



**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
DOKTORSKE AKADEMSKE STUDIJE**

**MAGNETNOREZONANTNA SEKVENCA DIFUZIONOG
KRETANJA U PROCENI METASTATSKE INVAZIJE
LIMFNIH ČVOROVA KOD MALIGNIH TUMORA
ŽENSKIH POLNIH ORGANA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

**Mentor: Prof. dr Sanja Stojanović
Prof. dr Srđan Đurđević**

Kandidat: Marijana Basta Nikolić

Novi Sad, 2016. 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., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Marijana Basta Nikolić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Sanja Stojanović Prof. dr Srđan Đurđević
Naslov rada: NR	Magnetnorezonantna sekvenca difuzionog kretanja u proceni metastatske invazije limfnih čvorova kod malignih tumora ženskih polnih organa
Jezik publikacije: JP	Srpski jezik (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2016.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Hajduk Veljkova 3, Novi Sad, Srbija

Fizički opis rada: FO	7 poglavlja, 129 strana, 24 slike, 32 tabele, 38 grafikona, 1 shema, 235 referenci
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Radiologija, ginekološka onkologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Neoplazme ženskih polnih organa; limfni čvorovi; limfne metastaze; magnetna rezonanca; difuzna magnetna rezonanca; dijagnoza
UDK	618.1-006.04:616.428]:537.635
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Srbija
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>UVOD: Maligni tumori reproduktivnih organa nalaze se među vodećim uzrocima obolevanja i umiranja od malignih bolesti žena, kako u svetu, tako i u Srbiji. Jedan od najvažnijih puteva širenja ovih bolesti je limfogeni, a konvencionalna radiološka dijagnostika limfnih čvorova kod ovih pacijentkinja je neprecizna. Funkcionalna radiološka dijagnostika, uključujući i magnetno rezonantnu sekvencu difuzionog kretanja (DWI) i iz nje izvedenu ADC mapu koja omogućava kvantitativnu analizu difuzionih osobina unutar limfnog čvora, daju obećavajuće rezultate u mogućnosti razlikovanja benignih od maligno izmenjenih limfnih čvorova male karlice i ingvinuma kod pacijentkinja obolelih od malignih tumora ženskih polnih organa.</p> <p>CILJ: Cilj studije je 1. utvrđivanje dijagnostičkih mogućnosti magnetnorezonantne sekvence difuzionog kretanja (DWI) u razlikovanju benignih od maligno izmenjenih limfnih čvorova male karlice i ingvinuma kod pacijentkinja obolelih od malignih tumora ženskih polnih organa, poređenjem preoperativno načinjenog magnetnorezonantnog pregleda i postoperativnog patohistološkog nalaza; 2. analiza povezanosti osobina metastatski izmenjenih limfnih čvorova na sekvenci difuzionog kretanja (DWI) i gradusa primarnog tumora, i 3. utvrđivanje uticaja tehničkih karakteristika sekvenci difuzionog kretanja (DWI) na magnetnorezonantu procenu metastatske infiltracije karličnih i ingvinalnih limfnih čvorova i postoperativnog patohistološkog nalaza.</p> <p>MATERIJAL I METODE: Istraživanje je sprovedeno u periodu od 2013. do 2016.godine, kao prospektivna klinička</p>

studija u Centru za radiologiju, na Operativnom odeljenju Zavoda za ginekologiju, Klinike za ginekologiju i akušerstvo i u Zavodu za patologiju Kliničkog Centra Vojvodine u Novom Sadu. Studija je obuhvatila 80 pacijentkinja obolelih od malignih tumora vulve, vagine, grlića materice, tela materice i jajnika. Na osnovu lokalizacije malignog tumora sve ispitanice su razvrstane u 5 grupa: grupa A- 3 žene obolele od karcinoma vulve, grupa B- 1 žena obolela od karcinoma vagine, grupa C- 32 pacijentkinje obolele od karcinoma grlića materice, grupa D- 30 pacijentkinja obolelih od malignih tumora tela materice i grupa E- 14 žena obolelih od malignih tumora jajnika. Procena stadijuma bolesti definitivno je izvršena posle operacije na osnovu histopatološkog pregleda kompletnog hirurškog materijala uključujući i pregled uklonjenih limfnih čvorova na osnovu aktuelne FIGO klasifikacije stadijuma bolesti zasebno za svaku pojedinačnu lokalizaciju malignog tumora. Svim pacijentkinjama je preoperativno načinjen magnetnorezonantni pregled male karlice na uređaju za magnetnu rezonancu 1.5 T General Electric Signa HDx u Centru za radiologiju, Kliničkog centra Vojvodine. Kod istih pacijentkinja naknadno je sprovedeno standardno hirurško lečenje po protokolu hirurškog lečenja za dato maligno ginekološko oboljenje sa karličnom i/ili ingvinalnom limfadenektomijom. Postoperativno je izvršena patohistološka analiza hirurški uklonjenog materijala i limfnih čvorova razdvojenih po anatomskim grupama u karlici i ingvinalnoj regiji.

REZULTATI: Ukupno 2320 limfnih čvorova je mapirano i patohistološki pregledano kod 80 pacijenata. Metastaze u limfnim čvorovima patohistološki su verifikovane kod 28 pacijenata (35%). Kod ovih 28 (35%) pacijentkinja, 152 (27,28%) od ukupno 557 limfnih čvorova bilo je metastatski izmenjeno na patohistološkom pregledu. Metastaze u limfnim čvorovima utvrđene su kod 2 pacijentkinje (7,14%) sa karcinomom vulve, 11 (39,28%) sa karcinomom cerviksa, 9 (32,14%) sa tumorima tela materice, te 6 (21,42%) sa tumorima jajnika. Od 28 pacijentkinja kod kojih su utvrđeni pozitivni limfni čvorovi, 14 pacijentkinja (50%) imalo je dobro diferentovan primarni tumor, 8 (28,57%) srednje diferentovan, dok je 6 (21,42%) imalo loše diferentovan primarni tumor. Od ukupno 152 metastatski izmenjena limfna čvora u našoj studiji, 8 limfnih čvorova (5,26%) pripadalo je ingvinalnoj grupi od čega 5 (3,289%) površnoj ingvinalnoj, a 3 (1,97%) dubokoj ingvinalnoj grupi, 8 (5,26%) parametrijalnoj grupi, 48 (31,58%) opturatornoj grupi, 40 (26,31%) spoljašnjoj ilijačnoj grupi, 36 (23,684%) unutrašnjoj ilijačnoj grupi, dok je 12 (7,89%) pripadalo zajedničkoj ilijačnoj grupi karličnih limfnih

čvorova. Kraći prečnik limfnog čvora nije pokazao značajnu razliku između metastatskih (mean \pm SD, 8,3 \pm 5.4 mm, raspon , 4.5-30 mm) i limfnih čvorova koji nisu bili metastatski izmenjeni (6,3 mm \pm 1,5 , 4,5-9,6 mm ; P= 0,191). Izmerena ADC vrednost bila je značajno niža kod metastatski izmenjenih limfnih čvorova (mean \pm SD , ADC: 0,8725 x 10⁻³ mm²/s \pm 0,0125) nego kod limfnih čvorova koji nisu bili metastatski izmenjeni (mean \pm SD, ADC: 1,116 x 10⁻³ mm²/s \pm 0,1848; P=0,001). Prosečne vrednosti ADC kod b =800 s/mm² i b =1200 s/mm² nisu se značajno razlikovale između metastatski izmenjenih limfnih čvorova (mean \pm SD, ADC: 0,8575 \pm 0,0125 x 10⁻³ mm²/s, ADC:0,8859 \pm 0,0125 x 10⁻³ mm²/s) i limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni (mean \pm SD, ADC:1,0345 \pm 0,1222 x 10⁻³ mm²/s, ADC:1,1125 \pm 1638 x 10⁻³ mm²/s; P =0,657 i P = 0,877). Ako se koristi vrednost ADC od 0,860 x 10⁻³ mm² / s kao kritična vrednost za razlikovanje metastatskih od limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni, senzitivnost DWI MR iznosila je 89%, specifičnost 85% i ukupna tačnost 86%. Pozitivna prediktivna vrednost (PPV) DWI MR u detekciji limfnih metastaza u karličnoj i ingvinalnoj regiji iznosila je 30%. Negativna prediktivna vrednost (NPV) testa iznosila je 99%. Pozitivna prediktivna vrednost (PPV) MR zasnovana na kriterijumu ADC vrednosti značajno je veća u odnosu na sve kriterijuma veličine (P < 0,001). Negativna prediktivna vrednost MR zasnovanoj na kriterijumima veličine limfnog čvora i na ACD vrednosti nisu se međusobno statistički značajno razlikovali (P<0,05). Performanse dijagnostičke metode (MR) bile su značajno bolje za minimalnu ADC vrednost od svih kriterijuma baziranih na veličini limfnih čvorova (P=0.001 za minimalnu ADC vrednost u odnosu na sve druge kriterijume). MRI na osnovu definisanog modela koji kombinuje kriterijum ADC vrednosti sa kriterijumom veličine ima sledeće dijagnostičke performanse za diferencijaciju malignih od benignih limfnih čvorova: senzitivnost od 95%, specifičnost 92%, sveukupna tačnost od 92,5%, pozitivnu prediktivnu vrednost od 46% i negativnu prediktivnu vrednost od 99.6%.

ZAKLJUČAK: Kriterijum veličine limfnog čvora nije dovoljno precizan pokazatelj metastatske invazije limfnih čvorova. Sekvenca difuzionog kretanja (DWI) uvek se mora analizirati zajedno sa ADC mapom i visoko rezolutivnim T1 i T2 otežanim magnetnorezonantnim sekvencama. Studijom je dokazan visok stepen povezanosti između preoperativnog određivanja metastatske infiltracije karličnih i ingvinalnih limfnih čvorova malignih tumora ženskih polnih organa

	<p>primenom sekvence difuzionog kretanja (DWI) i postoperativnog patohistološkog nalaza. Uz graničnu ADC vrednost od $0,860 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, senzitivnost MRI DWI u otkrivanju metastatskih limfnih čvorova iznosi 89%, a specifičnost 85%. Kombinacija ADC vrednosti i morfoloških karakteristika limfnih čvorova konvencionalnim magnetno rezonantnim pregledom je najprecizniji prediktor postojanja metastatske infiltracije karličnih i ingvinalnih limfnih čvorova kod pacijentkinja sa malignim tumorima ženskih polnih organa. Tehničke karakteristike sekvenci difuzionog kretanja (DWI) u smislu razlike u visokim b vrednostima ne utiču na magnetno rezonantnu procenu metastatske infiltracije karličnih i ingvinalnih limfnih čvorova kod pacijentkinja sa malignim tumorima ženskih polnih organa. Studijom nije utvrđena statistički značajna razlika između preoperativno utvrđenih ADC vrednosti metastatski izmenjenih limfnih čvorova i stepena histološke diferencijacije ovih tumora. Sekvenca difuzionog kretanja (DWI) je brza, jednostavna, neinvazivna metoda koja značajno doprinosi dijagnostičkim mogućnostima magnetne rezonance u razlikovanju benignih od malignih limfnih čvorova male karlice i ingvinuma.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	14.11.2013.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: Prof. dr Olivera Nikolić član: Prof. dr Đorđije Šaranović član: Prof. dr Aljoša Mandić član: Prof. dr Viktor Till član: Doc. dr Dijana Nićiforović

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	
Author: AU	Marijana Basta Nikolić
Mentor: MN	Prof. dr Sanja Stojanović Prof. dr Srđan Đurđević
Title: TI	Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for evaluation of malignant lymph node invasion in patients with female genital neoplasms
Language of text: LT	Serbian (latin)
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2016
Publisher: PU	Author's reprint
Physical description: PD	7 chapters, 129 pages, 24 pictures, 32 tables, 38 graphs, 1 scheme, 235 references

Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Radiology, Gynecological oncology
Subject, Key words SKW	Genital Neoplasms, Female; Lymph Nodes; Lymphatic Metastasis; Magnetic Resonance Imaging; Diffusion Magnetic Resonance Imaging; Diagnosis
UC	618.1-006.04:616.428]:537.635
Holding data: HD	Library of Medical Faculty Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Serbia
Note: N	
Abstract: AB	<p>INTRODUCTION: Malignant tumors of reproductive organs are among the leading causes of morbidity and mortality in women, both in Serbia and worldwide. Lymphatic spread is one of the most important pathways of tumor dissemination. However, conventional lymph node imaging in these patients is imprecise. Functional imaging, including diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI MRI) and derived ADC map which allows quantitative analysis of diffusion parameters within a lymph node, provide promising results in discrimination benign from malignant pelvic and inguinal lymph nodes in patients with gynecological malignancies.</p> <p>AIM: Aim of the study was: 1. To assess diagnostic performances of DWI MRI in differentiation between benign and malignant pelvic and inguinal lymph nodes in patients with gynecological malignancies, by comparison of preoperative magnetic resonance and postoperative histopathological findings. 2. To analyze correlation between DWI characteristics of metastatic lymph nodes and grade of the primary tumor, and 3. To evaluate the influence of technical characteristics of DWI sequences on MR assessment of metastatic pelvic and inguinal lymph node and postoperative histopathological findings.</p> <p>MATERIAL and METHODS: The prospective clinical study was conducted in Center for Radiology, Surgery Department of Clinic for Gynecology and Obstetrics and Pathology Department of Clinical Center of Vojvodina from 2013 to 2016. It comprised 80 patients with malignant tumors of vulva, vagina, uterine cervix and body and ovaries. Based on the localization of the tumor, all patients were divided into 5 groups: group A-3 patients with vulvar cancer, group B- 1 patient with vaginal cancer, group C- 32 patients with cervical cancer, group D- 30 patients with uterine body tumors and group E- 14 patients with malignant ovarian tumors. Staging</p>

of the disease was performed after surgery based on histopathological examination of complete surgical specimen, including examination of removed lymph nodes, based on current FIGO classification separately for each primary tumor location. Preoperatively, all patients underwent MRI examination (1.5 T General Electric Signa HDx) at Center for Radiology, Clinical Center of Vojvodina. The same patients underwent standard surgical treatment according to the treatment protocol regarding the tumor type and stage, with complete pelvic and/or inguinal lymphadenectomy. Histopathological examination of surgically removed material and lymph nodes separated in pelvic and inguinal anatomic groups was performed after the surgery.

RESULTS: The total of 2320 of lymph nodes were mapped and histopathologically examined in 80 patients included in the study. Metastases in lymph nodes were histopathologically confirmed in 28 patients (35%). In these 28(35%) patients, in 152 (27,28%) out of 557 lymph nodes histopathological examination confirmed metastases. Lymph node metastases were confirmed in 2 patients (7.14%) with vulvar cancer, 11 (39.28%) with cervical cancer, 9 (32.14%) with uterine body tumors and 6 (21.42%) patients with ovarian tumors. In 28 patients with positive lymph nodes, 14 patients (50%) had well differentiated primary tumor, 8 (28.57%) moderately differentiated, while 6 (21.42%) patients had poorly differentiated primary tumor. Out of 152 metastatic lymph nodes in our study, 8 lymph nodes (5.26%) were inguinal (5 (3.289%) superficial inguinal and 3 (1.97%) deep inguinal group), 8 (5.26%) were parametrial, 48 (31. 58%) obturatory, 40 (26.31%) external iliac, 36 (23.684%) internal iliac, while 12 (7. 89%) belonged to common iliac pelvic lymph nodes group. Shorter lymph node axis did not show significant difference between metastatic (mean \pm SD, 8.3 ± 5.4 mm, range , 4.5-30 mm) and benign lymph nodes (6.3 mm \pm 1.5 , 4.5-9.6 mm ; $P=0.191$). Measured ADC values were significantly lower in metastatic (mean \pm SD , ADC: 0.8725×10^{-3} mm²/s \pm 0.0125) than benign lymph nodes (mean \pm SD, ADC: 1.116×10^{-3} mm²/s \pm 0.1848; $P=0.001$). Mean ADC values at $b=800$ s/mm² and $b=1200$ s/mm² did not differ significantly between metastatic (mean \pm SD, ADC: $0.8575 \pm 0.0125 \times 10^{-3}$ mm²/s, ADC: $0.8859 \pm 0,0125 \times 10^{-3}$ mm²/s) and benign lymph nodes (mean \pm SD, ADC: $1.0345 \pm 0.1222 \times 10^{-3}$ mm²/s, ADC: $1.1125 \pm 1638 \times 10^{-3}$ mm²/s; $P=0.657$ i $P=0.877$). If ADC value of 0.860×10^{-3} mm² / s is determined as a cut off value for discrimination of benign and malignant lymph nodes, DWI MRI sensitivity was 89%, specificity 85%

	<p>and overall accuracy was 86%. Positive predictive value (PPV) of DWI MR in detection of pelvic and inguinal lymph node metastases was 30%. Negative predictive value (NPV) of the test was 99%. MRI PPV based on ADC value criteria was significantly higher compared to all size-based criteria ($P < 0,001$). MRI NPV based on size based and ADC values criteria did not differ significantly ($P < 0,05$). Performances of diagnostic method (MRI) were significantly better for minimal ADC value compared to all lymph node size-based criteria ($P = 0.001$ for minimal ADC value compared to all other criteria). Combination of ADC value criteria and size-based criteria yields MRI the following diagnostic performances in discrimination between benign and malignant lymph nodes: sensitivity 95%, specificity 92%, overall accuracy 92.5%, positive predictive value 46% and negative predictive value 99.6%.</p> <p>CONCLUSION: Lymph node size is not sufficiently precise criteria for determination of metastatic lymph node involvement. DWI sequence always needs to be evaluated together with ADC map and high resolution T1W and T2W magnetic resonance sequences. The study shows high correlation between preoperative assessment of pelvic and inguinal lymph node metastases from gynecological malignancies using MRI DWI and postoperative histopathological findings. With a cut off ADC value of $0.860 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, sensitivity of MRI DWI in metastatic lymph node detection is 89%, while specificity is 85%. Combination of ADC values and morphological lymph nodes characteristics assessed by conventional MRI is the most precise predictor of metastatic pelvic and inguinal lymph node invasion in patients with gynecological malignancies. Technical characteristics of DWI i.e. different high b-values do not influence MR assessment of metastatic pelvic and inguinal lymph node involvement in patients with gynecological malignancies. The study did not confirm statistically significant difference between preoperatively measured ADC valued of metastatic lymph nodes and histological grade of primary tumors. DWI MRI sequence is fast, simple, noninvasive method which aids significantly to MRI diagnostic performances in discrimination between benign and malignant pelvic and inguinal lymph nodes.</p>
Accepted on Senate on: AS	14 th Nov 2013
Defended: DE	

Thesis Defend Board: DB	president: Prof. dr Olivera Nikolić member: Prof. dr Đorđije Šaranović member: Prof. dr Aljoša Mandić member: Prof. dr Viktor Till member: Doc. dr Dijana Nićiforović
-------------------------------	---

Mom heroju, mom tati.....

Neizmernu zahvalnost dugujem svojim mentorima, profesorki Sanji Stojanović i profesoru Srđanu Đurđeviću, za znanje, strpljenje i trud kojim su me vodili pri izradi ove disertacije. Još veću zahvalnost dugujem im za prijateljstvo i nesebičnu podršku u svim za mene ključnim životnim trenucima.

Posebno se zahvaljujem Jeleni Ostojić na savetima i stručnoj pomoći iz oblasti radiološke fizike.

Od srca se zahvaljujem mojoj majci, mojoj Sonji, jer me je naučila šta znači безусловna ljubav, mom Draganu, koji daju smisao svemu što jesam, i mojim devojkicama, Sofiji i Iskri, koje tom smislu daju najljepšu svrhu!

