolja korelacija maksimalne dimenzije tumora kod kliničkog pregleda i pregleda u toku operativnog tretmana, te PET/CT pregleda i pregleda u toku operativnog tretmana.

Prosečna vrednost promera tumora dobijena PET/CT pregledom i patohistološkim pregledom operativno dobijenog materijala je analizirana uparenim t-testom kod 46 ispitanica. Dobijena je prosečna razlika promera tumora od samo 0,39 mm i to bez statistički značajne razlike.

Gore navedeni rezultati upućuju na to da je promer tumora dobijen kliničkim pregledom pouzdan i dovoljan prilikom inicijalnog odabira modaliteta lečenja.

Nasuprot jednodimenzionalnom utvrđivanju veličine primarne lezije na grliću materice prilikom kliničkog pregleda, istraživanja mogućnosti PET/CT dijagnostike su istakla u prvi plan trodimenzionalnu vrednost – metabolički volumen primarnog tumora (MTV). Metabolički volumen tumora (MTV) definisan je kao volumen tumorskog tkiva sa povišenim stepenom preuzimanja radioobeležene glukoze, te je kao takav evaluiran kod velikog broja pacijentkinja (205).

Brojne studije su potvrdile da volumen primarnog tumora grlića materice može biti veoma precizno izmeren pomoću PET/CT pregleda te da isti ima prognostičku vrednost predstavljajući dobar prediktor progression-free survival i overall survival (206).

U studiji Crivellaro-a i saradnika je dokazano da je kod pacijentkinja sa klinički ustanovljenom veličinom tumora manjom od 2 cm metabolički volumen tumora bio manji, nego kod pacijentkinja sa veličinom tumora preko 2 cm, kao i da je procenat prisutnih metastaza u regionalnim limfnim čvorovima bio 9% naspram 33% (207).

Na ovaj način je ustanovljeno da pacijentkinje sa višim vrednostima metaboličkog volumena tumora imaju više sklonosti ka pojavi metastaza u regionalnim limfnim čvorovima, te MTV može biti od značaja prilikom predikcije limfonodalnog statusa (207). Metabolički volumen tumora je u nekim studijama predložen za nezavisni prognostički faktor kod nekoliko tipova karcinoma (208,209). Studija Chung-a i saradnika je korelirala vrednosti metaboličkog volumena tumora sa sledećim parametrima prisustvom metastaza u limfnim čvorovima ($p=0.036$), prisustvom infiltracije parametrija

($p=0.001$), FIGO stadijumom bolesti ($p<0.001$), te SUVmax vrednošću ($p<0.001$) (205). Na ovaj način je pokazano da MTV nije nezavisni faktor ali da je povezan sa konvencionalnim prognostičkim faktorima kod karcinoma grlića materice.

Chung nadalje predlaže da se kod pacijentkinja sa visokim preoperativnim vrednostima metaboličkog volumena tumora individualizuje tretman te planira follow-up i dodatna terapija (205).

Korelacija dubine stromalne invazije izmerene tokom patohistološkog pregleda operativnog materijala i vrednosti maksimalnog promera primarnog tumora karcinoma grlića materice dobijenog PET/CT pregledom je $r=0,316$ što ukazuje na slabu korelaciju. Kada posmatramo dijagram rasipanja i liniju linearnog trenda uočavamo da sa porastom PET/CT promera primarnog tumora karcinoma grlića materice dolazi i do porasta dubine stromalne invazije izmerene tokom patohistološkog pregleda operativnog materijala, ali i da postoje odstupanja od te linije – usled slabe korelacije $r=0,316$. Ovaj rezultat u načelu odgovara podacima iz aktuelne literature, ali je korelacija slaba usled malog posmatranog uzorka.

6.5. FIGO stadijum

Stadijum karcinoma grlića materice određen na osnovu kliničkog pregleda zasnovanog na aktuelnim FIGO preporukama u najvećem broju slučajeva ne odgovara anatomskoj proširenosti bolesti, pre svega jer ne uzima u obzir limfonodalni status odnosno prisustvo malignog procesa u limfnih žlezdama, a dobro je poznata činjenica da isti predstavlja krucijalan podatak na osnovu koga se planira adekvatan modalitet lečenja (1,47-50).

Literaturni navodi ukazuju da je diskrepanca između stadijuma karcinoma grlića materice po FIGO-u nakon kliničkog pregleda i patohistološkog nalaza nakon operativnog tretmana do 25% u stadijumu bolesti IB-IIA i čak 39-90% u stadijumu karcinoma grlića materice većem od IIB (13,52,210).

Prema studiji Sala-e i saradnika, kliničko određivanje stepena proširenosti je najpreciznije u ranom stadijumu karcinoma grlića materice IA-IB1 sa 85% tačnosti da bi u stadijumu IB2 palo na ispod 77% a u stadijumu IIB na manje od 21% (65).

Odluka o terapijskom modalitetu lečenja doneta samo na osnovu kliničkog pregleda dovodi najčešće do toga da se proširenost bolesti potceni, te da sprovedeno lečenje bude neadekvatno, ili pak da se proširenost bolesti preceni te da dodje do multiplikacije modaliteta lečenja, pa samim tim i do većeg broja posterapijskih komplikacija.

Internacionalno udruženje ginekologa i obstetričara (FIGO) znajući za problematiku određivanja stadijuma karcinoma grlića materice na osnovu kliničkog pregleda,

predložilo je upotrebu MR i CT imidžing dijagnostike u inicijalnom određivanju stadijuma karcinoma grlića materice pre odluke o definitivnom tretmanu (64,67,211).

The National Comprehensive Cancer Network je dao preporuku za upotrebu PET/CT imidžing dijagnostike u inicijalnoj odluci o modalitetu lečenja cervikalnog karcinoma kliničkog stadijuma IB2 i višeg (212).

Ispitanice sa patohistološki verifikovanim karcinomom grlića materice nakon biopsije, kiretaže cervikalnog kanala i/ili konizacije pregledane su na Onkološkoj komisiji za ginekološke tumore Instituta za onkologiju Vojvodine, gde je na osnovu aktuelne FIGO klasifikacije određen klinički stadijum bolesti. Prema raspodeli kliničkih stadijuma karcinoma grlića materice ubedljivo najčešći FIGO stadijum bolesti je bio IB1 - 80,6%, zatim IB2 - 8,1%, sledili su IIB - 6,5%, IA2 - 3,2% i IIA1 - 1,6%.

Najčešći FIGO stadijum određen PET/CT pregledom je bio IB1 u 51,6%. U 22,6% slučajeva nije bilo dokaza za prisustvo karcinoma grlića materice nakon pregleda. Stadijum IIIb je ustanovljen u 12,9% slučajeva, zatim slede IB2 sa 9,7% i IIA1 sa 3,2%. Prilikom operativnog tretmana određen je stadijum karcinoma grlića materice, te je najčešći FIGO stadijum određen operativno bio IB1 sa udelom od 75,8%, najveći registrovan stadijum je bio IVA - 1,6%.

Definitivni FIGO stadijum karcinoma grlića materice određen je na osnovu zlatnog standard - patohistološkog pregleda operativnog materijala, koristeći se AJCC klasifikacijom. Distribucija FIGO stadijuma karcinoma grlića materice procentualno ima sledeći izgled nakon patohistološkog pregleda operativnog materijala - invazivni karcinom nije detektovan u patohistološkom materijalu u 14,5% te nije bilo moguće odrediti FIGO stadijum s obzirom da se radilo ili o odsustvu tumora ili displastičnim promenama, stadijum IB1 – 43,5%, stadijum IIIB - 21%, stadijum IB2 – 9,7%, stadijum IIB - 4,8%, stadijum IA1 – 3,2%, te stadijumi IA2 i IIA1 sa po 1,6%.

Uzimajući stadijum karcinoma grlića materice određen patohistološkim nalazom operativnog materijala kao referentni stadijum za komparaciju, klinički pregled je tačno odredio stadijum 30 (48,4%) ispitanica, PET/CT kod 43 (69,4%) ispitanice dok je intraoperativni nalaz bio tačan kod 36 (58,1%) ispitanica.

Daljom komparativnom analizom, u odnosu na referentni stadijum, ustanovljeno je da je kliničkim pregledom stadijum karcinoma grlića materice precenjen kod 12 (19,4%) ispitanica, potcenjen kod 20 (32,2%) ispitanica, intraoperativnim pregledom precenjen kod 12 (19,4%) ispitanica, potcenjen kod 14 (22,5%) ispitanica, dok je PET/CT pregledom stadijum karcinoma grlića materice precenjen kod 2 (3,2%) ispitanice a potcenjen kod 17 (27,4%) ispitanica.

Na osnovu obrađenih podataka nije bilo statistički značajne razlike ($p= 0,262$) u procentu ukupne tačnosti PET/CT pregleda i intraoperativnog pregleda.

Procenat potcenjenih slučajeva prilikom kliničkog pregleda ne iznenađuje s obzirom da se isti obavlja u skladu sa aktuelnim FIGO preporukama koje ne uzimaju u obzir status limfnih žlezda u pogledu prisustva metastaza karcinoma grlića materice. Precenjeni slučajevi prilikom kliničkog pregleda, izvestan su odraz subjektivnosti pregleda.

Uvidom u prikupljeni materijal došlo se do podataka da procenat potcenjenih slučajeva prilikom PET/CT pregleda potiče od toga da nije detektovan primarni karcinom grlića materice u 6 slučajeva, metastatski izmenjeni limfni čvorovi u 7 slučajeva, te da je podcenjena veličina primarnog tumora u 4 slučaja. Daljom analizom ustanovljeno je da su u tri slučaja primarni tumori karcinoma grlića materice bili veličine do 4 mm, u dva slučaja po 11 mm, u jednom slučaju 14 mm. Rezultati ove analize se uklapaju u okvire aktuelne literature. Uvidom u patohistološki pregled operativnog materijala nije bilo moguće saznati veličinu metastaza u limfnim čvorovima.