Skracenice

HPV	Humani papiloma virus
VIN	Vulvarna intraepitelijalna lezija
FIGO	The International Federation of Gynecology and Obstetrics, Internacionalna federacija ginekologije i akušerstva
St	Stadijum
CT	kompjuterizovana tomografija
MR	Magnetna rezonanca
RTG	Rendgenski
CEA	Karcinoembriogeni antigen
SCA	Stem cells antigen, antigen matičnih ćelija
CA-125	Karcinomski antigen-125
VAIN	Vaginalna intraepitelijalna neoplazija
HIV	Virus humane imunodeficijencije
G	Gradus
SZO	Svetska zdravstvena organizacija
VEGF	Vaskularni endotelijalni faktori rasta
SN	Sentinealni čvor
Tc	Tehnecijum
UZ	Ultrazvuk
FDG-PET/CT	18 Fluoro-2-deoksi-D-glukoza-pozitronska emisiona tomografija
FNAC	Perkutana aspiraciona biopsija sa citološkim pregledom
USPIO	Izrazito male partikule gvožđe oksida
PPV	Pozitivna prediktivna vrednosti
NPV	Negativna prediktivna vrednosti
DWI	Diffusion weighted imaging, sekvenca difuzionog kretanja
SE	Spin eho
ADC	Apparent diffusion Coeficient
BMI	Body Mass Index, indeks telesne mase

SADRŽAJ :

1. UVOD

1.1 MALIGNI TUMORI ŽENSKIH POLNIH ORGANA.....1

1.1.1 Epidemiologija i incidenca malignih tumora ženskog genitalnog sistema.....1

1.1.2. Najčešći maligni tumori ženskih polnih organa : etiopatogeneza , putevi širenja, FIGO klasifikacija i dijagnostika.....2

1.1.2.1. Karcinom vulve.....2

1.1.2.2. Karcinom vagine.....4

1.1.2.3. Karcinom grlića materice6

1.1.2.4. Karcinom endometrijuma.....10

1.1.2.5. Karcinomi jajnika.....14

1.2 LIMFNI SISTEM MALE KARLICE ŽENE.....19

1.2.1. Anatomija limfnog sistema male karlice žene.....19

1.2.1.1. Funkcija limfnog sistema.....19

1.2.1.2. Limfni sudovi.....19

1.2.1.3. Limfni čvorovi20

1.2.2. Anatomske grupe limfnih čvorova male karlice22

1.2.3. Limfogeno širenje malignih tumora ženskih polnih organa24

1.2.4. Sentinelni limfni čvor.....30

1.2.4.1. Sentinealni limfni čvorovi kod karcinoma vulve i grlića
materice.....31

1.3. RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA LIMFNIH ČVOROVA MALE KARLICE .. 33

1.3.1. Pregled različitih radioloških modaliteta u dijagnostici limfogenih metastaza malignih tumora.....	33
1.3.1.1. Ultrazvuk.....	34
1.3.1.2. Kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MR).....	36
1.3.1.2.1. Veličina limfnih čvorova	36
1.3.1.2.2. Oblik limfnih čvorova	37
1.3.1.2.3. Kontura limfnog čvora	37
1.3.1.2.4. Denzitet limfnog čvora (CT) / intenzitet signala (MR)	37
1.3.1.3. FDG-PET/CT	38
1.3.1.4. MR limfangiografija.....	39
1.3.2. Osnovne tehničke karakteristike magnetnorezonantne sekvence difuzionog kretanja	40
1.3.2.1. Artefakti i ograničenja difuziono otežane sekvence	43
2. MATERIJAL I METODE	44
2.1. Definicija uzorka	44
2.2. Metode	45
2.3. Kriterijumi za uključivanje u istraživanje	46
2.4. Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja	46
2.5. Pristanak za uključivanje u istraživanje	47
2.6. Osnove hirurške tehnike otvorene pelvične limfadenektomije.....	47
2.7. Nomenklatura grupa limfnih čvorova uklonjenih karličnom i ingvinalnom limfadenektomijom	49
2.8. Statistička obrada podataka	49
2.9. Ispitivanje tačnosti dijagnostičkog testa	50

3. CILJ ISTRAŽIVANJA I RADNA HIPOTEZA.....	53
3.1. Ciljevi istraživanja	53
3.2. Radna hipoteza	53
4. REZULTATI	54
5. DISKUSIJA	90
5.1. Epidemiologija i socio-ekonomski značaj malignih oboljenja ženskih polnih organa.....	90
5.2. Značaj evaluacije limfnog statusa na ishod oboljenja i terapijski pristup u lečenju.....	91
5.3. Dijagnostički modaliteti u utvrđivanju statusa limfnih čvorova	92
5.4. Tumačenje rezultata	97
5.4.1. Učestalost metastaziranja, putevi metastaziranja	97
5.4.2. Kriterijum veličine limfnog čvora u utvrđivanju limfonodalnog statusa	99
5.4.3. Kriterijum ADC vrednosti u utvrđivanju limfonodalnog statusa	100
5.4.4. Kriterijum veličine limfnog čvora vs kriterijum ADC vrednosti u utvrđivanju limfonodalnog statusa	106
5.4.5 Ograničenja studije i ADC kriterijuma u utvrđivanju limfonodalnog statusa.....	108
6. ZAKLJUČCI.....	112
7. LITERATURA	113

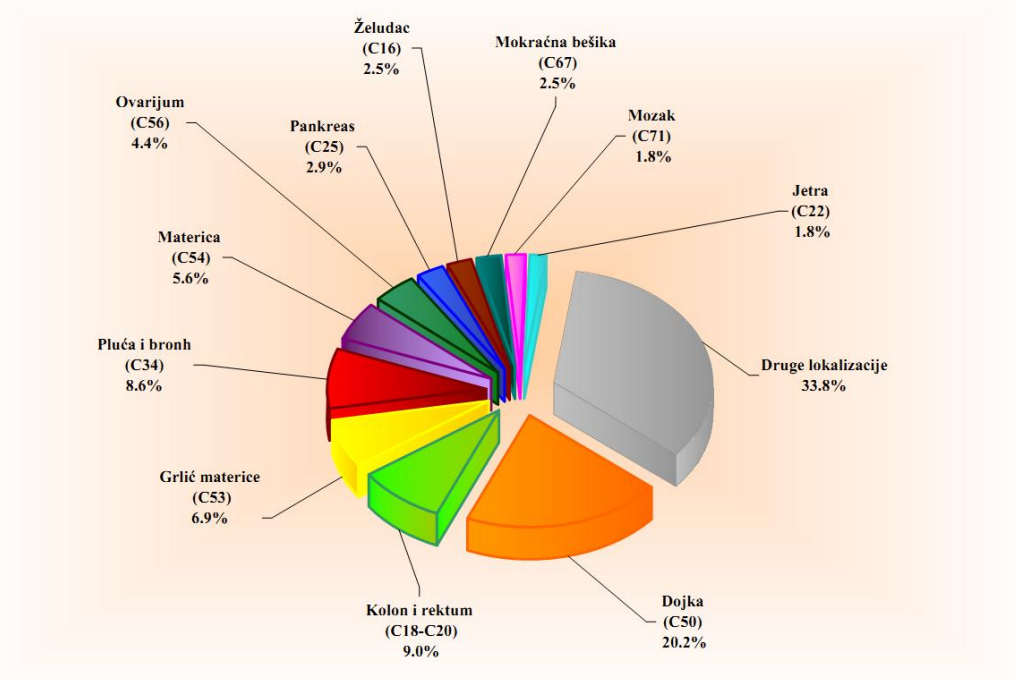
1. Uvod

1.1 MALIGNI TUMORI ŽENSKIH POLNIH ORGANA

1.1.1. Epidemiologija i incidenca malignih tumora ženskog genitalnog sistema

Maligni tumori reproduktivnih organa nalaze se među vodećim uzrocima obolevanja i umiranja od malignih bolesti žena, kako u svetu, tako i u Srbiji (1, 2). Zahvaljujući unapređenju zdravstvene zaštite, u razvijenim zemljama postoji trend smanjivanja incidence i mortaliteta od pojedinih malignih tumora ženskih polnih organa, međutim u Srbiji je stopa oboljevanja kao i broj slučajeva otkrivenih u uznapredovalim stadijumima bolesti i dalje visoka (3,4).

Prema podacima Registra za rak centralne Srbije za 2013. godinu (5), karcinomi grlića i tela materice spadaju u pet najčešćih malignih tumora žena (Slika 1). U Tabeli 1. prikazana je stopa incidencije vodećih malignih tumora žena na teritoriji Vojvodine u 2012. godini (6).



Slika 1. Vodeće lokalizacije u obolevanju od malignih tumora kod žena, centralna Srbija, 2013. godina

Tabela 1. Vodeće lokalizacije malignih tumora kod žena u Vojvodini u 2012.

Lokalizacija maligne neoplazme	%	Stopa incidencije/100000 stanovnika
Dojka	24,6	129,8
Debelo crevo	9,8	55,9
Pluća i bronh	8,7	46,1
Grlić materice	5,7	30
Telo materice	4,7	25
Jajnik	3,4	18
Mokraćna bešika	2,4	12,9
Pankreas	2,4	12,8
Želudac	2,1	11,2
Druge lokalizacije	36,2	186

1.1.2. Najčešći maligni tumori ženskih polnih organa : etiopatogeneza , putevi širenja, FIGO klasifikacija i dijagnostika

1.1.2.1. Karcinom vulve

Karcinom vulve je relativno retka neoplazma čiji faktori rizika uključuju starosnu dob (senijum), ranu menopauzu, HPV infekciju donjeg genitalnog trakta i prisustvo udruženih distrofija (ne-neoplastičnih intraepitelijalnih lezija) sa VIN-om. Postojanje drugih malignih tumora donjeg genitalnog sistema (grlić materice, vagina) povećava rizik za nastanak karcinoma vulve za oko 5-30 % (7,8). Histološki je načešći planocelularni karcinom, koji obuhvata oko 90 % svih malignih tumora vulve, dok su maligni melanom, sarkomi, adenokarcinom i bazeocelularni karcinom znatno ređi (7,8). Oko tri četvrtine tumora vulve javlja se na stidnim usnama. Kako je limfna mreža vulve bogata, limfogeni put širenja bolesti je najzastupljeniji. Najčešće se javljaju metastaze u ingvinalnim limfnim čvorovima, već i u ranim stadijumima bolesti (9,10).

Simptomi i klinička slika

Vodeći simptom karcinoma vulve je osećaj svraba u predelu vulve, koji može biti prisutan i nekoliko godina pre pojave karcinoma. Ostali simptomi uključuju: bol, krvavljenje , pojavu ulceracije ili tumorske mase.. Najčešća lokalizacija karcinoma je na velikim stidnim usnama (2/3 svih slučajeva), zatim u predelu klitorisa, malih stidnih usana i perineuma (7,8).

Dijagnostički postupci

- Klinički pregled i vulvoskopija
- Ciljana biopsija promene sa patohistološkim pregledom
- Laboratorijske analize iz krvi i mokraće, RTG snimak pluća, UZ ingvinuma
- CT ili MR pregled male karlice i ingvinuma (11).

Klasifikacija stadijuma bolesti (FIGO) (12,13)

Tabela 2 . Karcinomi vulve : FIGO klasifikacija

FIGO stadijum	Proširenost oboljenja
Stadijum 0	Karcinom in situ, intraepitelijalni karcinom
Stadijum I	Promene 2 cm u prečniku ili manje koje su ograničene na vulvu ili perineum. Nema limfogenih metastaza St. I A – promene 2 cm u prečniku i manje ograničene na vulvu i perineum, stromalna invazija do 1 mm, nema limfogenih metastaza. St. I B – promene veće od 2 cm u prečniku ograničene na vulvu i perineum, stromalna invazija preko 1 mm, nema limfogenih metastaza.
Stadijum II	Tumor bilo koje veličine, infiltracija donje uretre i/ili vagine, anusa, nema limfogenih metastaza.
Stadijum III	Tumor bilo koje veličine uz pozitivne ingvino-femoralne limfne čvorove: St. III A 1 metastaza u limfnom čvoru \geq 5mm 1 ili 2 metastaze u limfnim čvorovima $<$ 5mm St. III B 2 ili više metastaza u limfnim čvorovima \geq 5mm 3 ili više metastaza u limfnim čvorovima $<$ 5mm St. III C Pozitivni limfni čvorovi sa ekstrakapsularnim širenjem
Stadijum IV	St. IV A – Tumor infiltruje : gornju uretru, sluzokožu mokraćne bešike i/ili rektuma, pubične kosti i/ili su prisutni fiksirani ili ulcerisani ingvinofemoralni limfni čvorovi St. IV B – Bilo koje udaljene metastaze uključujući i zahvaćenost limfnih čvorova u maloj karlici

Prognostički faktori

Najznačajniji prognostički faktor kod karcinoma vulve je prisustvo metastaza u limfnim čvorovima, dok ostali faktori obuhvataju veličinu tumora, dubinu invazije, prisustvo limfovaskularne invazije, stepen diferencijacije ćelija i rastojanje između tumora i hirurške margine (14, 15,16,17).

1.1.2.2. Karcinom vagine

Primarni karcinom vagine je retka maligna neoplazma. Daleko češće se javlja zahvatanje vagine od strane drugih malignih tumora u maloj karlici, karcinoma grlića materice, mokraćne bešike i rektuma.

Faktori rizika

Vodeći faktor rizika za nastanak planocelularnog karcinoma vagine je dugotrajna infekcija humanim papiloma virusima. Kod starijih osoba pojava karcinoma vagine je u korelaciji sa hormonskim faktorima i hroničnom iritacijom sluzokože vagine (7,18,19).

Maligni tumori vagine mogu biti porekla epitela (planocelularni i adenokarcinom), mezenhimalni (botrioidni ili embrionalni rabdomiosarkom), mešoviti (karcinosarkom), melanocitni (maligni melanom), sekundarni metastatski i drugi (7).

Simptomi i klinička slika

Najčešći simptomi kod karcinoma vagine su sekrecija i krvarenje iz vagine. Karcinom vagine praćen je osećajem nelagodnosti prilikom polnog odnosa (dispareunia), bolom u predelu međice a u odmaklom stadijumu bolom u karlici. Zbog bliskih anatomskih odnosa sa urinarnim i intestinalnim organima, mogući su i bolovi u bešici, učestalo mokrenje, retencija urina i ekstrarenalna bubrežna insuficijencija, tenezmi creva, opstipacija i krv u stolici. Ukoliko dođe do zahvatanja mokraćne bešike i/ili rektuma nastaju i fistule (vezikovaginalna, rektovaginalna ili vezikorektovaginalna) (7, 20).

Dijagnostički postupci

Prikaz dijagnostičkih postupaka kod karcinoma vagine dat je na Tabeli broj 3.

Tabela 3. Dijagnostički postupci koji se sprovode u cilju dijagnostike karcinoma vagine i određivanja stadijuma bolesti

Citološki pregled - Papanikolau test
Kolposkopija/Vaginoskopija
Biopsija vagine
Bimanuelni rektovaginalni pregled
Cistoskopija
Rektosigmoidoskopija
CT ili MR pregled karlice i abdomena
RTG snimak pluća u 2 pravca
Tumorski markeri : CEA , SCA i CA-125 kod adenokarcinoma

Klasifikacija stadijuma bolesti (FIGO)

Tabela 4. FIGO klasifikacija stadijuma karcinoma vagine

Stadijum 0	Karcinom <i>in situ</i> (VAIN 3)
Stadijum I	Karcinom ograničen na zid vagine
Stadijum II	Karcinom zahvata paravaginalno tkivo, ali nije proširen na zid karlice
Stadijum III	Karcinom je proširen na zid karlice
Stadijum IV	Karcinom se širi van karlice ili zahvata sluzokožu mokraćne bešike i/ili rektuma

Prognostički faktori

Nezavisni prognostički faktori kod karcinoma vagine obuhvataju : stadijum bolesti, stepen histološke diferencijacije tumora, zahvatanje limfnih čvorova i godine života bolesnice u vreme postavljanja dijagnoze (21). Najznačajniji prediktivni faktor preživljavanja je FIGO stadijum bolesti (13). Iako se u poslednjih 30 godina stopa petogodišnjeg preživljavanja povećala za 15 % zahvaljujući ranijem otkrivanju tumora i primeni boljih radioterapijskih tehnika, preživljavanje je još uvek loše i za sve stadijume bolesti iznosi oko 50 %.

1.1.2.3. Karcinom grlića materice

Invazivni karcinom grlića materice je oboljenje koje se može uspešno lečiti jer ima dug preinvazivni period, moguće je organizovati efikasan skrining a promene koje prethode karcinomu (CIN) mogu se izlečiti (22, 23). Faktori rizika za nastanak karcinoma grlića materice obuhvataju HPV infekciju organa donjeg genitalnog trakta, rano stupanje u seksualne odnose, veći broj seksualnih partnera, pušenje (hemijska karcinogeneza), prisustvo imunosupresivnih oboljenja (HIV, stanje posle transplantacije) i loše socio-ekonomske uslove života. Drugi faktori rizika uključuju odustajanje od organizovanog skrininga, porodičnu predispoziciju i uzrast od 30-60 godina (24, 25).

Simptomi i klinička slika bolesti

Vaginalno krvavljenje je najčešći simptom koji se javlja kod pacijentkinja sa invazivnim karcinomom grlića. Može biti prisutna pojačana vaginalna sekrecija neprijatnog mirisa, bol u maloj karlici ili hipogastrijumu, lumbosakralnoj ili glutealnoj regiji. Urinarni ili rektalni simptomi (hematurija, rektalno krvavljenje) mogu se pojaviti u kasnijim stadijumima bolesti, kao posledica invazije tumora u bešiku ili rektum. Ako je bolest uznapredovala, pojavljuju se i ostale odlike maligne bolesti kao što su gubitak težine, kaheksija i opšta slabost (7, 26).

Patohistološka klasifikacija

Najčešća patohistološka vrsta je planocelularni tip koji čini oko 90 % svih karcinoma grlića materice (7). Drugi po učestalosti je adenokarcinom grlića (10 %) sa tendencijom povećanja incidence u ekonomski razvijenim zemljama i do 16 % (27) . Ostali maligni tumori grlića su relativno retki i obuhvataju pojavu sarkoma, malignog melanoma, karcinoida, limfoma i drugih.

Svi karcinomi grlića materice prema stepenu ćelijske diferencijacije dele se u 3 grupe : dobrodiferentovane (G1), srednje (G2) i loše diferentovane (G3) karcinome koji imaju najlošiju prognozu (28) .

Širenje invazivnog karcinoma grlića materice

Najčešći način širenja karcinoma grlića materice jeste u bočno vezivno tkivo karlice (tzv. bočni parametrijum), što je olakšano nedostatkom fascijalne zaštite u ovom predelu. Širenje u parametrijume teče kontinuirano, putem direktne invazije, ili diskontinuirano – metastaziranjem u limfne čvorove parametrijuma. Zahvaćenost limfnih čvorova parametrijuma je nepredvidljiva, jer sa istom verovatnoćom mogu biti zahvaćeni limfatici u blizini grlića materice ili karličnog zida. Iz bočnih parametrijuma bolest se širi preko opturatorne fascije prema karličnom zidu, odnosno na gornju trećinu i svodove vagine. Tumor se može širiti direktnom invazijom u okolne strukture (cervikalnu stromu, telo materice, vaginu i parametrijuma), limfogenim i metastazama putem krvnih sudova i direktnom intraperitonealnom implantacijom. Lokalno, tumor se širi kroz tkivne prostore ili duž susednih površina. Kod 10-30 % pacijentkinja sa invazivnim karcinomom grlića materice postoji proširenost tumora na endometrijum i to kod primarno endocervikalno lokalizovanih karcinoma. Moguća je direktna invazija bešike, rektuma ili oba ova organa, sa ili bez pojave vezikovaginalne ili rektovaginalne fistule i sreće se u uznapredovalim stadijumima bolesti. Limfogeni put širenja i metastaziranje u limfne čvorove je u korelaciji sa stepenom proširenosti (FIGO stadijumom) karcinoma grlića materice. Limfogene metastaze se prvo sreću u limfnim čvorovima parametrijuma, opturatorne jame, unutrašnjim i spoljašnjim ilijačnim limfnim čvorovima i u presakralnoj grupi. Daljim širenjem bivaju zahvaćeni i limfni čvorovi oko zajedničke ilijačne arterije a potom i paraaortalni limfni čvorovi. Prevalenca zahvaćenosti limfnih čvorova je u korelaciji sa stadijumom bolesti. Hematogena diseminacija kroz venske pleksuse i paracervikalne vene nastaje mnogo ređe, ali se ipak sreće u odmaklim stadijumima bolesti. Najčešća mesta hematogenih metastaza su pluća, medijastinalni i supraklavikularni limfni čvorovi, kosti i jetra (29,30).

Dijagnoza

Na tabeli br. 5 prikazani su različiti dijagnostički postupci koji se koriste u dijagnostici karcinoma grlića materice.

Tabela 5. Dijagnostički postupci kod karcinoma grlića materice

Dijagnostički postupci :
<ul style="list-style-type: none">• Ginekološki i rektovaginalni pregled• Citološki bris po Papanikolau• Kolposkopija• Ciljana biopsija i endocervikalna kiretaža• Dijagnostička konizacija
Pomoćni dijagnostički postupci imaju za cilj da procene proširenost oboljenja na okolne organe :
<ul style="list-style-type: none">• CT ili MR snimak organa male karlice• Laboratorijske analize (funkcije bubrega i jetre)• RTG snimak pluća• Histeroskopija• Cistoskopija• Rektosigmoidoskopija• Intravenska ili CT-urografija

Određivanje stadijuma i klinička klasifikacija

Određivanje stadijuma ili stepena proširenosti karcinoma grlića materice vrši se prema aktuelnoj FIGO klasifikaciji koja je prikazana u Tabeli br 6 (31).

Tabela 6. FIGO klasifikacija karcinoma grlića materice

Stadijumi
0 Karcinom in situ, cervikalna intraepitelijalna neoplazija III stepena
I - Ograničenost na grlić materice A mikroskopska identifikacija, stromlna invazija do 5 mm u dubinu i 7 mm u širinu A ₁ Invazija do 3 mm u dubinu i 7 mm u širinu A _I Invazija 3 - 5 mm u dubinu i 7 mm u širinu B lezije preko I A ograničene na grlić materice do 4 cm u prečniku B ₁ Tumori najvećeg prečnika do 4 cm B ₂ Tumori preko 4 cm u najvećem prečniku ograničeni na grlić materice
II - Karcinom ograničen na uterus i gornje 2/3 vagine ali ne zahvata zid karlice A zahvaćenost gornje 2/3 vagine ali ne i parametrija B obavezna zahvaćenost parametrija ali ne do zida karlice
III - Prodor do zida karlice, donje 1/3 vagine ili prisustvo hidronefroze A donja 1/3 vagine bez zahvatanja zida karlice B prostiranje do zida karlice, hidronefroza ili afunkcionalan bubreg
IV - A zahvaćenost sluzokože mokraćne bešike ili rektuma B udaljene metastaze

Prognostički faktori

Prognostički faktori kod karcinoma grlića materice obuhvataju : stadijum bolesti (FIGO), volumen tumora, zahvaćenost limfnih čvorova (broj i lokalizacija), postojanje limfovaskularne invazije, stepen diferencijacije malignih ćelija (G – gradus) i nepovoljne patohistološke tipove. Prisustvo metastaza u paraaortalnim limfnim čvorovima je nezavisan i negativan prognostički faktor (7, 32, 33).