Slaganje FIGO stadijuma dobijenog PET/CT pregledom i patohistološkim pregledom operativnog materijala je dobijeno u 80% (4/5) pacijentkinja sa histološkim stepenom diferencijacije G1, u 70,6% (36/51) pacijentkinja sa histološkim stepenom diferencijacije G2, dok je stepen slaganja u grupi pacijentkinja sa histološkim stepenom diferencijacije G3 iznosio 50% (3/6). Grupe ispitanica sa histološkim stepenom diferencijacije G1 i G2 nisu reprezentativne s obzirom na broj ispitanica koje ih čine te samim tim ni procenat slaganja FIGO stadijuma dobijenog PET/CT pregledom i patohistološkim pregledom operativnog materijala nije verodostojan.

Slaganje FIGO stadijuma dobijenog PET/CT pregledom i patohistološkim pregledom operativnog materijala je dobijeno u 72,4% (21/29) u grupi ispitanica do 50 godina starosti, te 66,7% (22/33) ispitanica preko 50 godina starosti. Možemo zaključiti da starost ispitanica nije uticala na bolje slaganje FIGO stadijuma dobijenog PET/CT pregledom i patohistološkim pregledom operativnog materijala među grupama.

6.6 SUV ANALIZA

Maksimalna standardizovana vrednost preuzimanja radiofarmaka - SUV_{max} je odraz nivoa tumorskog metabolizma glukoze, te predstavlja semikvantitativnu vrednost koja reflektuje aktivnost tumorskog tkiva.

Naime, maksimalna standardizovana vrednost preuzimanja radiofarmaka predstavlja jedinstven parametar za koji je ustanovljeno da je u korelaciji sa većinom parametara kliničkog i patohistološkog pregleda kod pacijentkinja obolelih od karcinoma grlića materice, te kao takav ima veći ili manji prognostički značaj (205,213,214).

Prognostička vrednost i značaj standardizovane vrednosti preuzimanja radiofarmaka - radioobeležene glukoze je prvi put predočena od strane Fukunaga-e u smislu lošije prognoze kod pacijentkinja sa višim vrednostima SUV (215).

Od tada su brojne studije evaluirale vrednost maksimalne standardizovane vrednosti preuzimanja radiofarmaka kroz korelacije sa dijametrom primarnog tumora karcinoma grlića materice, dubinom stromalne invazije, prisustvom limfovaskularne invazije, prisustvom metastaza u lokoregionalnim limfnim čvorovima te parametrima koji se odnose na tok bolesti nakon primarnog tretmana i mogućnošću ponovne pojave malignog oboljenja.

Kidd je sa saradnicima u jednoj od svojih mnogobrojnih studija utvrdio da standardizovana vrednost preuzimanja radiofarmaka varira u zavisnosti od histološkog tipa te histološkog stepena diferencijacije karcinoma grlića materice (151). Planocelularni histološki tip karcinoma grlića materice i nizak stepen histološke diferencijacije karcinoma imaju značajno više vrednosti SUV_{max} nego ostali histološki tipovi karcinoma, te tumori srednjeg i visokog stepena histološke diferencijacije (151). U istoj studiji Kidd navodi da su više vrednosti SUV_{max} povezane sa povišenim rizikom od prisustva metastaza u lokoregionalnim limfnim čvorovima, te da je jedino SUV_{max} ustanovljen kao značajan prediktivni biomarker rizika u poređenju sa kliničkim stadijumom bolesti, histološkim karakteristikama tumora, i stepenom histološke diferencijacije tumora.

Rezultati druge studije istog autora upućuju da je maksimalna standardizovana vrednost preuzimanja radiofarmaka od strane primarnog tumora karcinoma grlića materice prediktor perzistentne bolesti nakon sprovedenog inicijalnog tretmana, te ukupnog preživljavanja (216).

Studija Chung-a i saradnika je korelirala maksimalnu standardizovanu vrednost preuzimanja radiofarmaka sa sledećim parametrima - prisustvom metastaza u limfnim čvorovima, prisustvom infiltracije parametrija, FIGO stadijumom bolesti, prisustvom limfonodalne infiltracije, dubinom infiltracije strome grlića materice, i metaboličkim tumorskim volumenom, te je izveden zaključak da SUV_{max} nije nezavisni prognostički faktor ali da je povezan sa konvencionalnim prognostičkim faktorima kod karcinoma grlića materice (217).

Lee je u gupi pacijentkinja obolelih od ranog stadijuma karcinoma grlića materice ustanovio da je maksimalna standardizovana vrednost preuzimanja radiofarmaka značajno viša kod pacijentkinja sa dubljom stromalnom invazijom, prisutnom limfovaskularnom invazijom i tumorima većeg promera. Takođe je ukazao na značajnu povezanost između viših vrednosti SUV_{max} i prisutnih metastaza u limfnim čvorovima. Lee navodi da je maksimalna standardizovana vrednost preuzimanja radiofarmaka

važan nezavisni prediktor povišenog rizika od povratka bolesti nakon inicijalnog tretmana, te da je maksimalna standardizovana vrednost preuzimanja radiofarmaka veća od 13,4 pre inicijalnog tretmana povezana sa lošom prognozom, te preporučuje poseban osvrt po pitanju primene multimodalne terapije kod tih pacijentkinja (214).

Studije Allal-a i Downey-ja su za razliku od studije Hoang-a u zaključku iznele tvrdnju da efikasnost preuzimanja radioobeležene glukoze koja se valorizuje kroz SUV_{max} ima karakteristike predikcije lošijeg ishoda nakon primenjene terapije (218-220).

Grigsby je ukazao da maksimalna standardizovana vrednost preuzimanja radiofarmaka primarnog tumora karcinoma grlića materice predstavlja značajniji prediktor ishoda lečenja od FIGO stadijuma bolesti, tumorskog volumena, histologije i limfovaskularne invazije (221).

Nakamura navodi da su visoke vrednosti SUV_{max} primarnog tumora karcinoma grlića materice uz prisustvo metastaza u limfnim čvorovima značajan prediktor loše prognoze u poređenju sa nižim vrednostima SUV_{max} ili visokim vrednostima SUV_{max} primarnog tumora i limfnim čvorovima bez prisutnih metastaza (222).

Obradom podataka prikupljenih u okviru ove studije prosečna vrednost standardizovane vrednosti preuzimanja radiofarmaka - SUV kod ispitanica kojima je patohistološkim pregledom operativnog materijala potvrđen karcinom grlića materice je 10,9 (SD= 7,16; min= 3,26; max= 45,6; medijana= 8,81; 95 IQR= 8,36).

Samo jedna ispitanica sa patohistološkim nalazom displastične promene je imala izmerenu SUV vrednost od 3,72.

Iz ovog razloga nije bilo moguće računati ROC analizom cut point vrednost predikcije pojave karcinoma na osnovu standardizovane vrednosti preuzimanja radiofarmaka.

Najveće prosečne vrednosti SUV su registrovane kod ispitanica sa karcinomom grlića materice histološki tip planocellulare (SUV 11,15), zatim kod ispitanica sa histološkim tipom adenocarcinoma (SUV 9,45) i kod pacijentkinja sa histološkim tipom adenosquamosum (SUV 8,32). Ovi rezultati studije se slažu sa rezultatima aktuelne, dostupne, gore navedene literature.

Najveće prosečne vrednosti SUV su registrovane kod ispitanica sa histološkim stepenom diferencijacije G3 (SUV 11,67), zatim kod ispitanica sa histološkim stepenom diferencijacije G2 (SUV 11,23) i najmanji kod ispitanica sa histološkim stepenom diferencijacije G1 (SUV 5,36). Ovi rezultati studije se takođe slažu sa rezultatima aktuelne, dostupne, gore navedene literature.

Prosečne vrednosti SUV desnog hemipelvisa kod ispitanica sa prisutnim metastazama u limfnim čvorovima su veće nego kod ispitanica bez prisutnih metastaza u limfnim čvorovima desnog hemipelvisa. Dobijeni rezultat se uklapa sa podacima iz literature, ali je usled malog uzorka razlika na granici statističke značajnosti ($p= 0,084$).

Prosečne vrednosti SUV levog hemipelvisa kod ispitanica sa prisutnim metastazama u limfnim čvorovima su veće nego kod ispitanica bez prisutnih metastaza u limfnim čvorovima levog hemipelvisa. Dobijeni rezultat se kao i u prethodnom slučaju uklapa sa podacima iz literature, ali usled malog uzorka razlika nije statistički značajna ($p= 0,592$). Korelacija maksimalne dimenzije tumora izmerene patohistološkim pregledom operativnog materijala i vrednosti SUV dobijene PET/CT pregledom je $r= 0,461$. Dijagram rasipanja i linija linearnog trenda pokazuje da sa porastom SUV dolazi i do porasta najvećeg promera tumora izmerenog patohistološkim pregledom operativnog materijala ($p= 0,001$), ali i da postoje odstupanja od te linije ($r= 0,461$ – slaba korelacija). Korelacija dubine stromalne invazije izmerene tokom patohistološkog pregleda operativnog materijala i vrednosti SUV dobijene PET/CT pregledom je $r= 0,158$ (grafikon 25). Dijagram rasipanja i linija linearnog trenda pokazuje da sa porastom SUV dolazi i do porasta dubine stromalne invazije izmerene tokom patohistološkog pregleda operativnog materijala ($p= 0,001$), ali i da postoje velika odstupanja od te linije ($r= 0,0158$ – slaba korelacija). Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima drugih aktuelnih studija, ali su korelacije slabe, moguće i usled malog uzorka. Prosečne vrednosti PET/CT SUV kod pacijentkinja sa pozitivnim patohistološkim nalazom LVI su nešto veće nego kod pacijentkinja sa negativnim patohistološkim nalazom LVI ($10,98 \pm 9,34 : 10,86 \pm 5,00$), ali razlika nije statistički značajna ($p= 0,349$). I u ovom se slučaju dobijeni rezultati uklapaju sa rezultatima drugih sprovedenih i publikovanih studija, uz ponovo evidentirane slabe korelacije.

7. ZAKLJUČCI

1. Pokazujući značajan potencijal u detekciji primarnog karcinoma grlića materice, kao i u detekciji metastaza u lokoregionalnim limfnim čvorovima, integrisani hibridni PET/CT imidžing, simultanom akvizicijom metaboličko/funkcionalnih biomarkera i morfoanatomskih pokazatelja, nalazi svoje mesto u dijagnostičkoj obradi bolesnica sa karcinomom grlića materice.
2. PET/CT je pokazao visoku specifičnost u utvrđivanju nepostojanja primarnog tumora i visoku komplementarnost sa patohistološkim nalazom, implicirajući potencijalnu značajnost primene ove metode u isključivanju primarnog tumora grlića materice, što je neophodno dodatno verifikovati na kohortnom uzorku u budućim studijama.
3. PET/CT ne demonstrira značajnu prednost u odnosu na dosadašnje preporuke za preoperativnu dijagnostičku evaluaciju ispitanica sa ranim stadijumom karcinoma grlića materice, pogotovo u detekciji postojanja primarnog tumora dimenzija manjih od 7-10mm i u detekciji prisustva mikrometastaza u lokoregionalnim limfnim čvorovima, zbog još uvek ograničene prostorne rezolucije ove hibridne metode.
4. PET/CT ima bolju ukupnu dijagnostičku vrednost u detekciji metastatske infiltracije limfnih čvorova u odnosu na intraoperativnu detekciju postojanja limfonodalnih metastaza, zasnovane na osnovu procene veličine limfnog čvora.
5. PET/CT ne pokazuje značajnu prednost u proceni infiltracije parametrija u odnosu na dosadašnje preporuke za preoperativnu dijagnostičku evaluaciju ispitanica sa karcinomom grlića materice.
6. Iako je već dokazano da se tačnost procene promera primarnog tumora grlića materice utvrđenog kliničkim pregledom ne razlikuje značajno u odnosu na dodatne dijagnostičke procedure, naši rezultati pokazuju komplementarnost nalaza PET/CT-a sa kliničkom procenom promera primarnog tumora i intraoperativnim nalazom.

7. PET/CT demonstrira statistički značajniju tačnost u proceni stepena proširenosti osnovne bolesti, na osnovu dobijenih rezultata statistički značajno manjeg broja ispitanica sa precenjenim stadijumom bolesti, u odnosu na kliničko i intraoperativno utvrđivanje stepena proširenosti osnovne bolesti, i pored izostanka statistički značajne razlike u odnosu na broj ispitanica sa potcenjenim stadijumom bolesti.
8. Standardizovana vrednost preuzimanja radiofarmaka (SUV) zavisna je od histološkog tipa karcinoma grlića materice, demonstrirajući najviše vrednosti u planocelularnom karcinomu a potom u loše diferentovanom tip G3 karcinomu grlića materice, pozitivno korelirajući sa promerom tumora, ali uz slabu korelaciju u odnosu na limfovaskularnu invaziju, što je u saglasju sa ranije sprovedenim istraživanjima.
9. PET/CT otvara mogućnost procene graničnih SUV vrednosti za predikciju postojanja metastaza u limfnim čvorovima i sledstveno izdvajanje bolesnica u grupu sa povišenim rizikom, omogućavajući modifikaciju modaliteta lečenja i individualizovaniji terapijski pristup u bolesnica sa karcinomom grlića materice.
10. Literaturno dokazana komplementarna uloga PET/CT-a i magnetno rezonantnog imidžinga (MRI) u primarnom određivanju stadijuma karcinoma grlića materice u kontekstu ukupnih rezultata našeg istraživanja, implicira dalju potrebu uvođenja softverske fuzije ova dva dijagnostička modaliteta, čijom se kombinacijom može očekivati postizanje dalje optimalnije i tačnije dijagnostičke vrednosti u proceni tumorske agresivnosti i prognoze ishoda bolesti, do eventualnog konačnog opravdanja uvođenja hibridne PET/MRI tehnologije u dnevnu kliničku praksu.

8. PRILOZI

Prilog 1.

TEST-LISTA ZA PARAMETRE KLINIČKOG, NALAZA PET/CT, OPERATIVNOG I PATOHIŠTOLOŠKOG NALAZA KOD KARCINOMA GRLIĆA MATERICE

No_____

TEST-LISTA ZA PARAMETRE KLINIČKOG, NALAZA PET/CT, OPERATIVNOG I PATOHIŠTOLOŠKOG NALAZA KOD KARCINOMA GRLIĆA MATERICE

1. GENERALIJE

- ime i prezime _____
- godina rođenja _____
- broj godina _____
- broj istorije bolesti _____
- broj operativnog protokola _____
- datum prijema u ustanovu _____
- datum operacije _____
- datum otpusta iz ustanove _____

2. DIJAGNOZA

- osnovna dijagnoza _____
- ostale dijagnoze _____

3. PREOPERATIVNA DIJAGNOSTIKA

- tumor dijagnostikovao u Institutu za onkologiju Vojvodine
DA
NE - mesto dijagnostikovanja _____
- datum dijagnostikovanja _____
- **klinički pregled** DA NE
- **PAPA bris** DA NE _____
- **HPV testiranje** DA NE _____
- **US** DA NE
- **CT** DA NE
- **MR** DA NE
- **biopsija** DA NE

<u>Histologija</u>	Adenocarcinoma	Planocelularni	Adenskvamozni
Nediferentovan	Ostalo		
<u>Stepen histološke diferencijacije</u>		·G1	·G2 ·G3
- **konizacija** DA NE

<u>Histologija</u>	Adenocarcinoma	Planocelularni	Adenskvamozni
Nediferentovan	Ostalo		
<u>Stepen histološke diferencijacije</u>		·G1	·G2 ·G3
- **kiretaža cervikalnog kanala** DA NE

<u>Histologija</u>	Adenocarcinoma	Planocelularni	Adenskvamozni
Nediferentovan	Ostalo		
<u>Stepen histološke diferencijacije</u>		·G1	·G2 ·G3

4. KLINIČKI STATUS

- FIGO stadijum bolesti ·IA2 ·IB1 ·IB2 ·IIA ·IIB
- BMI (kg/m²) _____
- broj trudnoća _____
- menahra _____
- Ranije intervencija na grliću _____
- Tumor Egzocervikalni Endocervikalni promer _____ mm
- Vagina zahvaćena DA NE
- Parametrija infiltrisana Desna DA NE Leva DA NE
- Mokraćna bešika zahvaćena DA NE
- Rektum zahvaćen DA NE

5. NALAZ PET/CT

PRIMARNI TUMOR

- Promer tumora _____ mm
- Tumorski volumen _____ mm³
- Parametrija infiltrisana Desna DA NE Leva DA NE
- Mokraćna bešika zahvaćena DA NE
- Rektum zahvaćen DA NE
- Prodor tumora u telo materice DA NE
- Stromalna infiltracija DA _____ mm NE

LIMFNI ČVOROV I DESNOG HEMIPELVISA

REGIJA A. Iliace communis

- DA NE
- Prisustvo nakupljanja radiofarmaka: DA NE
- Broj limfnih čvorova sa povišenim prikupljanjem radiofarmaka _____

REGIJA a. i v. iliaca externe

- DA NE
- Prisustvo nakupljanja radiofarmaka: DA NE
- Broj limfnih čvorova sa povišenim prikupljanjem radiofarmaka _____

OBTURATORNA REGIJA

- DA NE
- Prisustvo nakupljanja radiofarmaka: DA NE
- Broj limfnih čvorova sa povišenim prikupljanjem radiofarmaka _____

PRESAKRALNA REGIJA

- DA NE
- Prisustvo nakupljanja radiofarmaka: DA NE
- Broj limfnih čvorova sa povišenim prikupljanjem radiofarmaka _____

LIMFNI ČVOROV I LEVOG HEMIPELVISA

REGIJA A. *Illiace communis*

- DA NE
- Prisustvo nakupljanja radiofarmaka: DA NE
- Broj limfnih čvorova sa povišenim prikupljanjem radiofarmaka _____

REGIJA a. i v. *illiacae externe*

- DA NE
- Prisustvo nakupljanja radiofarmaka: DA NE
- Broj limfnih čvorova sa povišenim prikupljanjem radiofarmaka _____

OBTURATORNA REGIJA

- DA NE
- Prisustvo nakupljanja radiofarmaka: DA NE
- Broj limfnih čvorova sa povišenim prikupljanjem radiofarmaka _____

PRESAKRALNA REGIJA

- DA NE
- Prisustvo nakupljanja radiofarmaka: DA NE
- Broj limfnih čvorova sa povišenim prikupljanjem radiofarmaka _____

LIMFNI ČVOROV I PARAAORTALNE REGIJE

- DA NE
- Prisustvo nakupljanja radiofarmaka: DA NE
- Broj limfnih čvorova sa povišenim prikupljanjem radiofarmaka _____