1.1.2.4. Karcinom endometrijuma

Klinički simptomi

Neuredno krvarenje iz materice (metrorrhagia) predstavlja pouzdan rani simptom karcinoma endometrijuma. Ono se najčešće manifestuje kao bezbolno postmenopauzalno krvarenje, recidivirajuće *menometroragije* ili *metroragije*. Kod pacijentkinja sa suženjem (*stenozom*) grlića materice kod kojih nastaje *hematometra* ili *piometra* uzrokovana karcinomom endometrijuma mogu se javiti bolovi u donjem delu trbuha. Bolovi se takođe javljaju i kod uznapredovalog karcinoma endometrijuma gde postoje adneksalne metastaze. Kao simptom karcinoma endometrijuma može da se javi sukrvav ili gnojav iscedak iz materice (7).

Postoji klinička, histološka i razlika u patogenezi između klasičnog tipa (Tip 1) i estrogen nezavisnog (Tip 2) karcinoma endometrijuma (34, 35). U estrogen nezavisne ubrajaju se serozni i svetloćelijski adenokarcinom.

Faktori rizika za estrogen zavisne tipove karcinoma

Faktori rizika za estrogen zavisni Tip 1 karcinom endometrijuma prikazani su na Tabeli br. 7

Tabela br.7. Riziko - faktori za klasični, estrogen zavisni – Tip 1, karcinom endometrijuma

Riziko - faktor	Relativni rizik
Kontinentalno poreklo : Evropa, SAD	3 - 18
Viša starosna dob	2 - 3
Viši socioekonomski status	2
Gojaznost	5
Nuliparitet / infertilitet, anovulacioni ciklusi	2 - 3
Kasna menopauza (posle 52. godine)	2 - 3
Tumori jajnika koji proizvode estrogene	5
Supstitucija estrogenima bez dodavanja gestagena	6 - 9
Uzimanje Tamoxifena kod karcinoma dojke	1 - 3

Hormonski nezavisni karcinom endometrijuma (Tip 2) češće se javlja kod mlađih, mršavih žena koje nemaju riziko-faktore karakteristične za klasični karcinom endometrijuma (Tip 1).

Prognostički faktori

Najvažniji prognostički faktori na kojima se zasniva određivanje stadijuma su dubina invazije tumorau miometrijum, zahvaćenost limfnih čvorova i proširenost oboljenja na andeksa i druge organe (36,37,38).

Dijagnostika

Zlatni standard koji važi za postavljanje dijagnoze karcinoma endometrijuma je primena frakcionirane kiretaže i histeroskopskog pregleda materične duplje. Rendgen snimkom pluća isključuju se metastaze u plućima i prisustvo pleuralnog izliva. Kompjuterizovanom tomografijom (CT) ili magnetnom rezonancom (MR) mogu da se isključe ili potvrde metastaze u jetri, uvećani retroperitonealni limfni čvorovi, procena stanja adneksa i omentuma. U ekonomski razvijenim zemljama kod sumnje na prisustvo karcinoma endometrijuma obavezno se vrši CT ili MR pregled male karlice i abdomena ili ultrazvučni pregled organa gornjeg abdomena u cilju detekcije metastaza u parenhimatoznim organima. Ako postoji sumnja na infiltraciju mokraćne bešike ili rektuma potrebno je uraditi cistoskopiju i rektosigmoidoskopiju. Povišene vrednosti tumor markera CA-125 u krvi mogu ukazati na postojanje udaljenih metastaza, ali je njegoa osetljivost u ovim slučajevima niska (7) .

Širenje tumora

Karcinom endometrijuma može da se širi limfnim putem i *per continuitatem* na okolne organe. Najčešće metastazira u karlične i u gornje paraaortalne limfne čvorove duž krvnih sudova jajnika. Metastaziranje u paraaortalne limfne čvorove bez metastaza u limfnim čvorovima karlice je retko. Drugo po redu mesto pojave metastaza je u predelu jajnika i jajovoda (oko 6 % svih karcinoma), pri čemu se većina dijagnostikuje samo mikroskopskim pregledom. Peritonealni tumorski implantati u karlici javljaju se u oko 2 % a u gornjim regijama trbušne duplje u oko 3 % slučajeva, pri čemu je najčešće mesto metastaziranja omentum. Organ na kome se najčešće pojavljuju udaljene metastaze su pluća (39,40).

Shema br. 1. Limfogeno širenje karcinoma endometrijuma

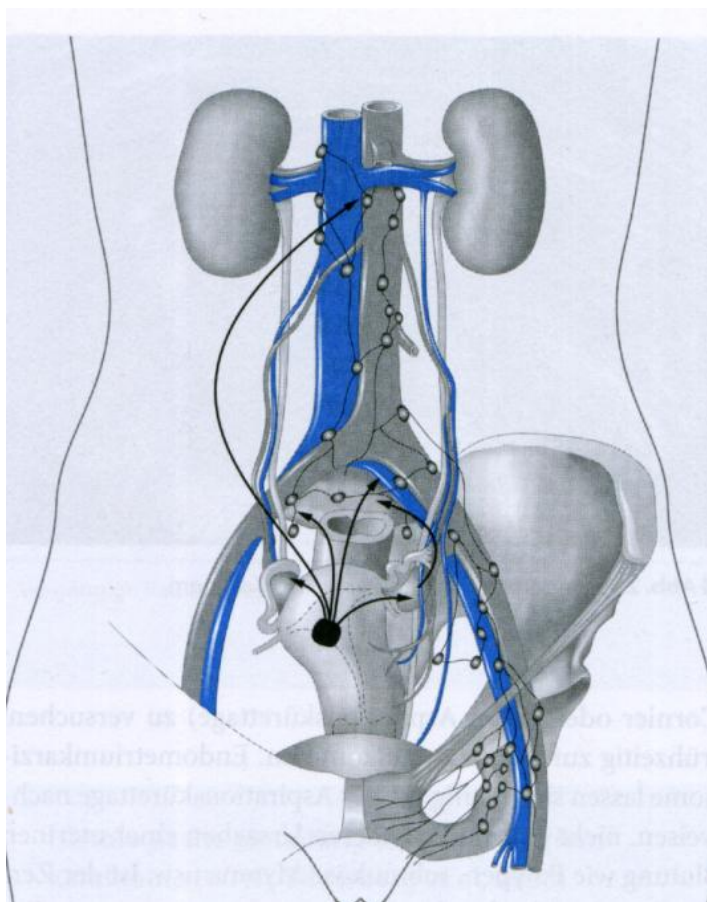


Tabela br.8. Metastaziranje u limfne čvorove u odnosu na invaziju miometrijuma i stepen diferentovanosti tumora (*Cresman i sar.*, FIGO statistic n = 2609)

Invazija miometrijuma	Gradus	Karlični limfni čvorovi (%)	Paraaortalni limfni čvorovi (%)
Bez invazije	G 1	0,4	0
	G 2	0,5	0,5
	G 3	3	2
Manje od polovine	G 1	1,2	0,2
	G 2	3	0,8
	G 3	5,5	2,4
Više od polovine	G 1	15,4	3,5
	G 2	15,7	6
	G 3	23,8	10,2

Klasifikacija stadijuma bolesti (FIGO)

Tabela br. 9. FIGO klasifikacija karcinoma endometrijuma kao i ukupno petogodišnje preživljavanje (13, 41, 42)

FIGO Stadijum		Petogodišnje preživljavanje (%)
I	Tumor ograničen na telo materice	
I A	Tumor ograničen na endometrijum	89
I B	Infiltracija unutrašnje polovine miometrijuma	90
I C	Infiltracija spoljašnje polovine miometrijuma	81
II	Tumor proširen na grlic materice	
II A	Zahvaćene samo cervikalne žlezde	80
II B	Invazija cervikalne strome	72
III		
III A	Širenje tumora na serozu materice, adneksa ili pozitivna citologija abdomena	63
III B	Zahvaćena vagina metastatski ili <i>per continuitatem</i>	39
III C	Tumor metastazirao u pelvične ili paraaortalne limfne čvorove	51
IV		
IV A	Zahvaćena bešika ili sluzokoža debelog creva	20
IV B	Udaljene metastaze uključujući abdominalne ili ingvinalne limfne čvorove	17

1.1.2.5. Maligni tumori jajnika

Učestalost novih slučajeva karcinoma jajnika u Evropi, u zavisnosti od geografske regije, kreće se između 12-17 obolelih na 100.000 stanovnika. Na svetskom nivou incidenca karcinoma jajnika iznosi 4% svih malignih tumora ženske populacije i ona je 2 puta veća u ekonomski razvijenim zemljama. Karcinom jajnika je prvi na listi mortaliteta od malignih tumora ženskog genitalnog sistema i četvrti po redu uzročnik smrtnosti među malignim tumorima kod žena. Karcinom jajnika je bolest starije dobi i u preko 80% slučajeva dijagnostikuje se posle pedesete godine života i u periodu postmenopauze. Važno je napomenuti da se definitivna dijagnoza malignog tumora jajnika postavlja uvek na osnovu histopatološkog pregleda uzoraka tumorskog tkiva. Iako se o karcinomu jajnika govori kao o zasebnom oboljenju, on obuvata grupu histološki različitih vrsta tumora: epitelijalne, germinativnoćelijske, gonadalne tumore strome i metastatske tumore. Epitelijalni tumori su najučestaliji i sačinjavaju oko 90% svih karcinoma jajnika. Oni su podeljeni u nekoliko različitih histoloških podgrupa: serozni, mucinozni, endometrioidni, svetloćelijski, nediferentovani, pločastoslojeviti i prelaznog tipa. Faktori rizika za nastanak epitelnih karcinoma jajnika povezani su s reprodukcijom i genetikom. Žene koje nisu rađale imaju dvostruko veći rizik u pogledu obolevanja, a visok rizik postoji i kod žena niskog pariteta. Dugotrajna izloženost azbestu i talku povećava rizik od obolevanja. Prva trudnoća u adolescentnom dobu, rana menopauza i upotreba oralnih kontraceptiva smanjuju rizik (43, 44).

Patohistološka klasifikacija

Na Tabeli br. 10. prikazana je histološka klasifikacija epitelnih tumora jajnika (tumora porekla pokrovnog epitela i strome jajnika) prema preporukama SZO (45).

Tabela br. 10 Klasifikacija epitelnih tumora jajnika

Histološke grupe	Histološki podtipovi
Serozni tumori	<ul style="list-style-type: none"> • Maligni: adenokarcinom, površinski papilarni adenokarcinom i adenokarcinofibrom (maligni adenofibrom) • Granično maligni (<i>borderline</i>): papilarni cistični tumor, površinski papilarni tumor, adenofibrom i cistadenofibrom • Benigni: cistadenom, papilarni cistadenom, površni papilom, adenofibrom i cistadenofibrom
Mucinozni tumori	<ul style="list-style-type: none"> • Maligni: adenokarcinom, adenokarcinofibrom (maligni adenofibrom) i mucinozni cistični tumor sa pseudomiksomom peritoneuma (<i>pseudomyxoma peritonei</i>) • Granično maligni (<i>borderline</i>): intestinalni tip i endocervikalni tip • Benigni: cistadenom, adenofibrom i cistadenofibrom
Endometrioidni tumori	<ul style="list-style-type: none"> • Maligni: adenokarcinom, adenokarcinofibrom (maligni adenofibrom), maligni Müllerov mešoviti tumor (karcinosarkom), adenosarkom, endometrioidni stromalni sarkom niskog stepena maligniteta i nediferentovani sarkom jajnika • Granično maligni (<i>borderline</i>): cistični tumor, adenofibrom i cistadenofibrom • Benigni: cistadenom, adenofibrom i cistadenofibrom
Svetloćelijski (<i>Clear cell</i>) tumori	<ul style="list-style-type: none"> • Maligni: adenokarcinom i adenokarcinofibrom (maligni adenofibrom) • Granično maligni (<i>borderline</i>): cistični tumor, adenofibrom i cistadenofibrom • Benigni: cistadenom, adenofibrom i cistadenofibrom
Tranziciocelularni tumori	<ul style="list-style-type: none"> • Maligni: tranziciocelularni karcinom (ne-Brenerov tip karcinoma) i maligni Brenerov tumor • Granično maligni (<i>borderline</i>): granični Brenerov tumor (proliferativna varijanta) • Benigni: Brenerov tumor (metaplastična varijanta) <ul style="list-style-type: none"> • Maligni: planocelularni karcinom • Benigni: epidermoidna cista • Maligni <ul style="list-style-type: none"> • Granični (<i>borderline</i>)

Planocelularni tumori	• Benigni
Mešoviti epitelni tumori (navesti komponente)	• Maligni: nediferentovani karcinom i adenokarcinom
Nediferentovani i neklasifikovani tumori	

Putevi širenja

Epitelijalni rak jajnika je intraabdominalna bolest koja se širi po seroznim opnama (peritoneumu) i organima trbušne duplje. Mogući putevi širenja malignih ćelija na drugi jajnik uključuju transperitonealni put, migraciju ćelija preko jajovoda i materične duplje i širenje limfnim putem preko anastomoza između limfnih sudova jajnika i materice. Peritoneum i omentum (trbušna maramica), organi u maloj karlici (tanko i debelo crevo) i trbušnoj duplji (jetra, slezina) predstavljaju najčešća mesta rasejavanja malignih ćelija. Limfogeno širenje sreće se u grupi ilijakalnih, hipogastričnih, obturatornih i paraaortalnih limfnih čvorova. Metastaze u paraaortalnim limfnim čvorovima sreću se u oko 70 % obolelih u uznapredovalim stadijumima (FIGO III i IV) bolesti. Metastaze su retke u medijastinalnim, supraklavikularnim i pazušnim limfnim čvorovima dok su hematogene metastaze najčešće u predelu pluća i jetre (46,47).

Simptomi i klinička slika

U početnim stadijumima epitelijalni karcinomi jajnika ne uzrokuju karakteristične simptome i znake. Nespecifični simptomi manifestuju se u vidu mučnine i gubitka apetita, nemogućnosti konzumiranja uobičajenih količina hrane, osećaja nadutosti, nejasno lokalizovanih i neodređenih bolova u trbuhu, neurednih menstrualnih krvarenja i dr. Uporedo sa napredovanjem i širenjem bolesti simptomi se pogoršavaju. Javlja se osećaj napetosti u trbuhu, pojava ascitesa a mogu se javiti i tegobe od strane respiratornog trakta usled povišenog intraabdominalnog pritiska ili transudacije ascitne tečnosti u pleuralnu šupljinu (47).

Dijagnoza

Dijagnostički postupci korišćeni za postavljanje dijagnoze karcinoma jajnika prikazani su u Tabeli 11 (47, 48,49,50).

Tabela 11. Dijagnostički postupci koji se sprovode kod epitelijalnih karcinoma jajnika

Minimum dijagnostičkih postupaka
<ul style="list-style-type: none">• Opšti klinički pregled• Kompletan ginekološki i rektovaginalni pregled• Ultrazvučni pregled (endovaginalnom i/ili abdominalnom sondom)• Ultrazvučni pregled organa gornjeg abdomena• RTG snimak grudnog koša u 2 pravca• Određivanje koncentracije tumor markera CA 125 iz krvi
Dopunski postupci
<ul style="list-style-type: none">• <i>Doppler</i> sonografski pregled jajnika• CT ili MR pregled karlice i abdomena• Rektosigmoidoskopija , kolonoskopija ili irigografija• Dopunski tumor markeri iz krvi : CA 19,9, i dr.• Dopunski pregledi (CT / MR grudnog koša, cistoskopija i dr.)

FIGO klasifikacija karcinoma jajnika

Određivanje stadijuma karcinoma jajnika vrši se primenom FIGO sistema klasifikacije koji je zasnovan na nalazima dobijenim u toku hirurške eksploracije I prethodno sprovedenim imidžing metodama (Tabela 12) (51).

Prognostički faktori

Dva najznačajnija faktora u prognozi toka i ishoda bolesti su proširenost bolesti (FIGO stadijum) u trenutku postavljanja dijagnoze i volumen zaostalog (rezidualnog) tumora posle hirurškog lečenja. Faktori visokog rizika za nastanak recidiva obuhvataju : loše diferentovane (G 3) tumore, ekscencije na površini jajnika ili rupturu tumorske kapsule, pozitivan nalaz peritonealne citologije i širenje tumora izvan jajnika na okolne organe i peritoneum (47, 52).

Tabela 12. FIGO klasifikacija karcinoma jajnika

FIGO

Primarni tumor nije moguće proceniti

0

Nema dokaza o primarnom tumoru

I

Tumor ograničen na jajnike

I A Tumor ograničen na jedan jajnik, intaktna kapsula

Tumor ograničen na oba jajnika, intaktna kapsula

I B Bez tumora na površini jajnika
Nema malignih ćelija u ascitu ili peritonealnom ispirku

I C Tumor ograničen na jedan ili oba jajnika udružen sa rupturom kapsule, sa tumorom koji je prisutan na površini jajnika ili pozitivnim citološkim nalazom u ascitu ili peritonealnom ispirku

II

Tumor lokalizovan na jednom ili oba jajnika uz širenje na karlicu

II A Širenje tumora i/ili metastaze u materici i/ili jajovodima
Nema malignih ćelija u ascitu ili peritonealnom ispirku

II B Širenje tumora na druge karlične organe
Nema malignih ćelija u ascitu ili peritonealnom ispirku

II C II A /B sa prisutnim malignim ćelijama u ascitu ili peritonealnom ispirku

III

Tumor je zahvatio jedan ili oba jajnika sa mikroskopski potvrđenim peritonealnim metastazama izvan male karlice i/ili metastazama u regionalnim limfnim čvorovima

III A Mikroskopske peritonealne metastaze izvan karlice

III B Makroskopske peritonealne metastaze izvan karlice (2 cm ili manje u najvećem prečniku)

III C Peritonealne metastaze izvan karlice (veće od 2 cm u najvećem prečniku) i/ili sa metastazama u regionalnim limfnim čvorovima

IV

Udaljena metastaze izvan peritonealne šupljine

1.2. LIMFNI SISTEM MALE KARLICE ŽENE

1.2.1. Anatomija limfnog sistema male karlice žene

Limfni sistem sastoji se od:

- limfnih sudova - limfni kapilari, sabirni limfni sudovi, aferentni i eferentni limfni sudovi i dva limfna voda (*ductus thoracicus* i *ductus lymphaticus dexter*),
- limfnih čvorova i
- limfnih organa.

1.2.1.1. Funkcija limfnog sistema

Limfni sistem ima više važnih funkcija:

- Transportuje telesne tečnosti, makromolekule plazme i ekstravazirane ćelije iz krvnih sudova u cirkulaciju i tako sprečava njihovo nakupljanje u tkivima.
- Uloga u apsorpciji lipida u crevima.
- Važan su deo imunog sistema koji transportuje leukocite i antigene sa različitih perifernih lokacija u limfne organe .

1.2.1.2. Limfni sudovi

Limfna cirkulacija počinje sa slepo zatvorenim limfnim kapilarima građenim od jednog sloja endotelne ćelije bez bazalne membrane. Endotelne ćelije se međusobno preklapaju gradeći valvule. Sistem valvula sprečava povratni tok apsorbovane tečnosti u intersticijalni prostor. Limfni kapilari imaju brojne anastomoze i čine finu mrežu u svim tkivima sem centralnog nervnog sistema. Oko limfnih kapilara nalaze se vezivna vlakna okružena matriksom i tkivima. Vezivna vlakna drže kapilare otvorenim i povećavaju propustljivost kada raste intersticijalni pritisak.

Limfni kapilari dreniraju se u kontraktilne sabirne limfne sudove koji imaju semilunarne valvule. Za razliku od limfnih kapilara, svi limfni vodovi imaju glatke mišićne ćelije i pericite. Međusobnim spajanjem sabirnih sudova nastaju aferentni limfni sudovi koji dovode limfu u limfne čvorove. Nakon filtracije u limfnim čvorovima, eferentni limfni sudovi dreniraju limfu direktno u jedan od limfnih vodova (*ductus lymphaticus dexter* i *ductus thoracicus*) ili

predstavljaju aferentni limfni sud za sledeći limfni čvor. Oba limfna voda ulivaju se u sistemsku vensku cirkulaciju putem potključnih vena (*vv. subclaviae*)

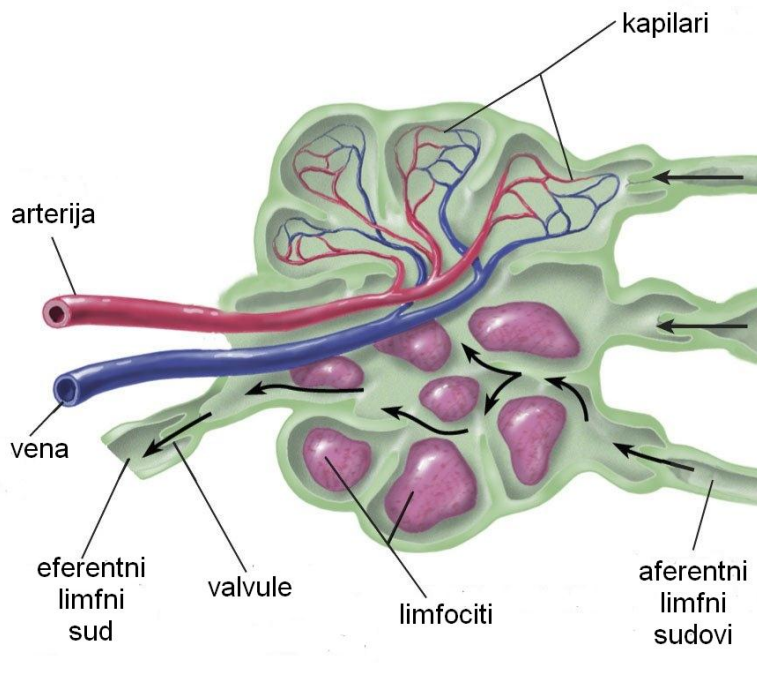
Funkcionalna jedinica limfnih sudova je *limfangion* koja čini segment između dve valvule., Zavisno od odnosa dužine i prečnika, budući da je kontraktilna, može da deluje kao komora za propuštanje limfe ili otporni sud koji zadržava limfu u određenom segmentu.