6 OPERACIJA I INTRAOPERATIVNI NALAZ

- vrsta operacije Piver class II Piver class III
- paraaortalna limfadenektomija DA NE
- drenaža DA (broj dana _____ ukupna količina _____ ml) NE
- gubitak krvi _____ ml
- dužina operacije _____ min
- komplikacije NE DA

PRIMARNI TUMOR

- Promer tumora _____ mm
- Parametrija infiltrisana Desna DA NE Leva DA NE
- Mokraćna bešika zahvaćena DA NE
- Rektum zahvaćen DA NE
- Prodor tumora u telo materice DA NE

LIMFNI ČVOROVI DESNOG HEMIPELVISA

REGIJA A. Iliace communis

- Palpabilni limfni čvorovi veći od 1cm: DA NE
- Broj limfnih čvorova veći od 1cm _____

REGIJA a. i v. illiacae externe

- Palpabilni limfni čvorovi veći od 1cm: DA NE
- Broj limfnih čvorova veći od 1cm _____

OBTURATORNA REGIJA

- Palpabilni limfni čvorovi veći od 1cm: DA NE
- Broj limfnih čvorova veći od 1cm _____

PRESAKRALNA REGIJA

- Palpabilni limfni čvorovi veći od 1cm: DA NE
- Broj limfnih čvorova veći od 1cm _____

LIMFNI ČVOROVA LEVOG HEMIPELVISA

REGIJA A. Iliace communis

- Palpabilni limfni čvorovi veći od 1cm: DA NE
- Broj limfnih čvorova veći od 1cm _____

REGIJA a. i v. illiacae externe

- Palpabilni limfni čvorovi veći od 1cm: DA NE
- Broj limfnih čvorova veći od 1cm _____

OBTURATORNA REGIJA

- Palpabilni limfni čvorovi veći od 1cm: DA NE
- Broj limfnih čvorova veći od 1cm _____

PRESAKRALNA REGIJA

- Palpabilni limfni čvorovi veći od 1cm: DA NE
- Broj limfnih čvorova veći od 1cm _____

LIMFNI ČVOROVI PARAAORTALNE REGIJE

- Palpabilni limfni čvorovi veći od 1cm: DA NE
- Broj limfnih čvorova veći od 1cm _____

7 PATOHISTOLOŠKI NALAZ

PRIMARNI TUMOR

- Histologija Adenocarcinoma Planocelularni Adenskvamozni
Nediferentovan Ostalo
- Stepen histološke diferencijacije ·G1 ·G2 ·G3
- Promer tumora _____ mm
- Parametrija infiltrisana Desna DA NE Leva DA NE
- Mokraćna bešika zahvaćena DA NE
- Rektum zahvaćen DA NE
- Prodor tumora u telo materice DA NE
- Stromalna infiltracija DA _____ mm NE

LIMFNI ČVOROVI DESNOG HEMIPELVISA

REGIJA A. Iliace communis

- DA NE
- Broj limfnih čvorova _____
- Broj limfnih čvorova bez metastaza _____
- Broj limfnih čvorova sa prisutnim metastazama _____

REGIJA a. i v. iliaca externe

- DA NE

- Broj limfnih čvorova _____
- Broj limfnih čvorova bez metastaza _____
- Broj limfnih čvorova sa prisutnim metastazama _____

OBTURATORNA REGIJA

- DA NE
- Broj limfnih čvorova _____
- Broj limfnih čvorova bez metastaza _____
- Broj limfnih čvorova sa prisutnim metastazama _____

PRESAKRALNA REGIJA

- DA NE
- Broj limfnih čvorova _____
- Broj limfnih čvorova bez metastaza _____
- Broj limfnih čvorova sa prisutnim metastazama _____

LIMFNI ČVOROVA LEVOG HEMIPELVISA

REGIJA A. Iliace communis

- DA NE
- Broj limfnih čvorova _____
- Broj limfnih čvorova bez metastaza _____
- Broj limfnih čvorova sa prisutnim metastazama _____

REGIJA a. i v. iliacaе externe

- DA NE
- Broj limfnih čvorova _____
- Broj limfnih čvorova bez metastaza _____
- Broj limfnih čvorova sa prisutnim metastazama _____

OBTURATORNA REGIJA

- DA NE
- Broj limfnih čvorova _____
- Broj limfnih čvorova bez metastaza _____

- Broj limfnih čvorova sa prisutnim metastazama _____

PRESAKRALNA REGIJA

- DA NE
- Broj limfnih čvorova _____
- Broj limfnih čvorova bez metastaza _____
- Broj limfnih čvorova sa prisutnim metastazama _____

LIMFNI ČVORovi PARAAORTALNE REGIJE

- DA NE
- Broj limfnih čvorova _____
- Broj limfnih čvorova bez metastaza _____
- Broj limfnih čvorova sa prisutnim metastazama _____

8 STADIJUM BOLESTI

FIGO _____ PET/CT _____ OP _____ PH _____

Prilog 2.

TEKST INFORMACIONOG LISTA ZA PACIJENTA

Odeljenje za ginekologiju
Klinika za operativnu onkologiju
Institut za onkologiju Vojvodine
Institutski put 4
21204 Sremska Kamenica
AP Vojvodina
Srbija

INFORMACIONI LIST

Na odeljenju za ginekologiju, Klinike za operativnu onkologiju Instituta za onkologiju Vojvodine i Zavodu za imidžing dijagnostiku Instituta za onkologiju Vojvodine, u toku je istraživanje koje uključuje primenu dijagnostičke metode POZITRONSKA EMISIONA TOMOGRAFIJA / KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA - PET/CT kod pacijentkinja obolelih od raka grlića materice (stadijumi IA2-IIB) u cilju procene proširenosti bolesti.

Nakon patološkog pregleda uzorka tkiva grlića materice od strane patologa i potvrde postojanja raka grlića materice bićete upućeni na Onkološku komisiju za ginekološke tumore Instituta za onkologiju Vojvodine radi kliničkog pregleda i odluke o daljem lečenju. Ukoliko Onkološka komisija proceni da postoji indikacija za operativno lečenje, Vi ste kandidat za dodatnu dijagnostičku metodu PET/CT. Osnovni cilj dodatnog ispitivanja jeste adekvatnija procena proširenosti osnovnog oboljenja. Pacijentkinje kod kojih se odredi operativno lečenje dobijaju savet za preoperativnu pripremu. Nakon obavljenog snimanja Vi se javljate na Odeljenje za ginekologiju, Klinike za onkologiju-Instituta za onkologiju Vojvodine radi operativnog tretmana. Operacija podrazumeva radikalno uklanjanje - materice, grlića, parametrija ili dela vezivnog tkiva oko grlića materice, jajnika i jajovoda, a potom i odstranjivanje limfnih čvorova koje se nalaze u blizini velikih krvnih sudova u maloj karlici i/ili regiji oko aorte. Sve detaljnije informacije o operativnom tretmanu dobićete od Vašeg lekara-operatera.

Dosadašnja istraživanja, sprovedena u svetu, vezana za upotrebu dijagnostičke metode PET/CT u proceni proširenosti bolesti pacijentkinja obolelih od raka grlića materice (stadijumi IA2-IIB) pokazala su da ova dijagnostička metoda ima ulogu u odluci o daljem toku lečenja.

Procedura dijagnostičkog snimanja pomoću nove dijagnostičke metode PET/CT nije bolna, štetna po zdravlje i neprijatna za Vas i ostalo osoblje koje Vas neguje i obilazi. Primenom ove dijagnostičke metode ne menja se odluka o Vašem daljem lečenju niti ona odlaže Vaše primarno lečenje. Ova metoda se koristi kao dopunska u sklopu navedenog istraživanja te će se obaviti u periodu u kome prikupljate nalaze radi pripreme za operativno lečenje.

Istraživanjem će rukovoditi Asist. dr Goran Malenković, specijalizant ginekologije i opstetricije, sa odeljenja

za ginekologiju, Klinike za onkologiju-Instituta za onkologiju Vojvodine. Podaci koji se uzimaju iz istorije bolesti i analiziraju u toku istraživanja su tajni i njihova tajnost je zagarantovana. Istraživanje se sprovodi isključivo radi poboljšanja zdravstvenog stanja bolesnika a nikako radi sticanja materijalne koristi. Sve dodatne informacije u vezi same dijagnostičke procedure PET/CT dobićete u razgovoru sa Asist dr. Goranom Malenkovićem.

Ukoliko ne želite da se podaci iz Vaše istorije bolesti koriste u istraživanju, slobodno i bez posledica možete to zahtevati.

Ako se odlučite da ne učestvujete u istraživanju, to neće imati uticaja na dalji tok Vašeg lečenja kao i odnosa lekara koji su zaduženi za Vaše lečenje. Slobodno i bez ikakvog pritiska možete odlučiti da prekinete Vaše učestvovanje i istraživanju u bilo kom trenutku. Učešće u istraživanju ne bi trebalo da Vam pričinjava bilo kakav napor.

Uzimanjem učešća u ovom istraživanju daćete nesebičan doprinos poboljšanju i unapređenju dijagnostike i lečenja od raka grlića materice.

Rukovodilac istraživanja

Asist. dr Goran Malenković

Kontakt telefon 064383543

Prilog 3.