1.2.1.3. *Limfni čvorovi*

Limfni čvorovi su limfni organi čiji izgled nalikuje zrnju pasulja. Normalna veličina limfnih čvorova je od 2-10 mm. Čvorovi su međusobno povezani limfnim sudovima. Na konveksnoj strani limfnog čvora ulazi nekoliko aferentnih limfnih sudova, dok na konkavnoj strani ili *hilusu* izlaze jedan eferentni limfni sud, arterijski i venski krvni sudovi (*Slika 2.*).

Limfni čvorovi su obavijeni fibroznom kapsulom, od koje se centripetalno pruža nekoliko fibroznih trabekula. Spoljašnji deo limfnog čvora čini *korteks*, sem u predelu *hilusa* gde *medula* dolazi u direktan kontakt sa unutrašnjom površinom kapsule .

Korteks limfnog čvora je izgrađen od fine mreže koju čine retikularna fibrozna vlakna i elastin. U ovoj mreži razvijaju se brojni folikuli sastavljeni pretežno od B limfocita, dok je sama mreža površina za adheziju dendritičnih ćelija, makrofaga i limfocita. Broj i sastav folikula su promenjivi u zavisnosti od prisustva antigena. U dubljem sloju *korteksa* nalazi se gušća retikularna mreža u kojoj su smešteni T limfociti i dendritične ćelije. Ova zona je poznata pod nazivom *parakorteks*.



Slika 2. Šematski prikaz građe limfnog čvora

Medula limfnog čvora sadrži dve strukture: medularne sinuse i medularne trake limfatičkog tkiva koje sadrži plazma ćelije, B limfocite i makrofage.

Limfni sinusi predstavljaju mrežu kanala u limfnom čvoru obloženu endotelnim ćelijama i retikularnim fibroblastima, koja omogućava nesmetan protok limfe. Subkapsularni ili marginalni sinus predstavlja šupljinu smeštenu neposredno ispod fibrozne kapsule, obloženu endotelom koji je u kontinuitetu sa endotelom aferentnih limfnih sudova iz kojih limfa ulazi u limfni čvor. *Sinus* se nastavlja duž trabekula (*paratrabekularni sinus*) i u *korteks* (*kortikalni sinus*). *Kortikalni sinusi* dreniraju se u *medularni sinus* iz koga limfa odlazi eferentnim limfnim sudovima.

U području *hilusa* limfnog čvora ulazi arterijski krvni sud koji se grana u limfnom čvoru sve do kapilara u spoljašnjem korteksu. Limfociti iz cirkulacije ulaze u tkivo limfnog čvora u području specijalizovanih postkapilarnih venula u predelu *parakorteksa*. Krv napušta limfni čvor putem vena koje izlaze iz *hilusa*.

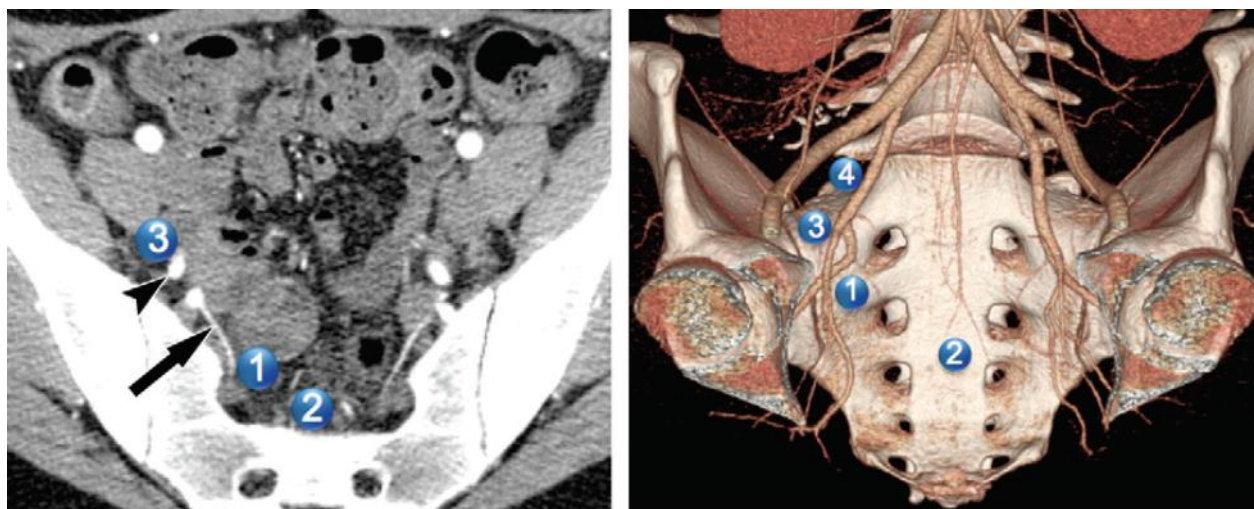
1.2.2. Anatomske grupe limfnih čvorova male karlice

U karlici nalazimo brojne limfne čvorove, koje možemo podeliti u grupu koja se nalazi u zidu karlice (*parijetalne limfne čvorove*) i grupu koja pripada pojedinim organima (*visceralne limfne čvorove*).

Parijetalni limfni čvorovi su krupni i grupišu se duž velikih krvnih sudova karlice. Pored toga što predstavljaju nastavak limfne drenaže donjih ekstremiteta, dreniraju visceralne organe karlice i nastavljaju se proksimalno u retroperitonealne limfne čvorove.

Spoljašnja ilijačna grupa čvorova (*nodi lymphatici iliaci externi*) sastoji se od tri lanca: spoljašnjeg, središnjeg i unutrašnjeg. Spoljašnji lanac obuhvata čvorove koji su smešteni duž lateralnog aspekta spoljašnje ilijačne arterije (*a. iliaca externa*). Središnji lanac se nalazi između spoljašnje ilijačne arterije i vene (*v. iliaca externa*). Spoljašnji i središnji lanac predstavljaju nastavak dubokih ingvinalnih čvorova i počinju od ušća dubokih epigastričnih vena (*vv. epigastricae inferior profundae*) i cirkumfleksne ilijačne vene (*vv. iliaca circumflexae*). Unutrašnji lanac sadrži limfne čvorove smeštene medijalno i pozadi spoljašnje ilijačne vene. Čvorovi unutrašnjeg lanca poznati su kao opturatorni limfni čvorovi.

Unutrašnja ilijačna grupa čvorova (*nodi lymphatici iliaci interni*) poznata je i kao hipogastrična grupa čvorova. Obuhvata nekoliko lanaca koji prate visceralne grane unutrašnje ilijačne arterije. Među čvorovima ove grupe su *juncioni* čvorovi koji su smešteni na spoju unutrašnje i spoljašnje grupe limfnih čvorova i značajni su za različite puteve limfne diseminacije (Slika 3).



a.

b.

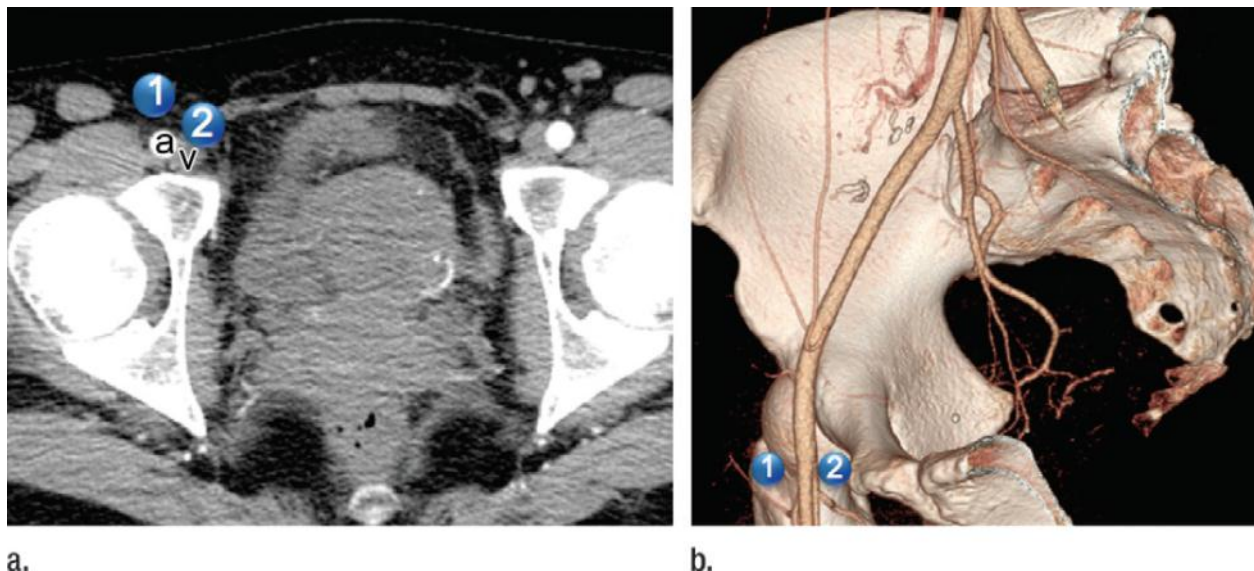
Slika 3. Unutrašnji ilijačni čvorovi. (a) Aksijalni postkontrastni CT presek i (b) volume-rendered rekonstrukcija prikazuje lokalizaciju podgrupa unutrašnjih ilijačnih limfnih čvorova:

1 = lateralni sakralni, uz lateralnu sakralnu arteriju (strelica); 2 = presakralni; 3 = prednji, koji se nalaze ispred anteriornog aspekta unutrašnje ilijačne arterije (vrh strelice); 4 = hipogastrični.

Grupa zajedničkih ilijačnih limfnih čvorova (*nodi lymphatici iliaci communes*) sastoji se od 3 lanca limfnih čvorova: spoljašnjeg, središnjeg i unutrašnjeg. Spoljašnji lanac predstavlja produžetak spoljašnjeg lanca spoljašnjih ilijačnih limfnih čvorova i nalazi se lateralno od zajedničke ilijačne arterije. Unutrašnji lanac zauzima trouglasto područje od račve aorte do račve zajedničke ilijačne arterije. Ovaj lanac uključuje i limfne čvorove na promontorijumu krsne kosti. Limfni čvorovi središnjeg lanca smešteni su u lumbosakralnoj jami (područje ograničeno posteromedijalno telima donjih lumbalnih ili gonjih sakralnih pršljenova, anterolateralno *m. psoasom* i anteromedijalno zajedničkim ilijačnim sudovima) između zajedničkih ilijačnih arterija i zajedničkih ilijačnih vena.

Grupa ingvinalnih limfnih čvorova (*nodi lymphatici inguinales*) lokalizovani su ispod nivoa ingvinalnog ligamenta i spoljašnje ilijačne grupe čvorova. Dele se na površinske i duboke ingvinalne limfne čvorove. Površinska grupa smeštena je ispred ingvinalnog ligamenta, površinskih femoralnih krvnih sudova i vene safene. Duboki ingvinalni limfni čvorovi nalaze se unutar femoralne fascije i obično su medijalno od zajedničke femoralne vene (Slika 4).

Visceralni limfni čvorovi su sitni i smešteni su uz zidove karličnih organa: *nodi lymphatici vesicales, parauterini, anorectales, rectales*.



Slika 4. Ingvinalni limfni čvorovi. (a) Aksijalni postkontrastni CT presek i (b) volume-rendered rekonstrukcija prikazuje lokalizaciju podgrupa ingvinalnih limfnih čvorova: 1 = površni, 2 = duboki. Prikazan je odnos sa zajedničkom ilijačnom arterijom (a) i venom (v).

1.2.3. *Limfogeno širenje malignih tumora ženskih polnih organa*

Prisustvo metastaza u limfnim čvorovima ima značajan uticaj na celokupno određivanje stadijuma tumora, uključujući i tumore male karlice, kao i na lečenje i prognozu kod ovih pacijenata. U zavisnosti od anatomske lokalizacije i porekla tumora, širenja limfogenih metastaza, postoje značajne varijacije stadijuma različitih tumora. Prilikom evaluacije limfogenih metastaza radiološkim studijama preseka, važno je znati potencijalne lokalizacije metastaziranja, verovatnoću metastaziranja u određenu grupu limfnih čvorova u zavisnosti od primarnog tumora, i kako limfogene metastaze utiču na određivanja stadijuma i lečenje bolesti. Da bi se bolje razumeo koncept metastaziranja u limfne čvorove bilo kog tumora, potrebno je razmotriti mehanizam tumorske diseminacije putem limfnog sistema. Limfni sistem predstavlja složenu mrežu koja funkcioniše sakupljajući ekstravaziranu tečnost, makromolekule i ćelije imunog sistema, i potom ih vraća u cirkulaciju (53). Ova drenažna mreža obložena je endotelijalnim ćelijama, a unutar nje se nalaze brojni limfni čvorovi. Mreža počinje u tkivima kao serija slepo zatvorenih kapilara koji se dreniraju u kolektorne sudove, koji vraćaju limfu u sistemsku cirkulaciju krvi preko duktus toracikusa. Ovaj sistem limne drenaže važan je za imunomedijaciju

jer usmereva limfocite i antigen-prezentujuće ćelije ka limfnim čvorovima. Međutim, ovaj sistem funkcioniše istovremeno i kao važan put tumorske diseminacije.

Određene jedinstvene karakteristike limfnog sistema povećavaju njegovu ulogu u tumorskoj diseminaciji. Limfatici su optimalno osposobljeni za ulazak i transport ćelija, što olakšava kretanje leukocita. Ova osobina takođe olakšava ulazak tumorskih ćelija u limfnu cirkulaciju, za šta postoje najmanje četiri potencijalna razloga. Limfni sudovi imaju veći kalibar u odnosu na male kapilare. Fizički ulazak tumorskih ćelija u limfatike je lakše nego u kapilare jer limfatici nemaju bazalnu membranu i imaju manje interćelijskih junksija (54). Smatra se da se tumorske ćelije “*ispiraju*” u limfatike sa intersticijalnom tečnošću i proteinima (54). Brzina protoka u limfaticima je sporija u odnosu na protok u kapilarima sistemske cirkulacije. Po svom sastavu, limfa je slična intersticijalnoj tečnosti, što povećava vijabilnost ćelija. Stoga su tumorske ćelije izložene manjim silama i nižoj serumskoj toksičnosti u limfnoj nego u hematogenoj cirkulaciji (55). Važan proces u olakšavanju tumorskog metastaziranja u limfne čvorove može biti rast lokalne limfne mreže koja dovodi do velike limfne gustine. Postoji veliki broj limfgangitičnih faktora rasta, čija prekomerna ekspresija može imati važnu ulogu u razvoju pogodnog miljea za migraciju tumorskih ćelija u limfni sistem (53). Od naročitog značaja su glikoproteini- vaskularni endotelijalni faktori rasta (vascular endothelial growth factor (VEGF) koji imaju ulogu u limfatičnoj i vaskularnoj proliferaciji. Oni obuhvataju podtipove A, B, C i D, kao i VEGF receptore. Na primer, prekomerna ekspresija VEGF –C kod kolorektalnog karcinoma značajno korelira sa limfatičnom invazijom, gustinom limfne meže i metastazama u limfnim čvorovima (56,57). Slično tome, kod karcinoma grlića materice, ekspresija VEGF-C je povećana na invazivnoj ivici tumora (u poređenju sa ekspresijom u centru) i korelira sa velikom peritumorskom gustinom krvnih sudova, limfatičnom invazijom i limfnim metastazama (58). Napredak u razumevanju osnove limfogenog metastaziranja predstavljao bi važan supstrat za određivanje metastatskog potencijala i lečenje tumora male karlice, i imao bi važnu ulogu u budućem pristupu molekularnog imidžinga. N stadijum zavisi od kriterijuma koji su različiti za različite tumore, uključujući veličinu limfnih čvorova, njihov broj, jednostranu nasuprot obostranoj lokalizaciji i lokaciju limfnih metastaza. Prilikom određivanja statusa limfnih metastaza, širenje može biti regionalno i udaljeno (59). Regionalne grupe limfnih čvorova su definisane za svaki tumor (Tabela 13.)

Tabela 13 .Regionalni limfni čvorovi tumora male karlice žene

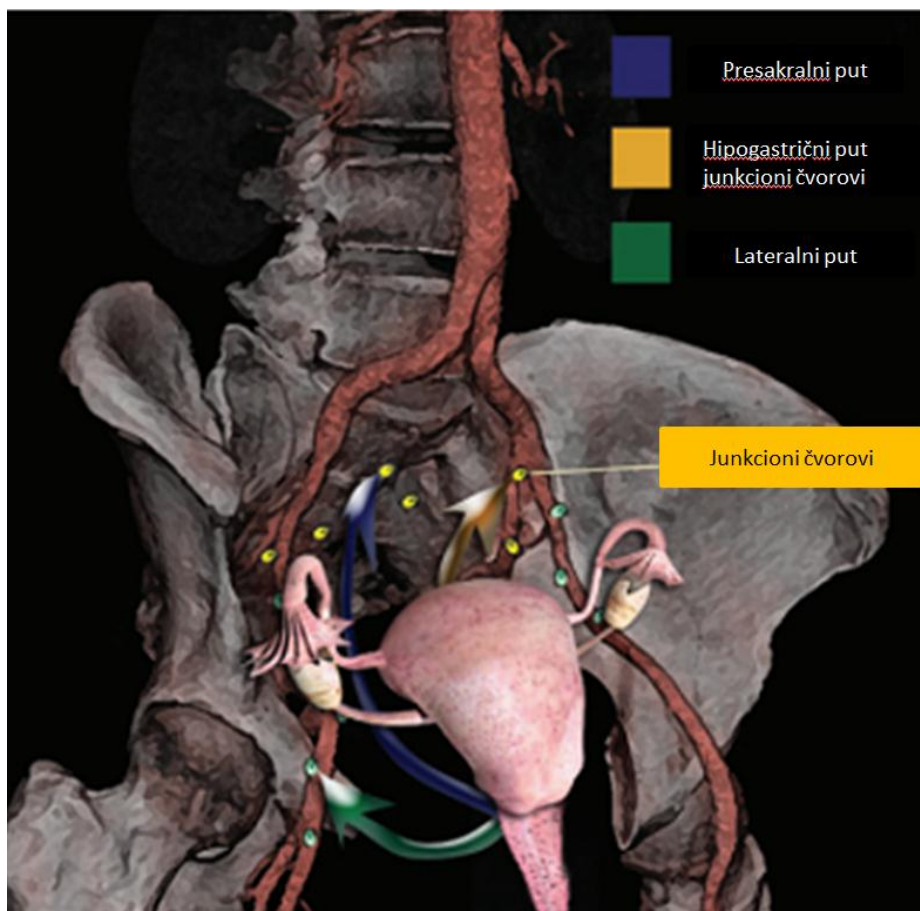
Čvorovi	Cerviks	Endometrijum	Jajnik	Vagina	Vulva
Perivisceralni	Regionalni	Regionalni	Regionalni	Regionalni	Regionalni
Ingvinalni	Neregionalni	Neregionalni	Neregionalni	Regionalni	Regionalni
Unutrašnji ilijačni	Regionalni	Regionalni	Regionalni	Regionalni	Neregionalni
Spoljašnji ilijačni	Regionalni	Regionalni	Regionalni	Regionalni	Neregionalni
Zajednički ilijačni	Regionalni	Regionalni	Regionalni	Neregionalni	Neregionalni
Paraaortalni	Neregionalni	Regionalni	Regionalni	Neregionalni	Neregionalni

Regionalne grupe limfnih čvorova opisuju se kao N stadijum, dok se metastaze u neregionalnim limfnim čvorovima smatraju udaljenim metastazama.

Limfogeno diseminacija malignih tumora ženskih genitalnih organa fundamentalno zavisi od lokalizacije tumora, ali je značajno složenija u odnosu na maligne tumore uropoetskog i genitalnog sistema organa kod muškaraca, jer može pratiti nekoliko limfogenih puteva umesto samo jednog. Najčešći tipični putevi limfogenog širenja malignih tumora ženskih genitalnih organa su površni ingvinalni, karlični i paraaortalni put.

Površni ingvinalni put je glavni put širenja perinealnih tumora, uključujući tumore vulve i donje trećine vagine. Limfni čvor na safenofemoralnom ušću, koji pripada grupi površnih ingvinalnih limfnih čvorova, je prvi, odnosno sentinelni limfni čvor ovog puta metastaziranja. Od njega se metastatske ćelije dalje šire ka dubokim ingvinalnim spoljašnjim ilijačnim limfnim čvorovima (53).

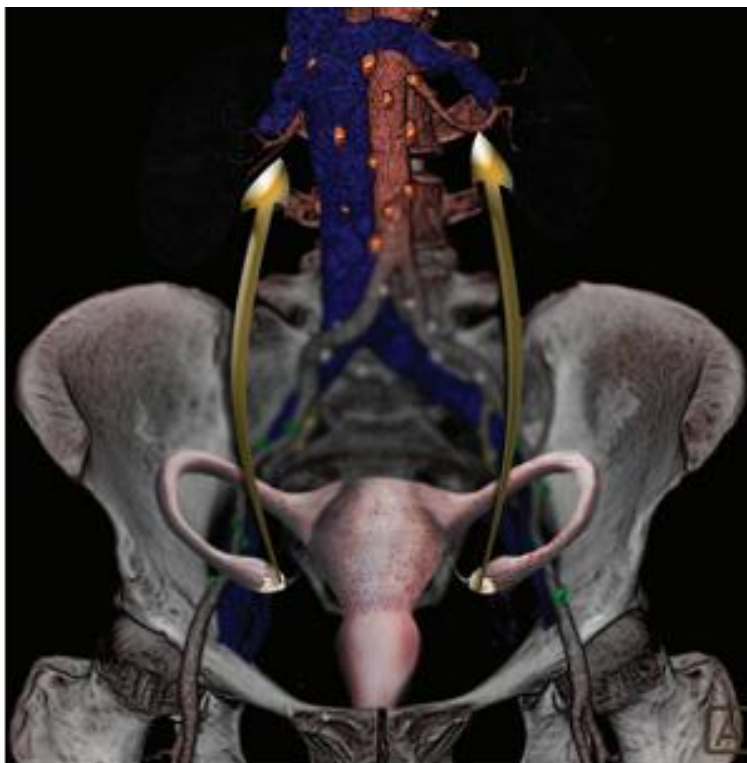
Limfno širenje primarnih tumora porekla karličnih organa primarno se odvija preko prednjeg karličnog, lateralnog karličnog, hipogastričnog i presakralnog puta; za diseminaciju malignih tumora ženskih genitalnih organa, od značaja su samo poslednja tri (Slika 5).



Slika 5. Karlični limfni putevi

Lateralni karlični put drenira limfu iz karličnih organa u medijalni lanac spoljašnje ilijačne grupe limfnih čvorova. Karcinomi cerviksa, endometrijuma, jajnika i gornje dve trećine vagine obično se šire ovim lancem limfnih čvorova. Hipogastrični put drenira limfu iz većine karličnih organa duž visceralnih grana hipogastričnih krvnih sudova do juncionih limfnih čvorova (lokalizovanih na ušću unutrašnjih i spoljašnjih ilijačnih krvnih sudova). Tumori endometrijuma, cerviksa i gornje dve trećine vagine mogu se širiti ovim putem. Presakralni put podrazumeva limfni pleksus ispred sakruma i kokcigealne kosti. Tumori donjih karličnih organa, kao što je cerviks, mogu se posteriorno širiti putem perirektalnih limfnih sudova, duž uterosakralnih ligamenata do presakralnog prostora (53).

Paraaortalni putevi su jedan od dva glavna puta širenja malignih tumora jajnika (Slika 6).



Slika 6. Paraaortalni limfni putevi

Limfa se drenira iz jajnika duž dva puta, od kojih jedan prati ovarijalne krvne sudove. U nivou ingvinalnog prstena, limfni sudovi nastavljaju put gore duž gonadalnih krvnih sudova, ispred musculus psoasa. Tako su prvi retorperitonealni limfni čvorovi ovog puta u nivu hilusa bubrega i različiti za različite strane. Sa desne strane, prvi limfni čvorovi su obično laterokavalni i interaortokavalni limfni čvorovi u visini L1-2 pršljenjskih tela. Sa leve strane, obično su prvo zahvaćeni preaortni i paraaortalni limfni čvorovi. Nakon ovih čvorova, metastatske ćelije šire se u retrogradnom pravcu ka aortnoj bifurkaciji. Ovaj put zaobilazi limfne čvorove u maloj karlici. U literaturi su opisani retki slučajevi metastaziranja malignih tumora ženskih genitalnih i uropoetskih organa kod muškaraca duž abdominalnih limfnih puteva, jer je kod ovih tumora zahvaćenost abdominalnih čvorova veoma retka (60). Abdominalni limfni čvorovi mogu biti zahvaćeni kada postoji opstrukcija tipičnih limfnih puteva širenja, koja se može javiti nakon hirurške disekcije ili zračne terapije. Zbog toga je važno imati informacije o prethodno sprovedenoj terapiji, jer ona može dovesti do modifikacije tipičnih puteva diseminacije. Atipični putevi širenja su gonadni, mezenterični i donji frenični put.

Limfogene metastaze karcinoma cerviksa najčešće se javljaju u opturatornim, unutrašnjim ili spoljašnjim ilijačnim limfnim čvorovima. U odsustvu metastaza u ovim čvorovima, višlje lokalizovane metastaze, poput paraaortalnih limfonodusa, su retke (61,62). Karlične nodalne metastaze koreliraju sa T stadijumom primarnog tumora, a paraaortalno zahvatanje se retko javlja ukoliko nema metastaza u karličnim limfnim čvorovima (61). Prisustvo limfogenih metastaza korelira i sa prisustvom invazije parametrijuma primarnim tumorom (63).

Paraaortalni limfni čvorovi se uz karlične smatraju regionalnim za karcinom endometrijuma. Dok metastatsko zahvatanje paraaortalnih limfnih čvorova nije karakteristično za druge karlične tumore (karcinom mokraćne bešike i grlića materice), karcinom endometrijuma može dati izolovane metastaze u paraaortalne limfne čvorove, posebno sa leve strane, bez zahvaćenosti karličnih limfnih čvorova (64). Metastaze u karlične limfne čvorove su daleko češće nego paraaortalna zahvaćenost. Endometrijalni karcinom sa pozitivnim limfnim čvorovima češće se javlja ukoliko je viši stadijum tumora i viši gradus (65).

Karcinomi jajnika često pored metastaza u karlične limfne čvorove daju metastaze i u paraaortalne limfatike (66). Limfogene metastaze su česte, naročito kod viših T stadijuma (III–IV), sa incidencom od 35%–78%. Kod ovarijalnih karcinoma u ranom stadijumu (unilateralan, u kliničkom stadijumu I), takođe se mogu javiti metastaze u karlične i paraaortalne limfne čvorove, koje mogu biti ipsilateralne, kontralateralne ili bilateralne (67, 68).

Regionalna drenaža karcinoma vagine zavisi od anatomskeg nivoa primarnog tumora. Gornje dve trećine vagine primarno se dreniraju u duboke karlične limfne čvorove, uključujući unutrašnji i spoljašnji lanac ilijačnih čvorova i opturatorne čvorove (59). Donja trećina se drenira u ingvinalne i femoralne limfne čvorove. Al-Kurdi i Monaghan ispitali su 99 pacijenata sa primarnim neoplazmama vagine i distribuciju nodalnih metastaza u zavisnosti od anatomskeg nivoa tumora vagine. U toj studiji, tumori gornje trećine vagine metastazirali su u duboke karlične limfne čvorove, dok su tumori donje trećine metastazirali i u duboke karlične, i u ingvinalne limfne čvorove, kako se ponašaju i tumori koji zahvataju čitavu vaginu (69).

Kod pacijenata sa karcinomom vulve, limfogeno širenje se javlja u regionalne ingvinalne i femoralne limfne čvorove, dok se metastaze u duboke karlične limfne čvorove, kao što su unutrašnji ili spoljašnji ilijačni čvorovi smatraju udaljenim metastazama (59).

1.2.4. Sentinealni limfni čvor u ginekološkoj onkologiji

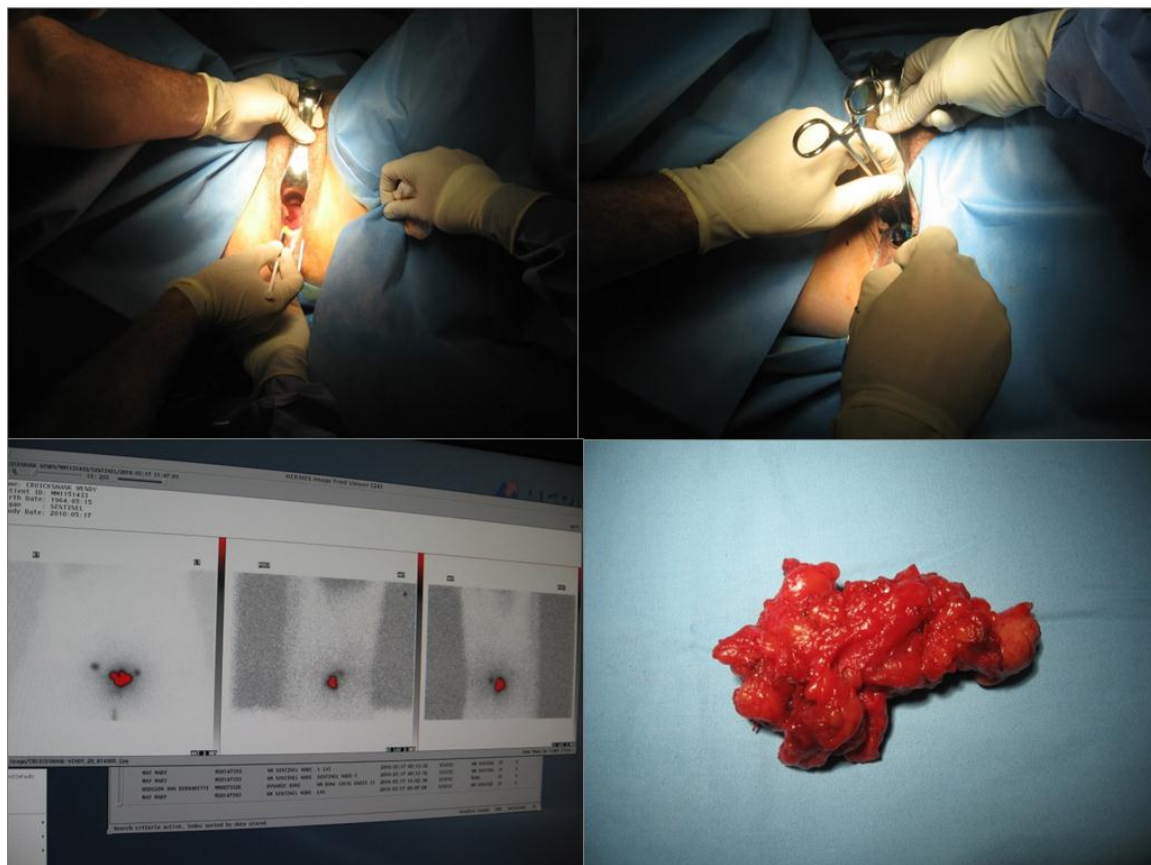
Za većinu solidnih tumora prisustvo metastaza u limfnim čvorovima predstavlja jedan od najznačajnijih prognostičkih faktora, što je uslovalo brojna istraživanja o putevima širenja malignih tumora limfogenim putem. Ova istraživanja inicijalno uvode pojam tzv. limfatičkog mapinga (otkrivanja puteva limfe) koji je omogućio hiruršku tehniku uklanjanja regionalnih limfnih čvorova zajedno sa odstranjenjem primarnog tumora (blok disekcija regionalnih limfnih čvorova). Međutim, komplikovani hirurški postupci povezani su sa mnogobrojnim, kako intra, tako i postoperativnim komplikacijama (70,71,72). Stoga su dalja istraživanja usmerena ka analizi jednog ili više regionalnih limfnih čvorova koji potencijalno prvi primaju metastaze (73), nazvanim limfni čvorovi čuvari ili sentinealni nodusi (engl. sentineal node – SN). Najveći broj autora pod terminom sentinealni nodusi podrazumeva čvorove koji prvi primaju limfu. Međutim, definicija prema kojoj sentinealni nodusi obuhvataju sve limfne čvorove koji direktno primaju limfu iz primarnog malignog tumora je u većoj meri u skladu sa kliničkom praksom jer se prosečan broj uklonjenih sentinealnih limfnih čvorova kreće između 2,1 i 2,7 (74).

U cilju uzimanja adekvatnog uzorka za analizu neophodno je precizno lokalizovati sentinealni limfni čvor. U ove svrhe koriste se različite metode: prebojavajuće, radioobeležavajuće ili kombinovane metode koje imaju veću preciznost i najveću praktičnu primenu. Kao radioaktivni obeleživač koriste se materije sa relativno velikim molekulima (preko 50 nm), obeležene sa ^{99m}Tc (sulfur-koloid, antimon-sulfid ili humani albumin). Veliki broj autora preporučuje i preoperativno sprovođenje scintigrafije sa ciljem da se dobije uvid u stanje limfotoka (tzv. mapping) što predstavlja pomoćni faktor u lokalizaciji sentinealnog limfnog čvora ako nije dostupna gama kamera.

Patohistološki nalaz odlučuje da li je potrebno raditi disekciju ostalih limfnih čvorova i zbog toga je neophodna "Ex tempore" histološka analiza brzo smrznutog preparata. Opis patohistološkog nalaza, pored podataka o prisustvu metastaza u sentinealnom limfnom čvoru, treba da sadrži informacije o eventualnom prisustvu tumorskih ćelija u limfotoku oko tumora, odnosno o ekстранodalnoj propagaciji. Ukoliko se čitav postupak u potpunosti pravilno sprovede, uključujući i apsolutnu tačnost patohistološke analize, osetljivost metode iznosi 92 -100 % a specifičnost 85 - 97 %.

1.2.4.1. *Sentinealni limfni čvorovi kod karcinoma vulve i grlića materice*

Anatomija limfotoka grlića materice je kompleksna s obzirom na to da je on centralno postavljen u karlici i da se limfa drenira u obe strane. Prema podacima iz literature, obostrana identifikacija sentinealnih limfnih čvorova kreće se između 24 i 83 % (75) . Većina autora smatra da je potrebno identifikovati sentinealni limfni čvor na svakoj strani. Iako lokalizacija sentinealnih limfnih čvorova kod karcinoma grlića materice nije konstantna, oni se najčešće nalaze u grupi spoljašnjih ilijačnih (46,6 %), obturatornih (34,6 %) ili parametralnih (10,6 %) limfatika (75). Problem može predstavljati otkrivanje sentinealnih čvorova u parametriju jer oni mogu biti mali, a aferentni limfni kanali kratki da bi bili uočeni na početku hirurške disekcije. Ovi čvorovi najčešće se otkriju primenom gama kamere u toku operacije (Slika 7) .



Slika 7. Analiza sentinealnih limfnih čvorova kod karcinoma grlića materice.

Kod karcinoma grlića materice stopa detekcije sentinealnih limfnih čvorova kreće se između 60 i 100 %, a lažno negativni rezultati određivanja iznose od 3-12 % . Sumirajući grupne rezultate iz

literature (349 pacijenata), Wydra i sar. navode stopu detekcije sentinealnih limfnih čvorova od 88,3 % (osetljivost 83,8 %) (76). Uspeh detekcije sentinealnih limfnih čvorova je niži kod tumora grlića materice > 2 cm (58 %) u poređenju sa tumorima ≤ 2 cm (96 %). Ovo ukazuje da su FIGO stadijum i veličina tumora značajni faktori koji utiču na stopu detekcije sentinealnih limfnih čvorova. Smatra se da okluzija limfnih kanala ili kompletno zahvatanje limfnog čvora malignim ćelijama kod tumora preko 4 cm u najvećem promeru, negativno utiče na identifikovanje sentinealnih limfnih čvorova. O' Boyle navodi da je stopa detekcije veća kod tumora malog promera ali istovremeno loša kod žena kod kojih je prethodno sprovedena konizacija grlića materice (77). Mikrometastaze u sentinealnim limfnim čvorovima otkriju se u 1-12 %.

Limfogene metastaze karcinoma vulve javljaju se u 10-20 % početnih stadijuma bolesti pri čemu 80-90 % pacijenata ima rizik za nastanak komplikacija posle obostrane ingvino-femoralne limfadenektomije koja nema terapijski značaj u ovoj grupi. U početnim stadijumima karcinoma vulve detekcija sentinealnih limfnih čvorova trebalo bi da izdvoji pacijente koji će imati korist od regionalne limfadenektomije. Stopa detekcije sentinealnih limfnih čvorova kod karcinoma vulve iznosi oko 85 % (78). Kod jednostrano lokalizovanih tumora sentinealni limfni čvorovi su detektovani samo na istoj strani ingvino-femoralne regije. Ukoliko se radi o tumorima lokalizovanim u centralnoj liniji ili na obe strane vulve, vrši se identifikacija sentinealnih čvorova sa obe strane. Sentinealni čvorovi otkriveni su u dubokoj grupi femoralnih limfnih čvorova kod 16,1 % pacijentkinja u ranim stadijumima karcinoma vulve. Ovaj podatak mogao bi da objasni nastanak recidiva (7-9%) kod početnih karcinoma kod kojih je izvršena samo površna ingvinalna limfadenektomija(79, 80).

1.3. RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA LIMFNIH ČVOROVA MALE KARLICE

1.3.1. Pregled različitih radioloških modaliteta u dijagnostici limfogenih metastaza malignih tumora

Radiološki pregled pacijentkinja sa malignim tumorima ženskog genitalnog sistema je osnovni deo strategije u planiranju optimalnog lečenja karcinoma grlića materice (81). Radiološke studije preseka, CT i MR, predstavljaju osnovne metode u proceni stanja limfnih čvorova kod malignih oboljenja ženskih polnih organa, pružajući značajne informacije važne za procenu prognoze bolesti, planiranje lečenja, procenu odgovora na terapiju i detekciju recidiva bolesti. Međutim, oba modaliteta imaju nisku senzitivnost u detekciji metastaza u limfnim čvorovima (82). Ultrazvuk u kombinaciji sa aspiracionom biopsijom i citološkim pregledom pokazuje veću senzitivnost, međutim metoda je ograničena na površinske grupe limfnih čvorova (83). Kombinovanje funkcionalnog imidžinga sa radiološkim studijama preseka (*cross-sectional imaging*) daje veću preciznost. Objavljena dijagnostička tačnost FDG-PET/CT (18 Fluoro-2-deoksi-D-glukoza-pozitronska emisiona tomografija) je varijabilna, i njegoa upotreba predlaže se u kasnijim stadijumima bolesti, složenim slučajevima i kod recidiva bolesti (84) (Tabela 13.). MR limfografija sa nanopartikulama gvožđe oksida i scintigrafsko mapiranje limfnog čvora „stražara“ su tehnike koje obećavaju, ali su ograničene na specijalizovane centre (85).

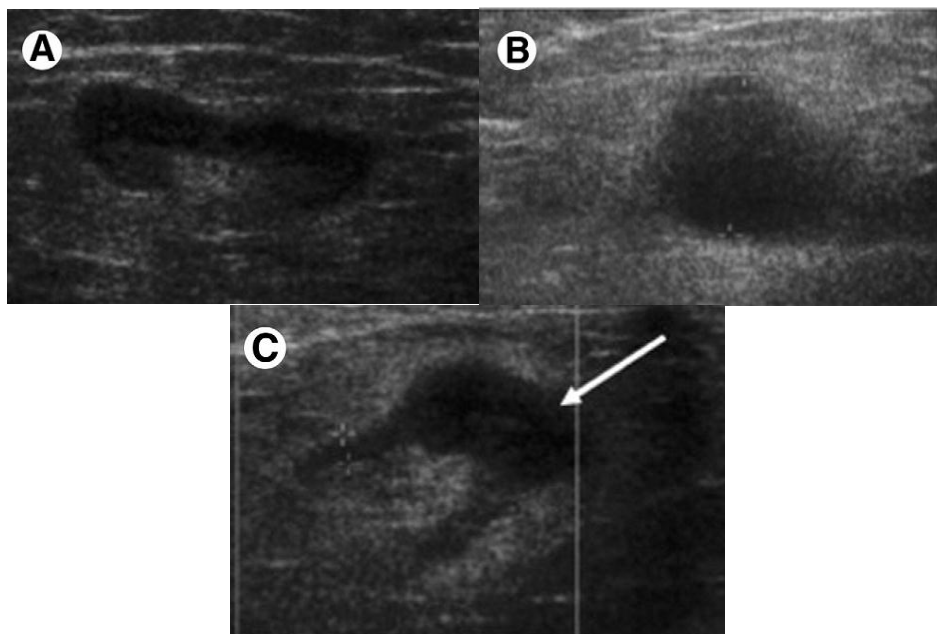
I dalje ostaje problem diferenciranja benignih od malignih limfnih čvorova , uprkos primeni različitih imidžing metoda. Limfadenektomija sa patohistološkom pregledom uklonjenih limfnih čvorova ostaje i dalje zlatni standard u proceni stanja limfnih čvorova (86).