TEKST INFORMACIONOG PRISTANKA PACIJENTA

INFORMACIONI PRISTANAK PACIJENTA

Ja, _____ upoznata sam sa ispitivanjem koje će se obaviti u Institutu za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici, a koje se odnosi na dopunsku dijagnostiku raka grlića materice. Pročitala sam informacioni list i razgovarala sa rukovodiocem ispitivanja. Detaljno sam upoznata sa načinom dopunskog ispitivanja raka grlića materice pomoću metode pozitronske emisije tomografije/kompjuterizovane tomografije (PET/CT). Ovim potpisom dobrovoljno pristajem da uzmem učešća u ispitivanju kao i da se podaci neophodni za ispitivanje, a koje sam dala u razgovoru sa lekarom, koriste u tu svrhu. Detaljno sam informisana o zagarantovanosti tajnosti bolesničkog kartona koji će biti popunjavan tokom studije i korišćen samo u svrhu navedenog istraživanja. Isto tako mi je rečeno da mogu da prekinem učešće u ispitivanju u svakom trenutku što se neće odraziti na dalju odluku o toku mog lečenja i odnos prema meni kao pacijentu.

Dobrovoljni pristanak da se podaci iz mog bolničkog kartona koriste u istraživanju koje bi trebalo doprineti poboljšanju i unapređenju zdravlja ljudi, bez bilo kakve materijalne nadoknade, potvrđujem svojeručnim potpisom pri punoj svesti.

Svojeručni potpis imena i prezimena: _____

U Sremskoj Kamenici, dana: _____

9. LITERATURA

1. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):107-8
2. The Seventh Edition AJCC Cancer Staging Manual. Available at: <https://cancerstaging.org/referencetools/quickreferences/Documents/CervixSmall.pdf>; accessed: September 5, 2015
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>; accessed on 05/September/2015.
4. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer.* 2013;132(5):1133-45
5. Franco EL, Duarte-Franco, E, and Ferenczy, A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *Can J Anaesth.* 2001;164(7):1017-25
6. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin.* 2001;51(1):15-36
7. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJ et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet.* 2011;378(9801):1461-84.
8. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 2006;(24):11-25
9. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2012: Izveštaj br.14. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović-Batut", Centar za prevenciju i kontrolu nezaraznih oboljenja; 2014.
10. Miladinov-Mikov M, Dugandzija T. Letter to the editor. *Arch Oncol.* 2013;21(1):53
11. Miladinov-Mikov M, Dugandzija T. Letter to the editor. *Arch Oncol.* 2013;21(2):81
12. Dugandzija T, Mikov Miladinov M. Epidemiological characteristics of cervical cancer in Vojvodina from 1993.-2002. Knjiga sažetaka, Simpozijum: Dijagnostika i liječenje raka dojke i vrata maternice, Hrvatska liga protiv raka, Zagreb, 2006;76.
13. Vujkov T. Korelacija parametara magnetne rezonance, kliničkog, operativnog i patohistološkog nalaza kod ranog invazivnog karcinoma grlića materice. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Novi Sad, 2004.
14. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999-2012 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta (GA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute; 2015.
15. Janicek MD, Averette HE. Cervical Cancer: Prevention, Diagnosis and Therapeutics. *CA Cancer J Clin.* 2001;51(2):92-114.
16. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *British Journal of Cancer.* 2003;89(1):101-105
17. Mandić A, Petrović V: Vakcina kao novi vid prevencije HPV infekcije, prekanceroznih i kanceroznih lezija donjeg genitalnog trakta žena. Institut za

- onkologiju Vojvodine; Sremska Kamenica, Štamparija Zamurović, 2007;9-69
18. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24(3):S1-S10
 19. Dorić A, Grahovac M. Infekcije humanim papiloma virusom - epidemiološke pretpostavke i pokazatelji. *Medix*. 2005;58:62-66
 20. Mandić A. Značaj ekspresije vaskularnog endotelnog faktora rasta I ciklooksigenaze 2 u intraepitelnim neoplazijama I karcinomu grlića materice. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Novi Sad, 2011.
 21. American Cancer Society. Risk factors for cervical cancer available at <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-risk-factors> Accessed: September 6, 2015.
 22. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324(1):17-27
 23. Frazer IH. Prevention of cervical cancer through papilloma virus vaccination. *Nature* 2004;4(1):46-54
 24. Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2005;155(5):727-46
 25. Grahovac B, Šimat M, Krašević M. Humani papiloma virus i karcinom cerviksa- imunopatogeneza i molekularna dijagnostika. *Medix* 2005;58:67-71
 26. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer (ICESCC). Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *International Journal of Cancer* 2006;119(5):1108-24
 27. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, Walboomers Jm et al. for the International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group. *Lancet* 2002;359(9312):1085-92
 28. Hemminki K, Dong C, Vaittinen P. Familial risk in cervical cancer: Is there a hereditary component. *Int. J. Cancer*. 1999;82(6): 775-81
 29. Pekmezović T. Karcinom grlića materice: veličina problema. Zbornik predavanja Karcinom grlića materice-od dijagnoze do terapije. UGOS i ESGO, 2006;1-3
 30. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002;287(16):2114-19
 31. International Agency for Research on Cancer. The Bethesda System available at <http://screening.iarc.fr/atlasclassifbethesda.php?lang=1> Accessed: September 10, 2015.
 32. Živaljević M, Vujkov T, Ninčić D, Mandić A, Žikić D, Mastilović K. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Arch Oncol*. 2004;12(3): 142-44
 33. American Cancer Society. Signs and symptoms of cervical cancer. available at <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer> Accessed: September 10, 2015.
 34. Barakat R., Markman M., Randall M. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009;
 35. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Greggi S, Cutillo G, D'Andrea G et al. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecologic oncology*. 1996;62(1):19-24

36. Sironi S, Buda A, Picchio M, Perego P, Moreni R, Pellegrino A, et al. Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: Detection with integrated FDG PET/CT. *Radiology*. 2006;238:272-79
37. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*.2011;61(2):69-90
38. Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Møller H et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2005;14(9):2191-99
39. Vinh-Hung V, Bourgain C, Vlastos, Cserni G, De Ridder M, Storme G at al. Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study. *BMC Cancer*. 2007; 7:164.
40. International Agency for Research on Cancer. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. available at - <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb4/index.php> Accessed: September 11, 2015.
41. Papanicolaou GN, Traut HF. "The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus". *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1941;42:193-206
42. Papanikolaou MSG. History of Medicine of the 20th Century, Greek Pioneers. Zeta Publishers, Athens 2000
43. O'Dowd MJ, Philipp EE. The History of Obstetrics & Gynaecology. London: Parthenon Publishing Group; 1994: 547
44. Solomon D, Breen N, McNeel T. Cervical cancer screening rates in the United States and the potential impact of implementation of screening guidelines. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(2):105-11
45. Kesic V. Management of cervical cancer. *European Journal of Surgical Oncology*.2006;8(32):832-37
46. Petignat P, Michel R. Diagnosis and management of cervical cancer. *British Medical Journal*. 2007; 335(7623): 765–68
47. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiationtherapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*.1999;73(2):177–83
48. Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Ng KK, Chang TC, Tseng CJ, et al. Preoperative prognostic variables and the impact of postoperative adjuvant therapy on the outcomes of stage IB or II cervical carcinoma patients with or without pelvic lymph node metastases: an analysis of 891 cases. *Cancer*. 1999;85(2):1537–46
49. Girardi F, Haas J. The importance of the histologic processing of pelvic lymph nodes in the treatment of cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 1993;3(1):12–17
50. Tanaka Y, Sawada S, Murata T. Relationship between lymph node metastases and prognosis in patients irradiated postoperatively for carcinoma of the uterine cervix. *Acta Radiol Oncol* 1984;23:455–9
51. Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet* 2003;361(9376):2217-25
52. Mandic A, Novakovic P, Mihajlovic O, Stojiljkovic B, Rajovic J, Davidovic M. Clinical staging and histopathological findings after radical hysterectomy in FIGO stage IIB cervical cancer. *Journal of BUON* 2008;13: 51-54
53. Kaur H, Silverman PM, Iyer RB, Verschraegen CF, Eifel PJ, Charnsangavej C.

- Diagnosis, staging, and surveillance of cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(6):1621–31
54. Hricak H, Gatsonis C, Chi DS, Amendola MA, Brandt K, Schwartz LH, et al. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: Results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9329–37
 55. Bellomi M, Bonomo G, Landoni F, Villa G, Leon ME, Bocciolone L, et al. Accuracy of computer tomography and magnetic resonance imaging in the detection of lymph node involvement in cervix carcinoma. *Eur Radiol.* 2005;15(12):2469–74
 56. Akin O, Mironov S, Pandit-Taskar N, Hann LE. Imaging of uterine cancer. *Radiol Clin North Am.* 2007;45(1):167–82.
 57. Scheidler J, Heuck AF. Imaging of cancer of the cervix. *Radiol Clin North Am.* 2002;40(3):577–90
 58. Bipat S, Glas AS, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2003;91(1):59–66
 59. Hancke K, Heilmann V, Straka P, Kreienberg R, Kurzeder C. Pretreatment staging of cervical cancer: is imaging better than palpation? Role of CT and MRI in preoperative staging of cervical cancer: single institution results for 255 patients. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(10):2856–61
 60. Dai JR, Zhang X, Jiang LX, Li J, Zhang J. Value of CT scanning in the diagnosis of early cervical carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2006;28(2):151–4
 61. Balleyguier C, Sala E, Da Cunha T, Bergman A, Brkljacic B, Danza F, et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol.* 2011;21(5):1102–10
 62. Kusmirek J, Robbins J, Allen H, Barroilhet L, Anderson B, Sadowsky E. PET/CT and MRI in the imaging assessment of cervical cancer. *Abdominal imaging.* 2015;40(1):2486–2511
 63. Sidath LH, Roberts C, Rockall A. MRI and PET scans for primary staging and detection of cervical cancer recurrence. *Women's Health.* 2010;6(2): 251–69
 64. Kido A, Fujimoto K, Okada T, Togashi K. Advanced MRI in malignant neoplasms of the uterus. *JMRI.* 2013;37(2):249–64
 65. Sala EA, Rockall AG, Freeman SJ, Mitchell DG, Reinhold C. The added role of MR imaging in treatment stratification of patient with gynecologic malignancies. *Radiology.* 2013;266(3):717–40
 66. Lai CH, Yen TC, Ng KK. Surgical and radiologic staging of cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(1):15–20
 67. Freeman SJ, Aly AM, Kataoka MY, Addley HC, Reinhold C, Sala E. The revised FIGO staging system for uterine malignancies: implications for MR imaging. *Radiographics.* 2012;32(2):1805–27
 68. Sala E, Wakely S, Senior E, Lomas D. MRI of Malignant Neoplasms of the Uterine Corpus and Cervix. *AJR.* 2007;188(3):1577–87
 69. Grigsby PW. The contribution of new imaging techniques in staging cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;107(1):S10–S12
 70. Chung HH, Kang KW, Cho JY, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Role of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in preoperative lymph node detection of uterine cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203(156):151–155