Tabela 14. Tačnost pojedinih radioloških (imidžing) metoda u određivanju stadijuma karcinoma grlića materice

		MR (%)	CT (%)	PET/CT (%)
Detekcija primarnog tumora (makroskopska bolest)	Senzitivnost	93-100	Nema podataka	100
	Specifičnost	93-100	Nema podataka	100
Zahvaćenost parametriuma	Senzitivnost	74-85	55	Nema podataka
	Specifičnost	85	75	Nema podataka
Zahvaćenost limfnih čvorova	Senzitivnost	60	43	84
	Specifičnost	91	91	95
Zahvaćenost bešike	Senzitivnost	75	Nema podataka	Nema podataka
	Specifičnost	91	73	Nema podataka
Zahvaćenost rektuma	Senzitivnost	71	Nema podataka	Nema podataka
	Specifičnost	Nema podataka	Nema podataka	Nema podataka

1.3.1.1 Ultrazvuk

Viskofrekventni ultrazvučni pregled (7-15MHz) limfnih čvorova jedan je od primarnih radioloških pregleda površinskih limfnih čvorova u predelu vrata i ingvinalne regije (87). Istovremeno, tokom ultrazvučnog pregleda, može se uraditi perkutana aspiraciona biopsija sa citološkim pregledom (FNAC - fine-needle aspiration cytology) sumnjivih čvorova (88). Normalni limfni čvorovi su ovalnog oblika sa hiperehogenim, nekada masnim hilusom i glatkim hipoehogenim korteksom (Slika 8A). Tipične osobine izmenjenog metastatskog čvora su: promena u kružni oblik, nepravilna konfiguracija, gubitak centralne hilarne masti (Slika 8B) i povećanje periferne prokrvljenosti u odnosu na hilarnu vaskularizaciju. Pored toga, korteks limfnog čvora može postati hipoehogen, sa ekscentričnim izbočenjem (Slika 8C).



Slika 8. Ultrasonografija ingvinalnih limfnih čvorova. (A) Normalan limfni čvor ovalnog oblika sa hiperehogenim masnim hilusom i tankim glatkim hipoehogenim korteksom. (B) Metastatski izmenjen limfni čvor koji je kružnog oblika i sa gubitkom centralnog masnog hilusa. (C) Metastatski izmenjen limfni čvor sa ekcentričnim ispupčenjem korteksa koje je hiperehogeno u odnosu na ostatak korteksa (bela strelica).

Ultrazvuk sa ili bez FNAC koristi se u preoperativnoj proceni stanja limfnih čvorova u preponi kod pacijentkinja sa karcinomom vulve. Senzitivnost i specifičnost ultrazvuka iznosi 86% i 96%, a za ultrazvučno navođenu FNAC je 93% i 100% (89). Međutim, ograničenja ultrazvuka obuhvataju njegovu nesposobnost da adekvatno vizuelizuje dublje pozicionirane limfne čvorove unutar abdomena i karlice. U dijagnostici karličnih i paraaortalnih limfnih metastaza kod karcinoma grlića materice senzitivnost ultrazvuka iznosi 18,5% a specifičnost 19,8 % (90). Ultrazvučni pregled zavisi i od iskustva osobe koja ga izvodi. Kao i kod drugih imidžing modaliteta, postoji preklapanje između pojave benignih reaktivnih čvorova i malignih čvorova. Ova tehnika se rutinski koristi u proceni stanja ingvinalnih limfnih čvorova kod karcinoma vulve u nekim centrima (91). Ultrazvučni pregled nije pouzdan u određivanju primarnog volumena tumora niti statusa limfnih čvorova kod karcinoma grlića materice. Transrektalni ultrazvuk može biti koristan, ali samo ako ga rade obučeni sonografičari (92).

1.3.1.2. Kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MR)

Magnetna rezonanca (MR) se danas smatra referentnim komplementarnim pregledom jer je superiornija u odnosu na CT u proceni proširenosti tumora i u proceni zahvaćenosti limfnih čvorova (93). Izrazito male partikule gvožđe oksida (Ultra-small particles of iron oxide - USPIO), korišćene kao kontrast za MR, poboljšavaju senzitivnost pregleda i njihova primena se ispituje (94).

Kod radioloških studija preseka (CT i MR) koriste se sledeći morfološki kriterijumi u diferencijaciji benignih od malignih limfnih čvorova: veličina, oblik, kontura, denzitet/intenzitet signala limfnog čvora.

1.3.1.2.1. Veličina limfnih čvorova

Veličina limfnog čvora predstavlja primarni kriterijum za procenu limfnih čvorova na MR i CT-u. Dijametar kraćeg prečnika limfnog čvora veći od 10 mm je najčešće korišćen parametar u definisanju malignog čvora. Međutim, limfni čvorovi normalne veličine mogu biti metastatski izmenjeni. Pojedini autori navode da su 80% metastatski izmenjenih čvorova kod karcinoma grlića materice manji od 10 mm. U pokušaju da utvrde normalan opseg veličine limfnih čvorova, Vinnicombe je procenjivao grupu zdravih dobrovoljaca primenom CT-a sa i bez bipedalne limfangiografije, i utvrdili da je kod 95% pacijenata kraći dijametar normalnog limfnog čvora iznosio 7mm za unutrašnje ilijačne čvorove, 8mm za opturatorne i 10mm za spoljašnje ilijačne čvorove (95). Korišćenjem magnetnorezonantnog imidžinga, Grubnic je utvrdio da je veličina od 95% ispitanika 6mm za karlične i 5mm za retroperitonealne čvorove (96). U Tabeli 15. prikazane su maksimalne veličine normalnih limfnih čvorova abdomena i male karlice (97).

Tabela 15. Maksimalne veličine normalnih limfnih čvorova abdomena i male karlice.

Grupa limfnih čvorova	Veličina (mm)
Gornji paraaortalni	9
Donji paraaortalni	11
Zajednički ilijačni	9
Unutrašnji ilijačni	7
Opturatorni	8
Ingvinalni	15

Značajno ograničenje MR i CT pregleda kod kriterijuma veličine limfnih čvorova je niska senzitivnost (95).

Limfni čvorovi mogu biti povećani zbog benigne patologije, kao što su infekcije, granulomatozna bolest i hiperplazije. Ipak, većina autora navodi visoku specifičnost MR i CT ako su izmereni limfni čvorovi veći od 10 mm. Postoje konzistentni dokazi da CT i MR imaju nisku senzitivnost za detekciju metastaza u limfnim čvorovima, bazirani na kriterijumu veličine i morfologije limfnog čvora u karlici i paraaortalnoj regiji (98).

1.3.1.2.2. Oblik limfnih čvorova

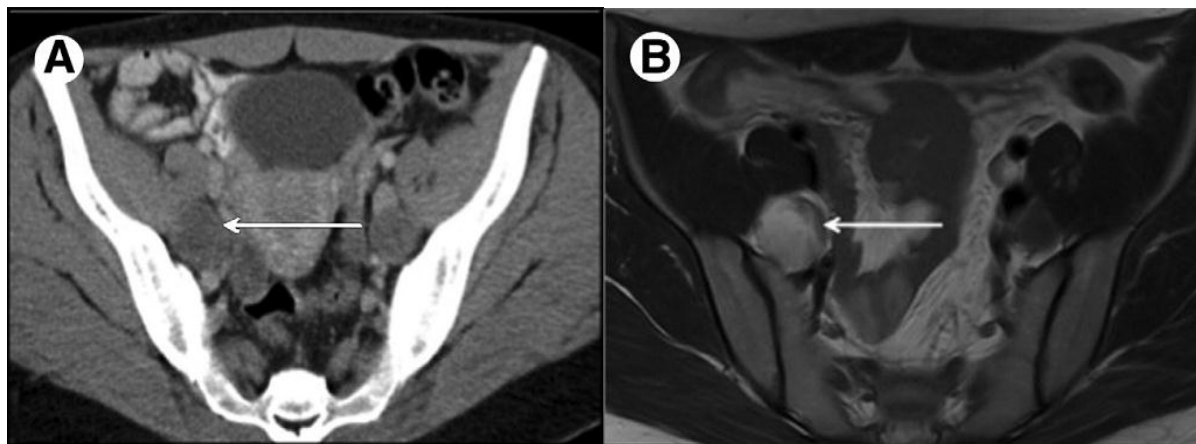
Benigni limfni čvorovi obično su ovalnog oblika. Maligni infiltracija limfnog čvora rezultira kružnim oblikom sa povećanjem odnosa kraćeg i dužeg dijametra limfnog čvora (veći od 0,8) (99).

1.3.1.2.3. Kontura limfnog čvora

Normalni limfni čvorovi imaju glatku, jasno konturisanu ivicu. Ivice metastatski izmenjenih limfnih čvorova mogu biti nepravilne, što ukazuje da postoji ekstrakapsularno metastatsko širenje. Brown i sar. pokazali su da je 94% histološki negativnih karličnih limfnih čvorova kod karcinoma rektuma imalo glatku konturu na MR. Međutim, 92% limfnih čvorova sa nepravilnom ivicom na MR bili su metastatski izmenjeni, dajući senzitivnost od 75% i specifičnost 98% (100).

1.3.1.2.4. Densitet limfnog čvora (CT) / intenzitet signala (MR)

Korteks normalnih limfnih čvorova ima jedinstvenu, homogenu strukturu na CT ili MR. Normalni čvorovi imaju vidljiv središnje postavljen masni hilus. Limfni čvorovi sa tumorskim depozitima i nekrozom pokazuju iregularnu strukturu na CT i nehomogen intenzitet signala na MR, a mogu postojati i cistična područja i gubitak normalnog masnog hilusa (Slike 9A i 9B) (101).



Slika 9. Prikaz metastatski izmenjenog (nekrotičnog) limfnog čvora desne spoljašnje ilijačne grupe (karcinom grlića materice). (A) CT prikaz (B) MR prikaz.

1.3.1.3. FDG-PET/CT

FDG PET / CT omogućava detekciju tumora i limfnih metastaza na osnovu promena u njihovom metabolizmu glukoze više nego na osnovu morfoloških kriterijuma. CT komponenta poboljšava detekciju anatomske lokalizacije limfnih čvorova. Međutim, postoje značajne varijacija u prijavljenim stopama senzitivnosti i specifičnosti u poređenju sa CT i MR određivanjem stadijuma malignih tumora ženskih polnih organa (102).

Kao i kod svih imidžing metoda, postoje određena ograničenja PET-CT-a koja se moraju uzeti u obzir tokom interpretacije nalaza. Fiziološko nakupljanje glukoze u normalnim karličnim strukturama (creva, endometrijum i jajnici), kao i fokalno nakupljanje u koštanoj srži i mišićima može dovesti do zabune u proceni malignih tumora u maloj karlici. Ograničenje predstavlja i normalna ekskrecija FDG-a putem uretera i mokraćne bešike. Nakupljanje FDG-a opisano je kod mnogih benignih procesa, kao što su apscesi, reaktivni limfni čvorovi, endometrioza i postoperativne ožiljne promene. Crevna peristaltika može dovesti do artefakata na finalnim rekonstruisanim slikama (103).

Osnovno ograničenje FDG je da, pored tumorskih ćelija, i drugi tipovi ćelija aktivno koriste glukoze. Na primer, makrofagi kod inflamatornih i infektivnih lezija pokazuju povećano nakupljanje FDG-a. Lažno negativni rezultati mogu se javiti u situacijama kada su limfni čvorovi mali (prostorna rezolucija većine PET-CT aparata je 4-5 mm), kada je čvor u blizini primarnog

tumora, kod mikrometastaza ili u slučaju postojanja izražene nekroze unutar limfnog čvora sa malo preostalog metabolički aktivnog tkiva (104).

Pokazano je da senzitivnost pozitronske emisije tomografije (PET) iznosi 100%, a specifičnost 99%. Uloga PET skena u određivanju stadijuma karcinoma grlića materice još uvek se evaluira i poredi sa hirurškim određivanjem stadijuma. PET-CT može tačno odrediti primarni tumor i detektovati metastatsko širenje i ima potencijal da bolje izvrši selekciju pacijenata za hirurgiju od samostalne primene PET skena (105).

1.3.1.4. MR limfangiografija

Specifično MR kontrastno sredstvo za prikaz limfnih čvorova sastoji se od jezgara ultra-malih čestica oksida gvožđa (USPIO-Ultra-small superparamagnetic iron oxide particles) presvučenih sa dekstranom niske molekularne težine. Intravenski aplikovane, čestice preuzimaju makrofagi u normalnom retikuloendotelnom sistemu, prvenstveno u limfnim čvorovima. Normalno, limfni čvor sa očuvanom građom sadrži makrofage sa normalnom fagocitnom funkcijom koji preuzimaju znatnu količinu čestica. To se ogleda u niskom intenzitetu signala limfnih čvorova na MR sekvenci. Nasuprot tome, metastatski izmenjen limfni čvor prikazuje se visokim intenzitetom signala na MR sekvenci jer se u njima USPIO ne preuzima. Ovo MR specifično kontrastno sredstvo za limfne čvorove povećava osetljivost MR pregleda u otkrivanju metastatskog procesa, nezavisno od veličine limfnog čvora i bez smanjenja specifičnosti pregleda. Na temelju dosadašnjih istraživanja senzitivnost, specifičnost, pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV) MR pregleda promenila se od 29% na 93%, 99% na 97%, 56% na 61% i 96% na 100%, kada se poredi kriterijum veličine limfnog čvora sa USPIO kriterijumom (94).

Tabela 16. Parametri za evaluaciju metastatskih izmenjenih limfnih čvorova na ultrazvučnom, MR i CT pregledu pregledu

PARAMETRI ZAJEDNIČKI ZA ULTRASONOGRAFIJU, CT I MR
1. Prečnik limfnog čvora > 10 mm
2. Odnos kraćeg i dužeg prečnika limfnog čvora > 0,8
3. Nepravilne konture (ivice) limfnog čvora
4. Ekstrakapsularno širenje
PARAMETRI KARAKTERISTIČNI ZA ULTRASONOGRAFIJU
5. Prisustvo/ odsustvo hilarne strukture limfnog čvora
6. Odnos između hilarne i kortikalne strukture limfnog čvora
7. Promene strukture korteksa (mikrokalcifikacije, nekroza)
PARAMETRI KARAKTERISTIČNI ZA CT
8. Prisustvo nekroze (hipodenzna područja)
9. Smanjena količina masti verifikovana denzitometrijom
10. Povećan denzitet nakon intravenske primene kontrasta
PARAMETRI KARAKTERISTIČNI ZA MR
11. Prisustvo nekroze (područja povišenog intenziteta signala)
12. Nehomogena struktura (nehomogen intenzitet signala)
13. Nakon aplikacije kontrasta (USPIO) nema promene intenziteta signala

1.3.2. Osnovne tehničke karakteristike difuziono otežane sekvence

Difuziono otežana sekvenca (Diffusion-weighted imaging- DWI) u medicini koristi se od devedesetih godina prošlog veka za ranu detekciju cerebrovaskularnog infarkta i drugih neurovaskularnih bolesti. Vremenom je upotreba difuzije prerasla okvire neuroradiologije i nalazi sve veću primenu u onkološkom imidžingu. Razvoj tehnologije, koji podrazumeva upotrebu višekanalnih kalemova, ehoplanarni imidžing i jače gradijente smanjio je trajanje sekvence na samo nekoliko minuta, te ona postaje deo standardnih protokola MR pregled različitih regija (106). Još jedna prednost DWI sekvence je što ona koristi postojeći tkivni kontrast, te ne zahteva upotrebu egzogenih kontrastnih sredstava.

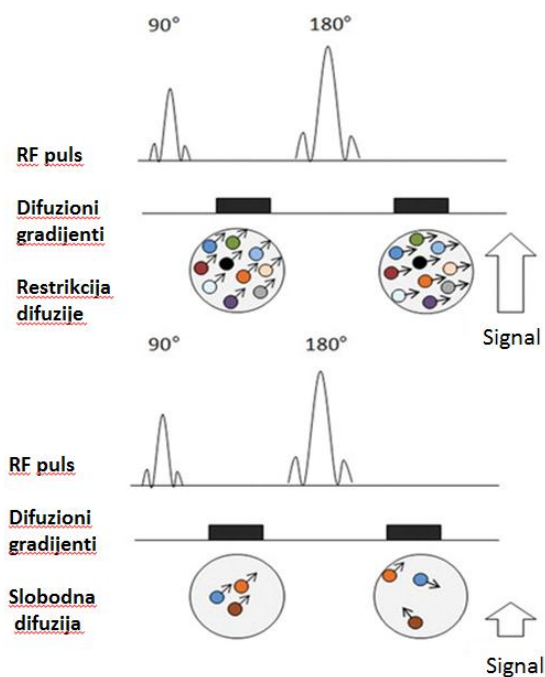
Za razumevanje koncepta DWI sekvence, neophodno je razumeti principe slobodne nasuprot ograničene difuzije u celularnom mikrokruženju. Slobodne molekule vode su u stanju neprestanog nasumičnog kretanja, poznatog kao Braunovo kretanje, koje je povezano sa termalnom kinetičkom energijom. Nasuprot tome, kretanje molekula vode u celularnom

mikrookruženju ograničeno je njihovom interakcijom sa ćelijskim kompartmanima, uključujući ćelijski zid i intraćelijske organele (107). Drugim rečima, restrikcija difuzije molekula vode direktno je proporcionalna stepenu celularnosti tkiva. Ovakva restrikcija difuzije primarno se uočava kod maligniteta, hipercelularnih metastaza i fibroze, gde postoji veći broj ćelija sa intaktnim ćelijskim zidom u poređenju sa zdravim tkivima (Slika 10). Nasuprot tome, u mikrookruženju sa manjim brojem ćelija i oštećenim ćelijskim membranama (npr. nekrotični centar velike lezije), molekule vode mogu slobodno da difunduju, odnosno postoji manja restrikcija difuzije. (106)



Slika 10. Prikaz difuzionog kretanja u zdravom tkivu, benignim i malignim lezijama.

Najčešće korišćena metoda u difuziono otežanom imidžingu je inkorporiranje dva simetrična “motion-probing” gradijentna pulsa u single-shot spin-echo (SE) T2 otežanoj sekvenci, po jedan na svakoj strani refokusirajućeg pulsa od 180° (Stejskal-Tanner sequence) (Slika 11) (108).



Slika 11. Dijagram pulsnih sekvenci.

Ovo se na molekularnom nivou može objasniti činjenicom da difuzioni gradijenti dovode do toga da fazno pomeranje varira u zavisnosti od pozicije, sa svim spinovima koji ostaju u istom položaju (npr. mikrookruženje sa restrikcijom difuzije) duž gradijentne ose dok se dva pulsa vraćaju u svoje početno stanje. Međutim, spinovi koji su se pomerili (slobodne molekule vode) biće izloženi različitoj jačini polja tokom drugog pulsa, te se neće vratiti u svoje početno stanje, nego će doći do potpunog faznog pomeraja, što će rezultovati u smanjenom intenzitetu izmerenog MR signala (109). Senzitivnost DWI sekvence može se značajno povećati povećavanjem amplitude, trajanja i temporalnog položaja dva “motion-probing” gradijenta. Ove osobine gradijenata određuju b vrednost (izraženu u sekundima po kvadratnom milimetru), koja predstavlja indeks stepena difuzionog otežanja. U kliničkoj praksi koriste se multiple b vrednosti u cilju smanjenja greške prilikom izračunavanja ADC mape i poboljšane tkivne karakterizacije.

Apparent Diffusion Coefficient-ADC se izračunava tokom postprocesinga upotrebom najmanje dve različite b vrednosti. Preciznija ADC vrednost može se dobiti korišćenjem više DWI slika sa različitim b vrednostima. Krajnja slika sa različitim ADC vrednostima izračunatim za svaki

piksel slike naziva se ADC mapa. Određivanjem regije od interesa unutar lezije, može se odrediti brojčana ADC vrednost te lezije. Regije sa povećanom restrikcijom difuzije, te samim tim, povišenim DWI signalom, pokazuju niže ADC vrednosti (110). Potrebno je napomenuti da je ADC mapa loše prikazuje anatomske detalje, te se mora analizirati zajedno sa drugim MR slikama, uključujući DWI sekvence sa različitim b vrednostima, anatomske slike visoke rezolucije, i ukoliko je aplikovano kontrastno sredstvo, postkontrastnim slikama.

1.3.2.1. Artefakti i ograničenja difuziono otežane sekvence

T2 “Shine-Through” efekat

Spin echo sekvence koje se koriste za difuziono otežane sekvence su T2 otežane, i intenzitet signala tkiva zavisi od T2 signala i stepena slabljenja signala nakon aplikacije “motion-probing” gradijentnih pulseva. Stoga, u tkivima sa veoma dugim T2 vremenom relaksacije, jak T2 signal može biti pogrešno protumačen kao restrikcija difuzije, što je fenome poznat kao T2 “shine through” efekat. Najjednostavniji način razlikovanja restrikcije difuzije i T2 “shine through” je generisanje ADC mape, gde se restrikcija vidi kao nizak intenzitet signala, dok se T2 “shine through” vidi kao hiperintenzitet.

Susceptibility artefakt

Prilikom akvizicije difuziono otežane sekvence koristi se ehoplanarna sekvenca koja je posebno osetljiva na nehomogenost magnetnog polja. Upotreba ehoplanarne sekvence je poseban izazov pri pregledu abdomena, zbog prisustva vazduha unutar creva i baze pluća (111). Susceptibility artefakt može se umanjiti skraćanjem vremena eha i povećanjem širine frekventnog područja.

Artefakt kretanja

Artefakt kretanja kao posledica multiplih organa koji se konstantno pomeraju je glavni uzrok smanjenja kvaliteta slika u difuziono otežanom imidžingu celog tela. Smanjenje ovih artefakata može se postići povećanjem brzine akvizicije slika i korišćenjem paralelnog imidžinga.

2. Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno u periodu od 2013. do 2016.godine, kao prospektivna klinička studija u Centru za radiologiju, na Operativnom odeljenju Zavoda za ginekologiju, Klinike za ginekologiju i akušerstvo i u Zavodu za patologiju Kliničkog Centra Vojvodine u Novom Sadu.

Osnovu istraživanja čini analiza prospektivno prikupljenih relevantnih podataka koji su dobijeni kod 80 pacijentkinja obolelih od malignih tumora vulve, vagine, grlića materice, tela materice i jajnika. Preoperativno je na osnovu anamneze, kliničkog, ginekološkog, rektovaginalnog, kolposkopskog ili ultrazvučnog pregleda i bioptičkim uzorcima dijagnostikovani maligni tumor, ili postavljena sumnja na prisustvo maligniteta, potvrđena MR pregledom. Kod svih pacijentkinja koje su bile uključene u istraživanje i čine ispitivani uzorak, urađena je sistematska karlična limfadenektomija.

2.1. Definicija uzorka

Ispitivani uzorak čini ukupno 80 žena obolelih od malignih tumora ženskog genitalnog sistema (vulve, vagine, grlića materice, endometrijuma i jajnika). Dijagnoza bolesti pre operacije postavljena je kod karcinoma vulve, vagine i grlića materice na osnovu histopatološkog pregleda bioptičkih uzoraka tumorskog tkiva. Kod karcinoma endometrijuma dijagnoza je postavljena preoperativno na osnovu histopatološkog pregleda uzoraka endometrijuma dobijenih frakcioniranom eksplorativnom kiretažom. Dijagnoza malignih tumora jajnikapostavljena je intraoperativno na osnovu “ex tempore” analize tumorskog tkiva i potvrđena na osnovu pregleda definitivnih histopatoloških preparata. Kod svih pacijentkinja preoperativno izvršen je pregled karlice magnetnom rezonancom (MR). Na osnovu lokalizacije malignog tumora sve ispitanice su razvrstane u 5 grupa: grupa A- 3 žene obolele od karcinoma vulve, grupa B- 1 žena obolela od karcinoma vagine, grupa C- 32 pacijentkinje obolele od karcinoma grlića materice, grupa D- 30 pacijentkinja obolelih od malignih tumora tela materice i grupa E- 14 žena obolelih od malignih tumora jajnika. Procena stadijuma bolesti izvršena je na osnovu aktuelne FIGO klasifikacije stadijuma bolesti zasebno za svaku pojedinačnu lokalizaciju malignog tumora. Procena stadijuma

bolesti definitivno je izvršena posle operacije na osnovu histopatološkog pregleda kompletnog hirurškog materijala uključujući i pregled uklonjenih limfnih čvorova.

2.2. Metode

Svim pacijentkinjama je preoperativno načinjen magnetnorezonantni pregled male karlice u Centru za radiologiju, Kliničkog centra Vojvodine. Istraživanje je izvršeno na uređaju za magnetnu rezonancu 1.5 T General Electric Signa HDx korišćenjem osmokanalnog kalema za snimanje abdomena i karlice (*Phased array coil*). Korišćen je rutinski MR algoritam za žensku karlicu (vulva, cerviks, endometrijum/uterus, ovarijumi) u zavisnosti od uputne dijagnoze. Deo MR protokola koji je obavezan za sve pacijentkinje uključuje: Fast Spin Echo FSE T1W (TR/TE=460/12.9 ms) i T2W (TR/TE=2640/99.3 ms) aksijalne, debljina preseka 5mm, matrix 320x224, 4 nezavisne ekscitacije (NEX), FOV 30x30; FSE T2W (TR/TE= 3560/103.9 ms) sagitalne 5 mm debljine preseka, matrix 384x256, 2 NEX, FOV 33x33 i aksijalne imidže difuzije (DW) snimljene tehnikom Spin Echo eho planarnog imidžinga (SE-EPI) sa $b = 800$ i 1200 s/mm² i (TR/TE=10760/78.3 ms) sa identičnim geometrijskim parametrima kao T1 i T2 aksijalni preseci, matrix 82x128, 8 NEX . U zavisnosti od vrste tumora, osnovni protokol je po potrebi proširen dodatnim sekvencama, koje uključuju tankoslojne T2W tomograme perpendikularne na uzdužnu osovinu grlića ili tela materice, aksijalne T1W tomograme sa gašenjem masti I biplanarne I dinamske postkontrastne tomograme. Broj preseka i Field of View (FOV) su optimizovani za svaku individuu. Nagib i debljina difuzionih imidža su usklađeni sa anatomskim, da bi se omogućile korelacije. Difuzija je snimljena primenom Echo planar Spin Echo tehnike korišćenjem 2 b vrednosti i b_0 imidž, pri slobodnom disanju. Korišćeni su sledeći parametri: b vrednost u intervalu 500-1100 s/mm², preciznije b 800s/mm², b 1200 s/mm² I sekvenca sa multiplim b vrednostima, TE minimalno, TR =6000 ms. Za svaku b vrednost izračunata je odgovarajuća mapa difuzionih koeficijenata tzv. ADC mapa. Izvršena je kvalitativna analiza intenziteta signala na difuzionim snimcima dobijenim sa različitim b vrednostima i kvantitativna analiza odgovarajućih ADC mapa. Dimenzije regije od interesa (ROI) za merenje difuzionih koeficijenata su određene dimenzijama lezije, tako da je najveći moguć ROI pozicioniran u leziji na difuzionim snimcima i odgovarajućoj ADC mapi na istom preseku. Prilikom pozicioniranja ROI posebno se vodilo računa da ne bude obuhvaćeno okolno zdravo tkivo i zone nekroze i tečnosti, što je relativno teško kod malih lezija. Nakon izvršenih multiplih merenja ADC vrednosti

unutar ispitivanog limfnog čvora, u obzir je uzeta i dalje obrađivanja najmanja izmerena ADC vrednost.

U radiološkom izveštaju, posebno su naglašene karakteristike DWI pozitivnih limfnih čvorova, uključujući njihove morfološke osobine, i precizna anatomska lokalizacija.

Kod istih pacijentkinja naknadno je sprovedeno standardno hirurško lečenje po protokolu hirurškog lečenja za dato maligno oboljenje ženskih polnih organa sa karličnom i/ili ingvinalnom limfadenektomijom. Uklanjanje limfnih čvorova vršilo se zasebno po anatomskim grupama limfatičnog toka. Svaka zasebna podgrupa limfnih čvorova, kao i čvorovi unutar same grupe, posebno su označeni i poslani na patohistološki pregled sa ciljem da se izvrši precizno određivanje prisustva metastaza u njima.

Postoperativno je izvršena patohistološka analiza hirurški uklonjenog materijala i limfnih čvorova razdvojenih po anatomskim grupama u karlici i ingvinalnoj regiji. Patohistološki pregled uzoraka tumorskog tkiva i prisutnosti metastaza u regionalnim limfnim čvorovima izvršen je svetlosnom mikroskopijom nakon konzervacije u 10% puferisanom formalinu, kalupljenja u parafinske blokove, rezanja mikrotomom na 5 µm i bojanja standardnom hematoxilin – eozin tehnikom.

2.3. Kriterijumi za uključivanje u istraživanje

Kriterijumi za ulazak u istraživanje u ispitivanoj grupi bili su :

- Histopatološki potvrđena dijagnoza maligne bolesti vulve, vagine, grlića materice, tela materice ili jajnika,
- uzrast od 18-80 godina,
- izveštaj specijaliste interne medicine (kardiloga i pulmologa) i anesteziologa da nema kontraindikacija za operativno lečenje,
- pismena saglasnost pacijentkinje da prihvata predloženo operativno lečenje.

2.4. Kriterijumi za isključenje iz istraživanja

Kriterijumi za isključenje iz istraživanja obuhvataju:

- Nemogućnost izvođenja MR pregleda male karlice usled apsolutnih ili relativnih kontraindikacija za pregled (prisustvo stranih metalnih tela, pace maker, veliki BMI, klaustrofobija)
- preoperativno primljena neoadjuvantna hemio ili radioterapija,

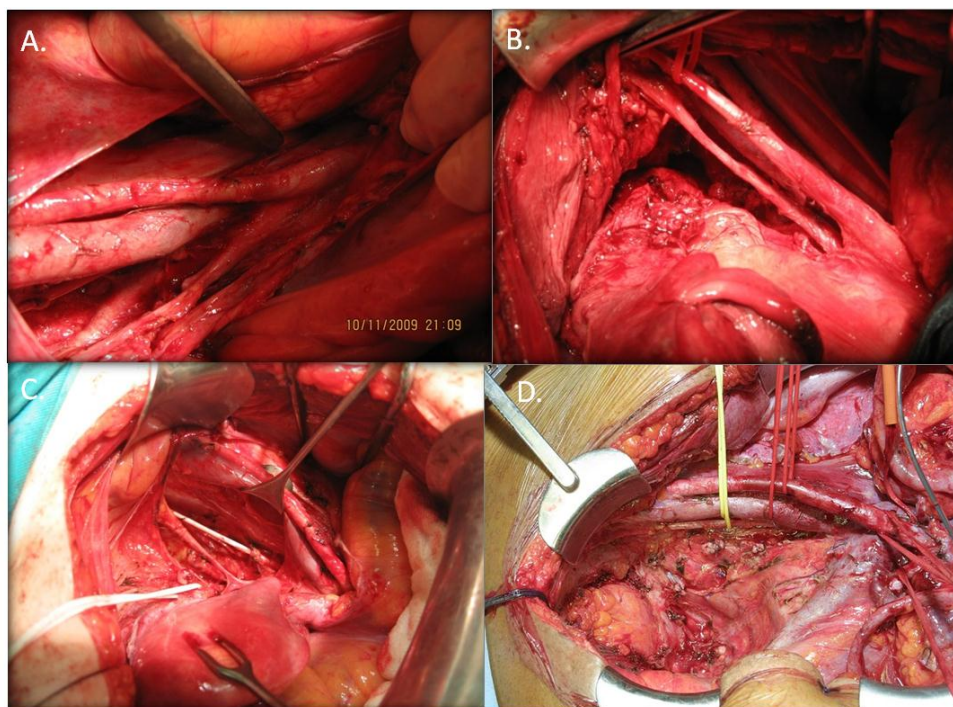
-
- nemogućnost izvođenja operativnog zahvata
 - odluka pacijentkinje da neposredno uoči operativnog zahvata odustane od operacije i prihvati druge terapijske modalitete (zračenje, hemoterapija)
 - odsustvo maligne bolesti na definitivnom preparatu.

2.5 Pristanak za uključivanje u istraživanje

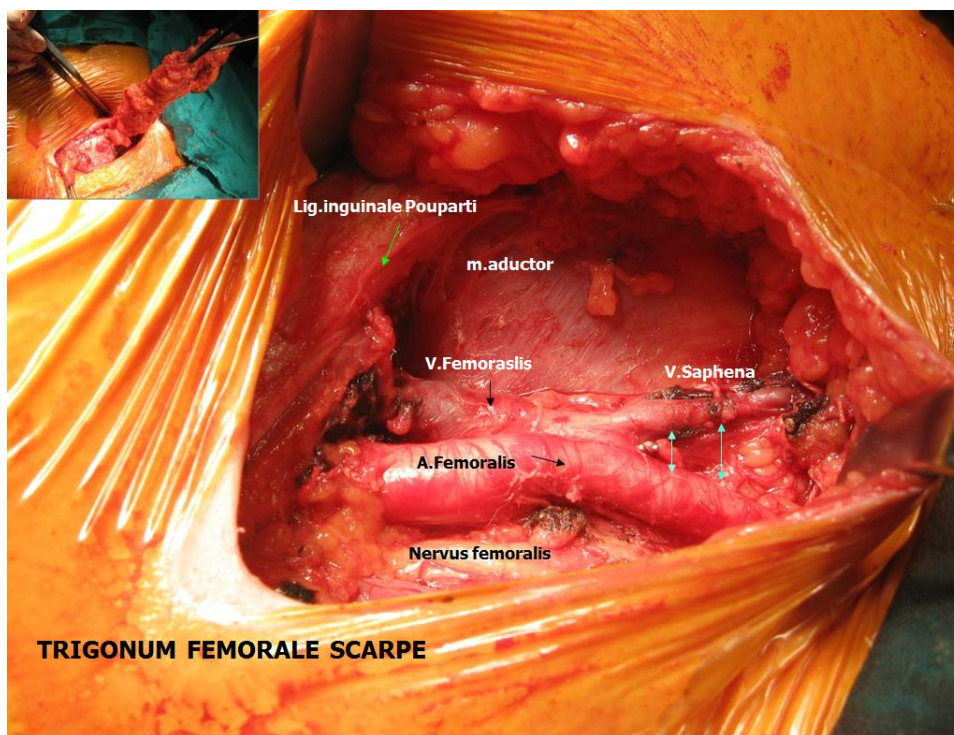
Svim pacijentkinjama koje su uključene u istraživanje dato je detaljno i precizno usmeno i pismeno objašnjenje o planiranim dijagnostičkim postupcima i lečenju. One su pročitale pismenu informaciju i potpisale dobrovoljni pristanak da podaci iz njihovih istorija bolesti budu korišćeni u istraživanju.

2.6. Osnove hirurške tehnike otvorene pelvične limfadenektomije

Osnovu hirurške tehnike otvorene sistematske pelvične limfadenektomije činio je transperitonealni pristup u retroperitonealni prostor sa uklanjanjem limfnih čvorova zasebno po karličnim anatomskim grupama od nivoa zajedničke ilijačne arterije do karličnog dna. Pored karlične, u pojedinim slučajevima načinjena je i ingvinalna limfadenektomija, prvi put opisana od strane Basset-a 1912, kojom se načini en-block diskekcija površnih i dubokih ingvinalnih limfnih čvorova (112) (Slika 12 i 13).



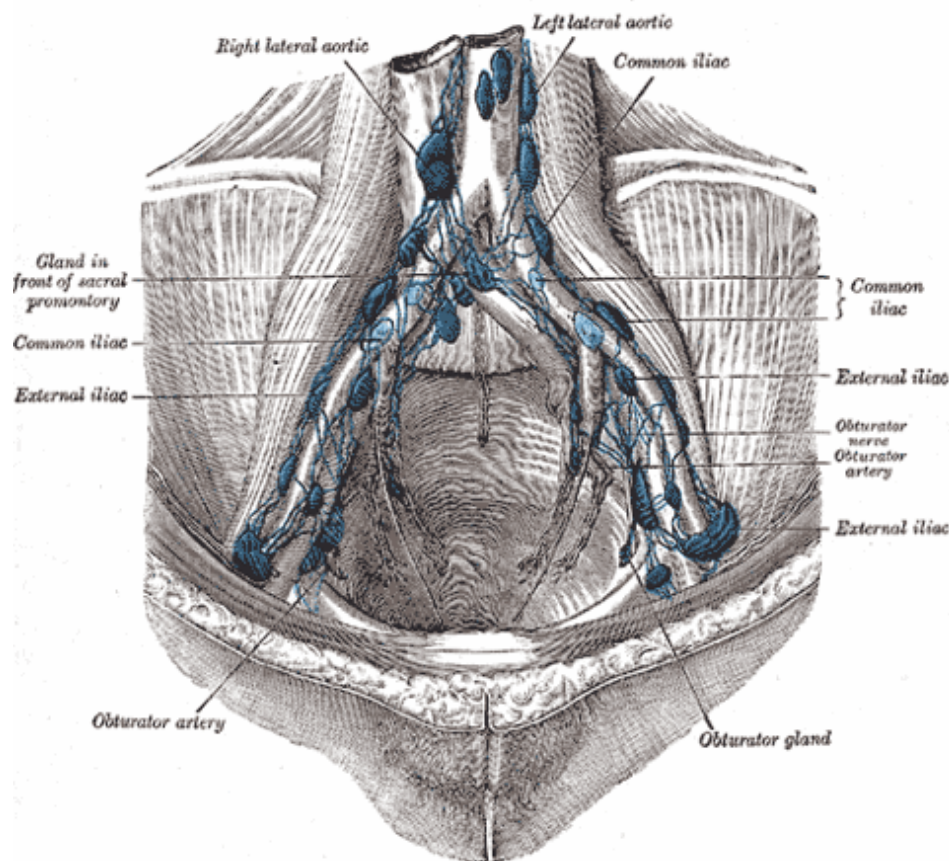
Slika 12. Pelvična limfadenektomija. A. Nody illiaci communis. B. Nody illiaci externi. C. Fossa obturatoria. D. Kompletna pelvična limfadenektomija.



Slika 13. Inguinofemoralna limfadenektomija- duboka grupa.

2.7. Nomenklatura grupa limfnih čvorova uklonjenih karličnom i ingvinalnom limfadenektomijom

Nomenklatura limfnih grupa bazira se na topografskim kriterijumima u zavisnosti od odnosa sa retroperitonealnim krvnim sudovima. Ona je precizno definisana u anatomskom istraživanju paraaortalnih i karličnih limfnih čvorova od strane *Benedetti Panici i sar.* (113). Definisano je 6 karličnih limfnih grupa: spoljašnja, unutrašnja i zajednička ilijačna, presakralna, opturatorna, i parametrijalna, kao i dve ingvinalne grupe: površna i duboka.



Slika 14. Karlične grupe limfnih čvorova, preuzeto iz Grey's Anatomy.

2.8. Statistička obrada podataka

Nakon prikupljanja, relevantni podaci su klasifikovani, i potom obrađeni standardnim statističkim metodama softverskim paketom Statsoft Statistica 10 (StatSoft, Inc. Tulsa, Oklahoma, USA). Za poređenje ADC vrednosti i dijametra metastatskih i benignih limfnih čvorova korišćen je Studentov t-test. Prema RECIST kriterijumima, vršeno je poređenje ADC vrednosti između metastatskih i nemetastatskih limfnih čvorova čiji je kraći dijametar jednak ili

veći od 8mm (duplo veći u odnosu na debljinu preseka (slice thickness) od 4mm) (114). U cilju evaluacije dijagnostičkih performansi ADC vrednosti u diferenciranju metastatskih od nemetastatskih limfnih čvorova, izvedena je ROC (*receiver-operating-characteristics*) analiza. Na taj način, evaluirane su vrednosti ADC-a na površini ispod krive. Iz ROC krive izvedena je optimalna *cut off* vrednost, koja je pokazala najbolju separaciju (minimalne lažno negativne i lažno pozitivne rezultate) između metastatskih i nemetastatskih limfnih čvorova. Nakon toga, izračunati su senzitivnost, specifičnost i ukupna preciznost u odnosu na *cut off* vrednosti. U svakoj statističkoj analizi, statistička značajnost je postojala za *P* vrednosti manje od 0.05.

Za prezentaciju rezultata upotrebljeni su tabelarni i grafički prikazi.

2.9. Ispitivanje tačnosti dijagnostičkog testa

Dijagnostički test (indeksni test) čija je tačnost ocenjivana bila je difuziono otežana sekvenca magnetnorezonantnog imidžinga (DWI MR). Detekcija metastaza u limfnim čvorovima karlične i ingvinalne regije bila je karakteristika indeksnog testa koja je vrednovana. Tačnost indeksnog testa ocenjivana je u odnosu na referentni test (“zlatni standard”) koji pruža najprecizniju informaciju o stanju karličnih i ingvinalnih limfnih čvorova. Patohistološki pregled karličnih i ingvinalnih limfnih čvorova predstavlja referentni test.

Poređenje dijagnostičkih rezultata indeksnog testa i rezultata zlatnog standarda predstavlja se u vidu dijagnostičke tablice 2x2 (*Tabela 17.*), u kojoj se ispitanici klasifikuju kao pozitivni ili negativni na osnovu zlatnog standarda i indeksnog testa.

Dijagnostička tabela je tabela kontingencije dimezija 2x2 u kojoj su ispitanici klasifikovani dvostruko:

- Ispitanici su klasifikovani u dve kolone prema referentnom standardu: prva kolona u kojoj su ispitanici kod kojih su zaista prisutne metastaze u limfnim čvorovima (D+) i druga kolona u kojoj su ispitanici kod kojih metastaze ne postoje (D-).
- Na osnovu rezultata indeksnog testa ispitanici su klasifikovani u dva reda: prvi red u kojem su ispitanici kod kojih je test pozitivan (T+) i drugi red u kojem su ispitanici kod kojih je test negativan (T-).

Na taj način u četiri ćelije ove tabele predstavljene su četiri moguće kombinacije. U prvom redu (T+), pozitivni rezultati testa mogu biti ili tačno-pozitivni (TP) ili lažno-pozitivni (LP) zavisno od toga da li metastaze zaista postoje. U drugom redu (T-), negativni rezultati testa mogu

biti lažno-negativni (LN) ili tačno-negativni (TN) u zavisnosti od prisustva ili odsustva metastaza u nalazu MR.

Zbir TP+LP je ukupan broj pacijenata koji imaju pozitivan test; zbir LN+TN je ukupan broj pacijenata koji imaju negativan rezultat ispitivanja, a N je veličina uzorka u dijagnostičkoj studiji (80 pacijentkinja).