71. Choi HJ, Roh JW, Seo SS, Lee S, Kim JY, Kim SK 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(4):914–22
72. Rob L, Strnad P, Robova H, Charvat M, Pluta M, Schlegerova D at al. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;98(2):281-8
73. El-Ghobashy AE, Saidi SA. Sentinel lymph node sampling in gynaecological cancers: techniques and clinical applications. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(7):675-85
74. Yuan SH, Xiong Y, Wei M, Yan XJ, Zhang HZ, Zeng YX, at al. Sentinel lymph node detection using methylene blue in patients with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;106(1):147-52
75. van de Lande J, Torrenga B, Raijmakers PG, Hoekstra OS, van Baal MW, Brölmann HA, Verheijen RH. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma A systematic review. *Gynecol Oncol*.2007;106(3):604-13
76. Bats AS, Clément D, Larousserie F, Lefrère-Belda MA, Faraggi M, Froissart M, Lécure F. Sentinel lymph node biopsy improves staging in early cervical cancer. *Gynecol Oncol*.2007 105(1):189-93
77. Frumovitz M, Ramirez PT, Levenback CF. Lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol*.2008;110(3):S17-20
78. Di Stefano AB, Acquaviva G, Garozzo G, Barbic M, Cvjeticanin B, Meglic L, at al. Lymph node mapping and sentinel node detection in patients with cervical carcinoma A 2-year experience. *Gynecol Oncol*.2005;99(3):671-9
79. Fischerova D. Ultrasound scanning of the pelvis and abdomen for staging of gynecological tumors: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 38(3):246–66
80. Medscape. Cervical Cancer Imaging. available at <http://emedicine.medscape.com/article/402329-overview>. Accessed: October 6, 2015.
81. Innocenti P, Pulli F, Savino L, Nicolucci A, Pandimiglio A, Menchi I, Massi G. Staging of cervical cancer: reliability of transrectal US. *Radiology*. 1992;185(2):201–5
82. Fischerova D, Cibula D, Stenhova H, Vondrichova H, Calda P, Zikan M, et al. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(4):766–72.
83. Barrett A, Dobbs J, Roques T. *Practical Radiotherapy Planning Fourth Edition*. CRC Press, 2009.
84. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*.1990;38(3): 352-57
85. Zaino RJ, Ward S, Delgado G, Bundy B, Gore H, Fetter G, et al. Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*.1992;69(7):1750-58
86. 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(11):2776-85
87. Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Outcomes after radical hysterectomy in patients with early-stage adenocarcinoma of uterine cervix. *Br J Cancer*.2010;102(12): 1692-98
 88. Lee YY, Choi CH, Kim TJ, Lee JW, Kim BG, Lee JH, Bae DS. A comparison of pure adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix after radical hysterectomy in stage IB-IIA. *Gynecol Oncol*.2011;120(3):439-43
 89. Galic V, Herzog TJ, Lewin SN, Neugut AI, Burke WM, Lu YS et al. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol*.2012;125(2):287-91
 90. Maiman M, Fruchter RG, Guy L, Cuthill S, Levine P, Serur E. Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma. *Cancer*. 1993;71(2):402-06
 91. Bourhis J, Le MG, Barrois M, Gerbault A, Jeannel D, Duvillard P, et al. Prognostic value of c-myc proto-oncogene overexpression in early invasive carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*.1990;8 (11):1789-96
 92. Strang P, Eklund G, Stendahl U, Frankendal B. S-phase rate as a predictor of early recurrences in carcinoma of the uterine cervix. *Anticancer Res*.1987;7(4):807-10
 93. Burger RA, Monk BJ, Kurosaki T, Anton-Culver H, Vasilev SA, Berman ML, Wilczynski SP. Human papillomavirus type 18: association with poor prognosis in early stage cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(19):1361-68
 94. Lai CH, Chang CJ, Huang HJ, Hsueh S, Chao A, Yang JE, et al. Role of human papillomavirus genotype in prognosis of early-stage cervical cancer undergoing primary surgery. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3628-34
 95. Silva IH, Nogueira-Silva C, Figueiredo T, Lombo L, Faustino I, Catarino R, et al. The impact of GGH -401C>T polymorphism on cisplatin-based chemoradiotherapy response and survival in cervical cancer. *Gene*.2013;512(2):247-50
 96. Wolf M. Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-manose and C-14-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Labeled Compounds Radiopharmaceuticals*. 1978;14(1):175-82
 97. Valk PE, Bailey DL, Townsend DW, Maisey MN. In: *Positron Emission Tomography: Basic Science and Clinical Practice. Part IV: Oncology*. London: Springer, 2003:481-688
 98. Townsend DW, Cherry SR. Combining anatomy with function: the path to true image fusion. *Eur Radiol*. 2001;11(10):1968-74
 99. Warburg O, Wind F, Neglers E. On the metabolism of tumours in the body. In: Warburg O. (ed.) *Metabolism of tumours*. London: Constabel, 1930:254-70
 100. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956;123(3191):309-14
 101. Surasi DS, Bhambhani P, Baldwin JA, Almodovar SE, O'Malley JP. ¹⁸F-FDG PET and PET/CT patient preparation: a review of the literature. *J Nucl Med Technol*. 2014;42(1):5-13
 102. Gately SJ. Labeled glucose analogs in the genomic era. *J Nucl Med*. 2003;44(7):1082-6

103. Delbeke D, Martin WH, Patton JA, Sandler MP. Practical FDG Imaging: A Teaching File. New York: Springer Verlag, 2002
104. Singh D, Miles K. Multiparametric PET/CT in oncology. *Cancer Imaging*. 2012;12(2):336-44
105. Krause BJ, Schwarzenböck S, Souvatzoglou M. FDG PET and PET/CT. *Recent Results Cancer Res*. 2013;187(3):351-69
106. Gallamini A, Zwarthoed C, Borra A. Positron emission tomography (PET) in oncology. *Cancers*. 2014;6(4):1821-89
107. Pauwels EK, Coumou AW, Kostkiewicz M, Kairemo K. [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging in oncology: initial staging and evaluation of cancer therapy. *Med Princ Pract*. 2013;22(5):427-3
108. Amit A, Person O, Keidar Z. FDG PET/CT in monitoring response to treatment in gynecological malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25(1):17-22
109. Lai CH, Lin G, Yen TC, Liu FY. Molecular imaging in the management of gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 2014;135(1):156-62
110. Cook GJR, Fogelman I, Maisey MN. Normal physiological and benign pathological variants of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography scanning: potential for error in interpretation. *Semin Nucl Med*. 1996; 26(4):308-14
111. Fathinul F, Nordin AJ, Lau WF. 18[F]FDG-PET/CT is a useful molecular marker in evaluating tumour aggressiveness: a revised understanding of an in-vivo FDG-PET imaging that alludes the alteration of cancer biology. *Cell Biochem Biophys*. 2013;66(1):37-43
112. Halpern BS, Dahlbom M, Quon A, Schiepers C, Waldherr C, Silverman DH, et al. Impact of patient weight and emission scan duration on PET/CT image quality and lesion detectability. *J Nucl Med*. 2004;45(5):797-801
113. Gámez-Cenzano C, Pino-Sorroche F. Standardization and quantification in FDG-PET/CT imaging for staging and restaging of malignant disease. *PET Clin*. 2014;9(2):117-27
114. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A, et al. Clinical performance of PET/CT in the evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med*. 2003; 44(8):1200-9
115. Sosna J, Esses SJ, Yeframov N, Bernstine H, Sella T, Fraifeld S et al. Blind spots at oncological CT: lessons learned from PET/CT. *Cancer Imaging*. 2012;12(2):259-68
116. Tomasi G, Rosso L. PET imaging: implications for the future of therapy monitoring with PET/CT in oncology. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(5):569-75
117. Ell PJ. The contribution of PET/CT to improved patient management. *Br J Radiol*. 2006;79(937):32-6
118. von Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF. Integrated PET/CT: current applications and future directions. *Radiology*. 2006;238(2):405-22
119. Blodgett T. Best practices in PET/CT: consensus on performance of positron emission tomography-computed tomography. *Semin Ultrasound CT MR*. 2008;29(4):236-41
120. Almuhaideb A, Papathanasiou N, Bomanji J. 18F-FDG PET/CT imaging in oncology. *Ann Saudi Med*. 2011;31(1):3-13

121. Schwarz JK, Grigsby PW, Dehdashti F, Delbeke D. The role of 18F-FDG PET in assessing therapy response in cancer of the cervix and ovaries. *J Nucl Med.* 2009;50(1):64-73
122. Lerman H, Metser U, Grisaru D, Fishman A, Lievshitz G, Evan-Sapir E. Normal and abnormal 18F-FDG endometrial and ovarian uptake in pre- and postmenopausal patients: assessment by PET/CT. *J Nucl Med* 2004;45(2):266-71
123. Yun MS, Kim SJ, Pak K, Lee CH. Additional Prognostic Value of SUVmax Measured by F-18 FDG PET/CT over Biological Marker Expressions in Surgically Resected Cervical Cancer Patients. *Oncol Res Treat.* 2015;38(9):413-16
124. Grigsby PW. The prognostic value of PET and PET/CT in cervical cancer. *Cancer Imaging.* 2008;8(1):146-55
125. Cho SH, Lim JY, Kim SN, Hong S, Chung HW, So Y, et al. The prognostic significance of pretreatment [18F]FDG-PET/CT imaging in patients with uterine cervical cancer: preliminary results. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015;36(1):30-35
126. Wright JD, Dehdashti F, Herzog TJ, Mutch DG, Rader JS, Gibb RK et al. Preoperative lymph node staging of early-stage cervical carcinoma by [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose- positron emission tomography. *Cancer.* 2005;104(11):2484-91
127. Chong GO, Jeong SY, Park SH, Lee YH, Lee SW, Hong DG, et al. Comparison of the Prognostic Value of F-18 PET Metabolic Parameters of Primary Tumors and Regional Lymph Nodes in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer Who Are Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137743. doi: 10.1371/journal.pone.0137743. eCollection 2015
128. Pandharipande PV, Choy G, del Carmen MG, Gazelle GS, Russell AH, Lee SI. MRI and PET/CT for triaging stage IB clinically operable cervical cancer to appropriate therapy: decision analysis to assess patient outcomes. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(3):802-14
129. Onal C, Guler OC, Reyhan M, Yapar AF. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in pelvic lymph nodes in patients with cervical cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol.* 2015;137(1):40-46
130. Kim SK, Choi HJ, Park SY, Lee HY, Seo SS, Yoo CW et al. Additional value of MR/PET fusion compared with PET/CT in the detection of lymph node metastases in cervical cancer patients. *Eur J Cancer.* 2009;45(12):2103-109
131. Cheng G, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A. When should we recommend use of dual time-point and delayed time-point imaging techniques in FDG PET? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(5):779-87
132. Lee SI, Catalano OA, Dehdashti F. Evaluation of gynecologic cancer with MR imaging, 18F-FDG PET/CT, and PET/MR imaging. *J Nucl Med.* 2015;56(3):436-43
133. Grueneisen J, Schaarschmidt BM, Heubner M, Aktas B, Kinner S, Forsting M, et al. Integrated PET/MRI for whole-body staging of patients with primary cervical cancer: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(12):1814-24
134. Katanyoo K, Sanguanrungrasirikul S, Manusirivithaya S. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;125(2):292-96

135. Lea JS, Coleman RL, Garner EO, Duska LR, Miller DS, Schorge JO. Adenosquamous histology predicts poor outcome in low-risk stage IB1 cervical adenocarcinoma. *Gynecologic oncology*. 2003;91(3):558-62
136. Baek MH, Park JY, Kim D, Suh DS, Kim JH, Kim YM, et al. Comparison of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in patients with early-stage cervical cancer after radical surgery. *Gynecologic oncology*. 2014;135(3):462-67
137. dos Reis R, Frumovitz M, Milam MR, Capp E, Sun CC, Coleman RL, Ramirez PT. Adenosquamous carcinoma versus adenocarcinoma in early-stage cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy: an outcomes analysis. *Gynecologic oncology*. 2007;107(3):458-63
138. Rudtanasudjatam K, Charoenkwan K, Khunamornpong S, Siriaunkgul S. Impact of histology on prognosis of patients with early-stage cervical cancer treated with radical surgery. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2011;115(2):183-87
139. Tiltman AJ. The pathology of cervical tumours. *Best Practice & Research in Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2005;19(4):485-500
140. Kurman R. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Springer, 4th edition (2013) New York, NY, USA
141. Epstein E, Testa A, Gaurilcik A, Di Legge A, Ameye L, Atstupenaite V et al. Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound—a European multicenter trial. *Gynecol Oncol*. 2013;128(2):449–53
142. Testa AC, Ludovisi M, Manfredi R, Zannoni G, Gui B, Basso D, et al. Transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging for assessment of presence, size and extent of invasive cervical cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(3):335–44
143. Chou CY, Hsu KF, Wang ST, Huang SC, Tzeng CC, Huang KE. Accuracy of three-dimensional ultrasonography in volume estimation of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1997;66(1):89–93
144. Byun JM, Kim YN, Jeong DH, Kim KT, Sung MS, Lee KB. Three-dimensional transvaginal ultrasonography for locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(8):1459–64
145. Ozsarlak O, Tjalma W, Schepens E, Corthouts B, Op de Beeck B, Van Marck E et al. The correlation of preoperative CT, MR imaging, and clinical staging (FIGO) with histopathology findings in primary cervical carcinoma. *European radiology*. 2003;13(10):2338-45
146. Sahdev A, Sohaib SA, Wenaden AE, Shepherd JH, Reznik RH. The performance of magnetic resonance imaging in early cervical carcinoma: a long-term experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(3):629–36
147. Mirpour S, Mhlanga JC, Logeswaran P, Russo G, Mercier G, Subramaniam RM. The role of PET/CT in the management of cervical cancer. *Am J Roentgenol*. 2013;201(1):192–205
148. Yang WT, Lam WW, Yu MY, Cheung TH, Metreweli C. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175(3):759–66
149. Boss EA, Barentsz JO, Massuger LFAG, Boonstra H. The role of MR imaging in invasive cervical carcinoma. *Eur Radiol*. 2000;10(2):256–70
150. Showalter TN, Miller TR, Huettner P, Rader J, Grigsby PW. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and pathologic tumor size in

- early-stage invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(8):1412–14
151. Kidd EA, Spencer CR, Huettner PC, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Grigsby PW. Cervical cancer histology and tumor differentiation affect 18F-fluorodeoxyglucose uptake. *Cancer*. 2009;115(15):3548-54
 152. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Gilmore J, Kolesnikov-Gauthier H et al. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):212–20
 153. Yildirim Y, Sehirali S, Avci ME, Yilmaz C, Ertopcu K, Tinar S et al. 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(1):154-59
 154. Follen M, Levenback CF, Iyer RB, Grigsby PW, Boss EA, Delpassand ES, et al. Imaging in cervical cancer. *Cancer* 2003; 98(2):2028–38
 155. Kitajima K, Suenaga Y, Ueno Y, Kanda T, Maeda T, Deguchi M, et al. Fusion of PET and MRI for staging of uterine cervical cancer: comparison with contrast-enhanced (18)F-FDG PET/CT and pelvic MRI. *Clin Imaging*. 2014;38(4):464–9
 156. Morice P, Sabourin JC, Pautier P, Gerbaulet A, Duvillard P, Castaigne D. Isolated para-aortic node involvement in stage Ib/II cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21(2):123-25
 157. Trimble E. Cervical cancer state of the clinical science meeting on pretreatment evaluation and prognostic factors, September 27-28, 2007: Proceedings and recommendations. *Gynecol Oncol*. 2009;114(3):145-50
 158. Tanaka Y, Sawada S, Murata T. Relationship between lymph node metastases and prognosis in patients irradiated postoperatively for carcinoma of the uterine cervix. *Acta Radiol Oncol*. 1984;23(6):455–59
 159. Takeshima N, Yanoh K, Tabata T, Nagai K, Hirai Y, Hasumi K. Assessment of the revised International Federation of Gynecology and obstetrics staging for early invasive squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1999;74(2):165–69
 160. Hricak H, Yu KK. Radiology in invasive cervical cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;167(5):1101–08
 161. Hricak H, Lacey CG, Sandles LG, Chang YC, Winkler ML, Stern JL. Invasive cervical carcinoma: comparison of MR imaging and surgical findings. *Radiology*. 1988;166(3):623–31.
 162. Matsukuma K, Tsukamoto N, Matsuyama T, Ono M, Nakano H. Preoperative CT study of lymph nodes in cervical cancer: its correlation with histological findings. *Gynecol Oncol*. 1989;33(3):168–71.
 163. Subak LL, Hricak H, Powell CB, Azizi L, Stern JL. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstet Gynecol* 1995; 86(7):43–50
 164. Sheu MH, Chang CY, Wang JH, Yen MS. Preoperative staging of cervical carcinoma with MR imaging: a reappraisal of diagnostic accuracy and pitfalls. *Eur Radiol* 2001; 11(9):1828–33
 165. Chung HH, Kang SB, Cho JY, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Can preoperative MRI accurately evaluate nodal and parametrial invasion in early stage cervical cancer? *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37:370–75
 166. Scheidler JJ, 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(13):1096–101

167. Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard TL, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178(2):855-62
168. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. 18F-FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;97(1):183-91
169. Choi HJ, Ju W, Myung SK. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Meta-analysis. *Cancer Sci*. 2010;101(2):1471-79
170. Grigsby PW. 4th International Cervical Cancer Conference: update on PET and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005;99(3):173-75
171. Sugawara Y, Eisbruch A, Kosuda S, Recker BE, Kison PV, Wahl RL. Evaluation of FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med*. 1999;40(7):1125-31.
172. Magné N¹, Chargari C, Vicenzi L, Gillion N, Messai T, Magné J et al. New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: the role of FDG-PET. *Cancer Treat. Rev*. 2008;34(8): 671-81
173. Loft A, Berthelsen AK, Roed H, Ottosen C, Lundvall L, Knudsen J, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol*. 2007;106(1):29-34
174. Ramirez PT, Jhingran A, Macapinlac HA, Euscher ED, Munsell MF, Coleman RL, et al. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: a prospective correlation of surgical findings with positron emission tomography/computed tomography findings. *Cancer*. 2011;117(9):1928-34
175. Goyal BK, Singh H, Kapur K, Duggal BS, Jacob MJ. Value of PET-CT in avoiding multimodality therapy in operable cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(6):1041-45
176. Signorelli M, Guerra L, Buda A, Picchio M, Mangili G, Dell'Anna T, et al. Role of the integrated FDG-PET/CT in the surgical management of patients with high risk clinical early stage endometrial cancer; detection of pelvic nodal metastases. *Gynecol Oncol*. 2009.115(2):231-35
177. Chao A, Ho KC, Wang CC, Cheng HH, Lin G, Yen TC, Lai CH. Positron emission tomography in evaluating the feasibility of curative intent in cervical cancer patients with limited distant lymph node metastases. *Gynecol. Oncol*. 2008.110(2),172-78
178. Lerman H, Metser U, Grisaru D, Fishman A, Lievshitz G, Even-Sapir E. Normal and abnormal 18F-FDG endometrial and ovarian uptake in pre-and postmenopausal patients: assessment by PET/CT. *J Nucl Med*. 2004;45(1): 266-71
179. Kim SK, Kang KW, Roh JW, Sim JS, Lee ES, Park SY. Incidental ovarian 18F-FDG accumulation on PET: correlation with the menstrual cycle. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(3):757-63
180. Ames J, Blodgett T, Meltzer C. 18F-FDG uptake in an ovary containing a hemorrhagic corpus luteal cyst: false-positive PET/CT in a patient with cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185(4):1057-59
181. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y, Sugimura K. Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node

- metastasis in patients with uterine cancer. *Eur Radiol.* 2009;19(6):1529-36
182. Ayhan A, Tuncer ZS, Tuncer R, Yuce K, Kucukali T. Tumor status of lymph nodes in early endometrial cancer in relation to lymph node size. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;60(1):61-3
 183. Matsuura Y. Long-standing complications after treatment for cancer of the uterine cervix--clinical significance of medical examination at 5 years after treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(1):294-7
 184. O'Boyle JD, Coleman RL, Bernstein SG, Lifshitz S, Muller CY, Miller DS. Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients undergoing radical hysterectomy: A pilot study. *Gynecol Oncol.* 2000;79(2):238-43
 185. Dargent D, Enria R. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer. Technique--preliminary results and future developments. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;48(3):305-10
 186. Du XL, Sheng XG, Jiang T, Li QS, Yu H, Pan CX et al. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer. *BMC Cancer.* 2011;11:157.
 187. Darlin L, Persson J, Bossmar T, Lindahl B, Kannisto P, Måsbäck A, Borgfeldt C. The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cm. *Gynecol Oncol.* 2010;117(2):266-69
 188. Roy M, Bouchard-Fortier G, Popa I, Grégoire J, Renaud MC, Têtu B, Plante M. Value of sentinel node mapping in cancer of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2011;122(2):269-74
 189. Rob L, Robova H, Halaska MJ, Hrudá M, Skapa P. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013;13(7):861-70
 190. Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Daraï E, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1686-91
 191. Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, Köhler C, Dürst M, Schneider A; AGO Study Group. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):2943-51
 192. Silva LB, Silva-Filho AL, Traiman P, Triginelli SA, de Lima CF, Siqueira CF, et al. Sentinel node detection in cervical cancer with (99m)Tc-phytate. *Gynecol Oncol.* 2005;97(3):588-95
 193. Lentz SE, Muderspach LI, Felix JC, Ye W, Groshen S, Amezcua CA. Identification of micrometastases in histologically negative lymph nodes of early-stage cervical cancer patients. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1204-10
 194. Van Trappen PO, Gyselman VG, Lowe DG, Ryan A, Oram DH, Bosze P, et al. Molecular quantification and mapping of lymph-node micrometastases in cervical cancer. *Lancet.* 2001;357(9249):15-20
 195. Cormier B, Diaz JP, Shih K, Sampson RM, Sonoda Y, Park KJ et al. Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;122(2):275-80
 196. Martínez A, Zerdoud S, Mery E, Bouissou E, Ferron G, Querleu D. Hybrid imaging by SPECT/CT for sentinel lymph node detection in patients with cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2010;119(3):431-35
 197. Belhocine TZ, Prefontaine M, Lanvin D, Bertrand M, Rachinsky I, Ettler H, et al.

- Added-value of SPECT/CT to lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in gynaecological cancers. *Am J Nucl Med Mol Imaging*.2013;3(2):182–93
198. Kraft O, Havel M. Detection of Sentinel Lymph Nodes in Gynecologic Tumours by Planar Scintigraphy and SPECT/CT. *Mol Imaging Radionucl Ther*.2012;21(2):47–55
 199. Wetter A, Lipponer C, Nensa F, Beiderwellen K, Olbricht T, Rubben H, et al. Simultaneous 18F choline positron emission tomography/magnetic resonance imaging of the prostate: initial results. *Investig Radiol*.2013;48(5):256–62
 200. Pace L, Nicolai E, Luongo A, Aiello M, Catalano OA, Soricelli A, et al. Comparison of whole-body PET/CT and PET/MRI in breast cancer patients: lesion detection and quantitation of 18Fdeoxyglucose uptake in lesions and in normal organ tissues. *Eur J Radiol*.2014;83(2):289–96
 201. Heusch P, Nensa F, Schaarschmidt B, Sivanapillai R, Beiderwellen K, Gomez B, et al. Diagnostic accuracy of wholebody PET/MRI and whole-body PET/CT for TNM staging in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(3):42–48
 202. Signorelli M, Guerra L, Montanelli L, Crivellaro C, Buda A, Dell'Anna T, et al. Preoperative staging of cervical cancer: is 18-FDG-PET/CT really effective in patients with early stage disease? *Gynecol Oncol*.2011;123(2):236–40
 203. Kim SH, Choi BI, Han JK, Kim HD, Lee HP, Kang SB, et al. Preoperative staging of utérine cervical carcinoma: comparison of CT and MRI in 99 patients. *J Comput Assist Tomogr*.1993;17(4):633-40
 204. Kamimori T, Sakamoto K, Fujiwara K, Umayahara K, Sugiyama Y, Utsugi K, et al. Parametrial involvement in FIGO stage IB1 cervical carcinoma diagnostic impact of tumor diameter in preoperative magnetic resonance imaging. *Int J Gynecol Cancer*.2011;2(2):349–54
 205. Chung HH, Kim JW, Han KH, Eo JS, Kang KW, Park NH, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by FDG-PET/CT in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*.2011;120(2):270–74
 206. Miller TR, Grigsby PW. Measurement of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with advanced cervical cancer treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2002;53(3):353–59
 207. Crivellaro C, Signorelli M, Guerra L, De Ponti E, Buda A . 18F-FDG PET/CT can predict nodal metastases but not recurrence in early stage uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol*.2012;127(1):131-35
 208. Chung MK, Jeong HS, Park SG, Jang JY, Son YI, Choi JY, et al. Metabolic tumor volume of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts short-term outcome to radiotherapy with or without chemotherapy in pharyngeal cancer. *Clin Cancer Res*.2009;15(18):5861–68
 209. Chung MK, Jeong HS, Son YI, So YK, Park GY, Choi JY, et al. Metabolic tumor volumes by [18F]-fluorodeoxyglucose PET/CT correlate with occult metastasis in oral squamous cell carcinoma of the tongue. *Ann Surg Oncol* 2009;16(11):3111-17
 210. Marnitz S, Köhler C, Roth C, Füller J, Hinkelbein W, Schneider A. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer?.*Gynecologic oncology*.2005;99(3):536-44
 211. Zand KR, Reinhold C, Abe H, Maheshwari S, Mohamed A, Upegui D. (2007) Magnetic resonance imaging of the cervix. *Cancer Imaging*.2007;7:69–76
 212. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM, Chan J, et all.

- Cervical cancer. *J Natl Compr Cancer Network*.2013; 11(3):320–43
213. 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(8):1738–44
214. Lee YY, Choi CH, Kim CJ, Kang H, Kim TJ, Lee JW, et al. 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(1):65–8.
215. Fukunaga T, Okazumi S, Koide Y. Evaluation of esophageal cancers using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET. *J Nucl Med*.1998.39(6):1002–07
216. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutch DG, Powell MA, Grigsby PW Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. *J Clin Oncol* 2010.28(12):2108–13
217. Chung CK, Nahhas WA, Stryker JA, Curry SL, Abt AB, Mortel R. Analysis of factors contributing to treatment failures in stages IB and IIA carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138(5):550–6.
218. Allal AS, Dulguerov P, Allaoua M. Standardized uptake value of 2-[(18)F] fluoro-2-deoxy-D-glucose in predicting outcome in head and neck carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1398–1404
219. Downey RJ, Akhurst T, Gonen M, Vincent A, Bains MS, Larson S, Rusch V. Preoperative F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value predicts survival after lung cancer resection. *J Clin Oncol*.2004;22(16):3255–60.
220. Hoang JK, Hoagland LF, Coleman RE, Coan AD, Herndon JE II et al. Prognostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with advanced-stage non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol*.2008; 26(9):1459–64
221. 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(17):3745–49
222. Nakamura K, Okumura Y, Kodama J, Hongo A, Kanazawa S, Hiramatsu Y. The predictive value of measurement of SUVmax and SCC-antigen in patients with pretreatment of primary squamous cell carcinoma of cervix. *Gynecol Oncol*.2010;119(1):81-6.