Tabela 17. Poređenje rezultata indeksnog testa i zlatnog standarda

		Stvarni status bolesti na osnovu referentnog (zlatnog) standarda		
		Oboleli (D+)	Zdravi (D-)	Ukupno
Rezultat indeksnog testa	Pozitivan (T+)	TP	LP	TP+LP
	Negativan (T-)	LN	TN	LN+TN
Ukupno		TP+LN	LP+TN	N

TP – tačno pozitivni, LP – lažno pozitivni, LN – lažno negativni, TN – tačno negativni, N – veličina uzorka

Senzitivnost i specifičnost i sveukupna tačnost dijagnostičkog testa

Ocene dijagnostičke tačnosti indeksnog testa su:

1. *Senzitivnost* - sposobnost testa da identifikuje one koji stvarno imaju metastatsku bolest. Izračunava se kao proporcija tačno pozitivnih od ukupnog broja obolelih:

$$Se = (TP / TP+LN) \times 100$$

2. *Specifičnost* - sposobnost testa da isključi postojanje limfnih metastaza. Izračunava se kao proporcija tačno negativnih od ukupnog broja zdravih:

$$Sp = (TN / LP + TN) \times 100$$

3. *Sveukupna tačnost* (dijagnostička tačnost, efikasnost testa). Izračunava se kao proporcija tačnih rezultata u dijagnostičkoj tablici:

$$St = (TP+TN / N) \times 100$$

Testovi sa većim stepenom senzitivnosti su potrebni u situacijama gde su lažno-negativni rezultati manje poželjni nego lažno-pozitivni rezultati. To je slučaj sa malignim tumorima gde lažno-negativan rezultat dovodi do neadekvatnog lečenja obolelih.

Testovi sa većom specifičnošću su potrebni u situacijama gde su lažno-pozitivni rezultati manje poželjni nego lažno-negativni rezultati. To je slučaj sa bolestima koje neposredno ne ugrožavaju život ili ne umanjuju kvalitet života u znatnoj meri, a gde bi lažno-pozitivan rezultat mogao da vodi ka rizičnoj terapijskoj intervenciji (npr. operaciji). U našem istraživanju to je primena radikalnih operativnih procedura, koje nose značajan peri I postoperativni rizik I udružene su sa brojnim komplikacijama, te primena adjuvantne hemio-iradijacije. Osim toga, kod karcinoma cerviksa, lažno pozitivni nalaz metastaza u limfnim čvorovima svrstava pacijentkinje u viši stadijum (over staging), gde terapijska metoda izbora nije operativno lečenje, nego radioterapija, hemioterapija ili njihova kombinacija.

Prediktivne vrednosti

Na osnovu podataka iz dijagnostičke tablice mogu se izračunati prediktivne vrednosti:

1. *Pozitivna prediktivna vrednost (PPV)* odnosi se na ispitanike kod kojih je test pozitivan.

Izračunava se kao proporcija pacijenata sa metastazama od ukupnog broja pozitivnih na testu:

$$PPV = (TP / TP+LP) \times 100$$

2. *Negativna prediktivna vrednost (NPV)* odnosi se na ispitanike kod kojih je test negativan.

Izračunava se kao proporcija pacijenta bez metastaza od ukupnog broja negativnih na testu:

$$NPV = (TN / LN+TN) \times 100$$

Prediktivne vrednosti su pod uticajem prevalencije bolesti. Npr. smanjenje prevalencije (retke bolesti) daje povećanje stope lažno pozitivnih i smanjenje pozitivne prediktivne vrednosti.

3. Cilj istraživanja i radna hipoteza

3.1. Ciljevi istraživanja

1. Utvrđivanje povezanosti preoperativnog magnetnorezonantnog nalaza karličnih i ingvinalnih limfnih čvorova obuhvaćenih malignih tumora ženskih genitalnih organa primenom sekvence difuzionog kretanja (DWI) i postoperativnog patohistološkog nalaza.
2. Utvrđivanje uticaja promene tehničkih parametara sekvence difuzionog kretanja (DWI) na povezanost metastatske infiltracije karličnih i ingvinalnih limfnih čvorova magnetnom rezonancom i postoperativnog patohistološkog nalaza.
3. Utvrđivanje povezanosti preoperativnog magnetnorezonantnog nalaza karličnih i ingvinalnih limfnih čvorova pojedinih malignih tumora ženskih genitalnih organa primenom sekvence difuzionog kretanja (DWI) i stepena histološke celularnosti tumora dobijenih postoperativnom patohistološkom procenom.

3.2. Radna hipoteza:

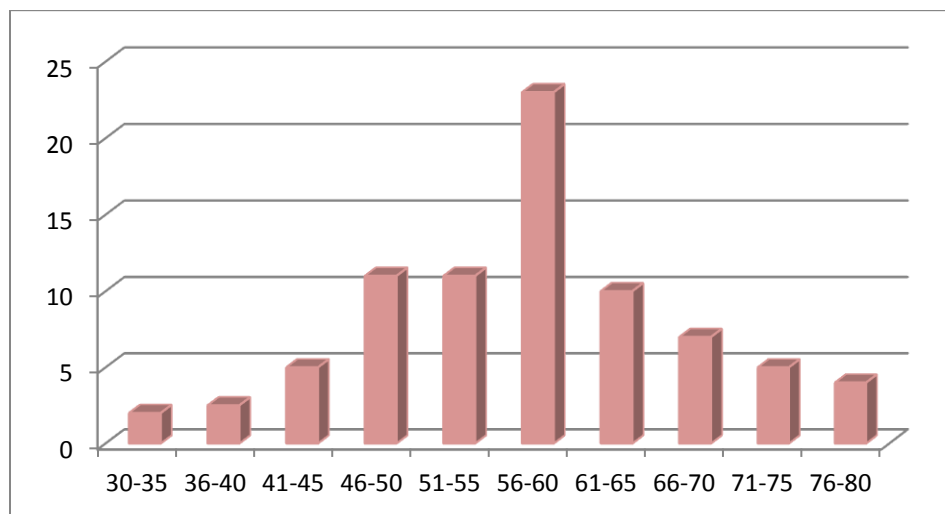
Hipoteza 1 : Postoji visok stepen povezanosti između preoperativnog određivanja metastatske infiltracije karličnih i ingvinalnih limfnih čvorova malignih tumora ženskih genitalnih organa primenom sekvence difuzionog kretanja (DWI) i postoperativnog patohistološkog nalaza..

Hipoteza 2 : Podešavanjem sekvenci difuzinog kretanja (DWI) se ne dobija značajna razlika u magnetnorezonantnoj proceni metastatske infiltracije karličnih i ingvinalnih limfnih čvorova i postoperativnog patohistološkog nalaza.

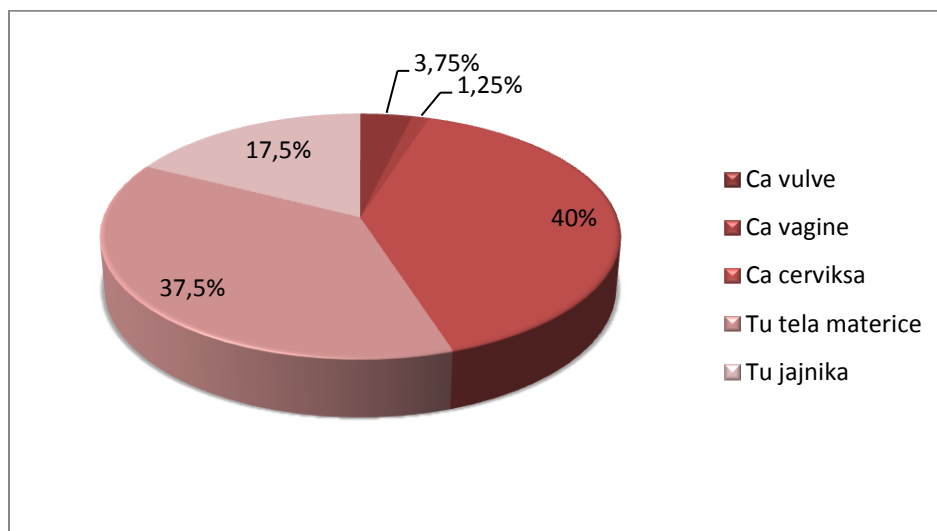
Hipoteza 3 : Postoji razlika između preoperativno određene metastatske infiltracije karličnih i ingvinalnih limfnih čvorova pojedinih malignih tumora ženskih genitalnih organa primenom sekvence difuzinog kretanja (DWI) i stepena histološke diferencijacije tumora dobijenih postoperativnom patohistološkom evaluacijom.

4. Rezultati

Istraživanjem je obuhvaćeno 80 žena, starosti 32-79 godina (prosečna starost 57,35, SD ± 9,99) (Grafikon 1.) sa patohistološki dokazanim malignim tumorom ženskih polnih organa, od čega su 3 (3,75%) pacijentkinje imale karcinom vulve (grupa A), 1 (1,25%) karcinom vagine (grupa B), 32 (40%) karcinom grlića materice (grupa C), 30 (37,5%) maligni tumor tela materice (grupa D) i 14 (17,5%) maligni tumor jajnika (grupa E) (Grafikon 2).

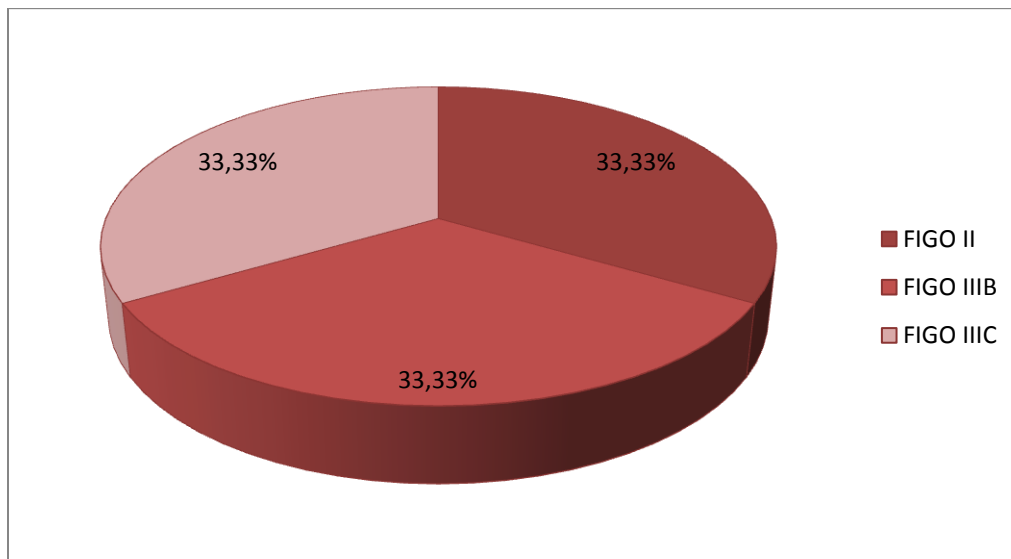


Grafikon 1. Starosna distribucija ispitivanih pacijentkinja.

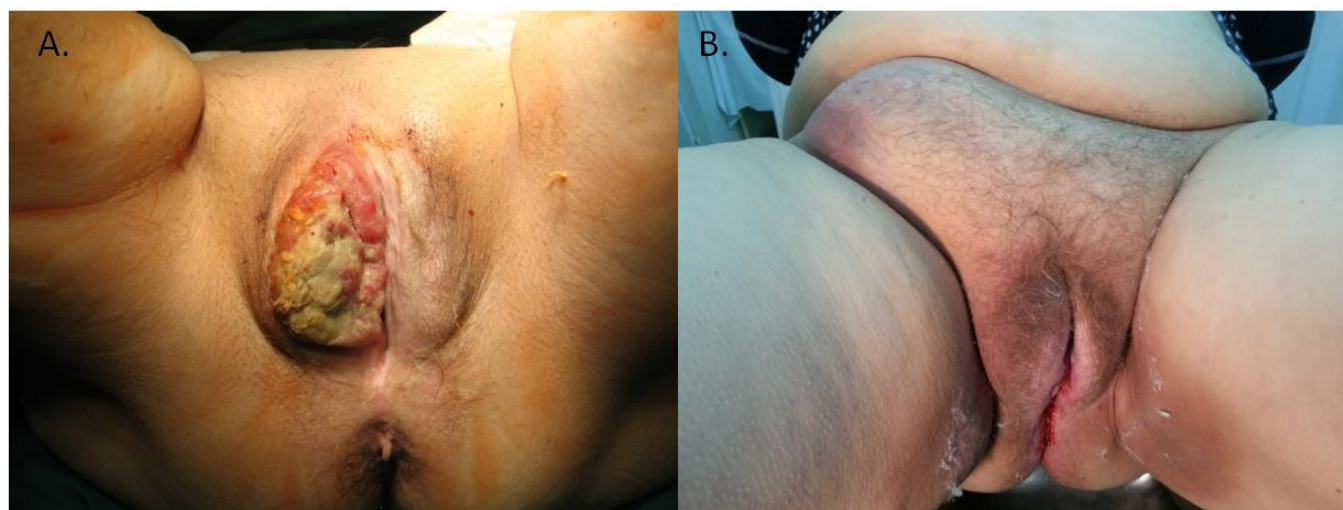


Grafikon 2. Distribucija pacijentkinja u odnosu na lokalizaciju tumora.

U grupi A (pacijentkinje sa karcinomom vulve), 1 pacientkinja (33,33%) bila je u stadijumu II, 1 (33,33%) u stadijumu IIIB, dok je 1 (33,33%) bila u stadijumu III C FIGO klasifikacije (Grafikon 3.).



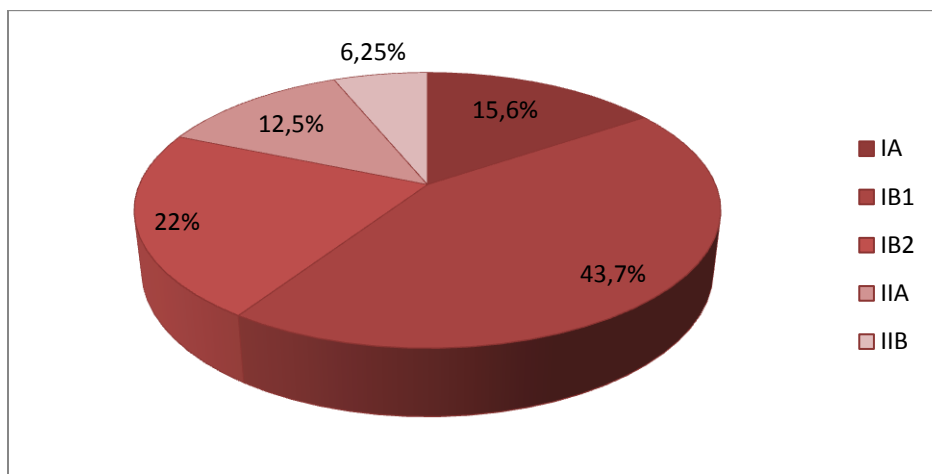
Grafikon 3. Distribucija pacientkinja sa karcinomom vulve u odnosu na FIGO klasifikaciju.



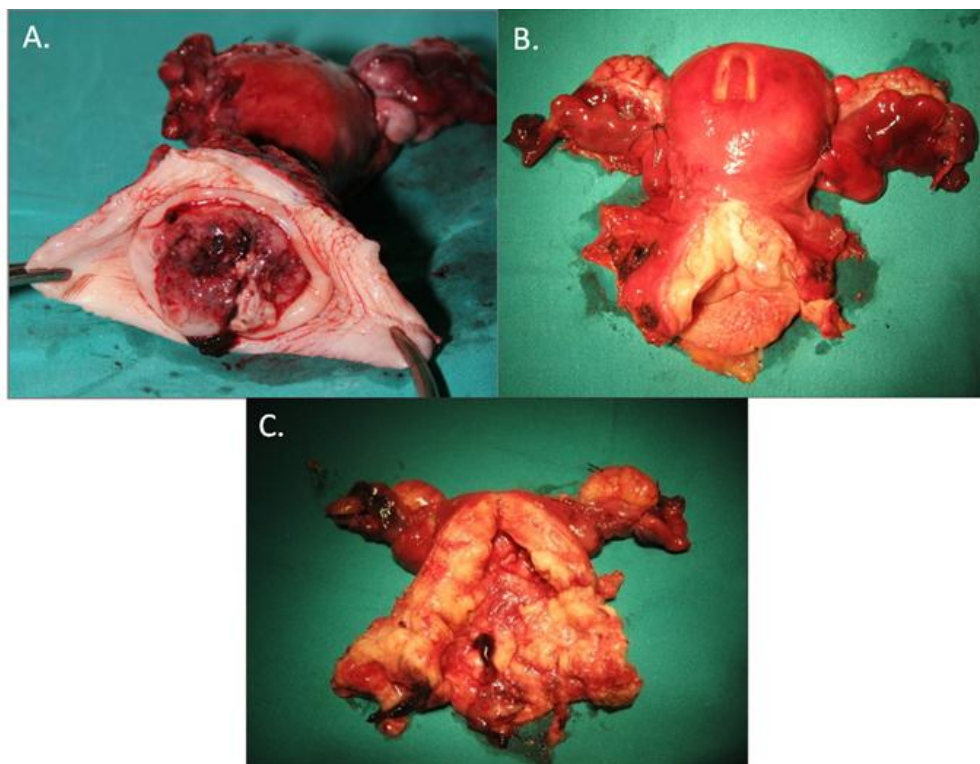
Slika 15 . Klinički nalaz pacientkinja sa karcinomom vulve. A. FIGO II stadijum. B. FIGO IIIC stadijum, metastaze u ingvinalnim limfnim čvorovima sa desne strane.

Karcinom vagine (grupa B) imala je samo 1 pacientkinja, koja je klasifikovana kao FIGO stadijum I.

U grupi C (pacijentkinje sa karcinomom grlića materice), 5 pacientkinja (15,62%) bile su u FIGO stadijumu IA, 14 (43,75%) u stadijumu IB1, 7 (21,87%) u stadijumu IB2, 4 (12,5 %) u stadijumu IIA, dok su 2 (6,25%) klasifikovane kao FIGO IIB (Grafikon 4.).

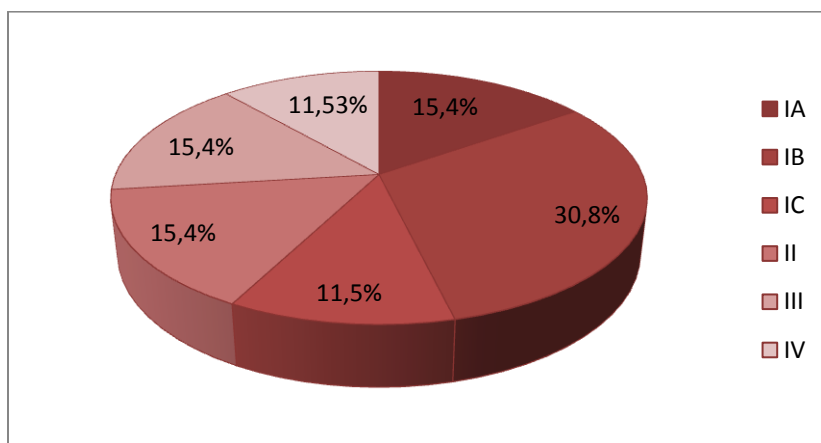


Grafikon 4. Distribucija pacientkinja sa karcinomom grlića materice u odnosu na FIGO klasifikaciju.

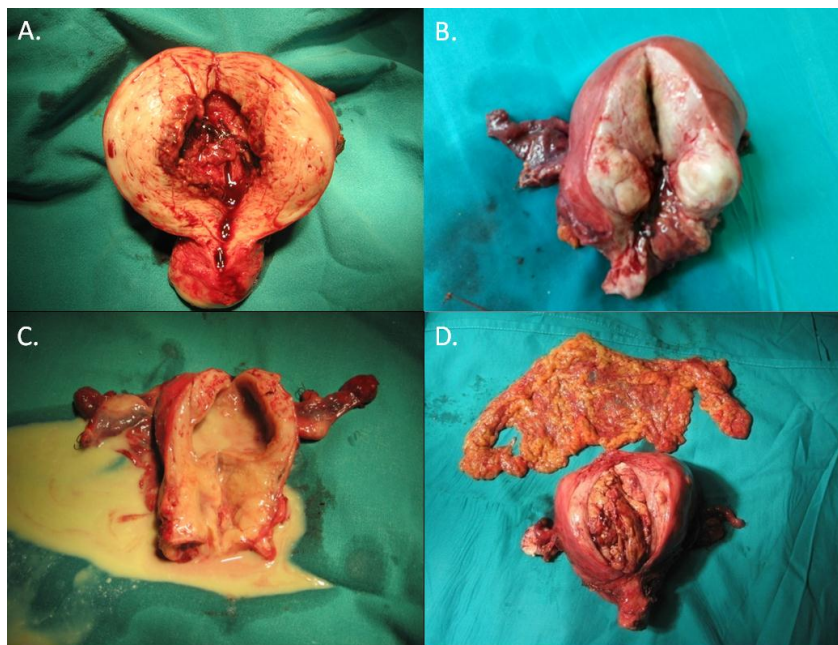


Slika16 . Histopatološki preparati pacientkinja sa karcinomom glića materice. A. i B. FIGO stadijum IB. C. FIGO stadijum IIB.

U grupi D (pacientkinje sa malignim tumorom tela materice), kod 4 pacientkinje (13,33%) patohistološki je utvrđen sarkom, dok je kod 26(86,66%) utvrđeno prisustvo karcinoma endometrijuma. Od toga, 4 pacientkinje (15,38%) bile su u FIGO stadijumu IA, 8 (30,76%) u stadijumu IB, 3 (11,53%) u stadijumu IC, 4 (15,38%) u stadijumu II, 4 (15,38%) u stadijumu III, a 3 (11,53%) u stadijumu IV FIGO klasifikacije (Grafikon 5.).

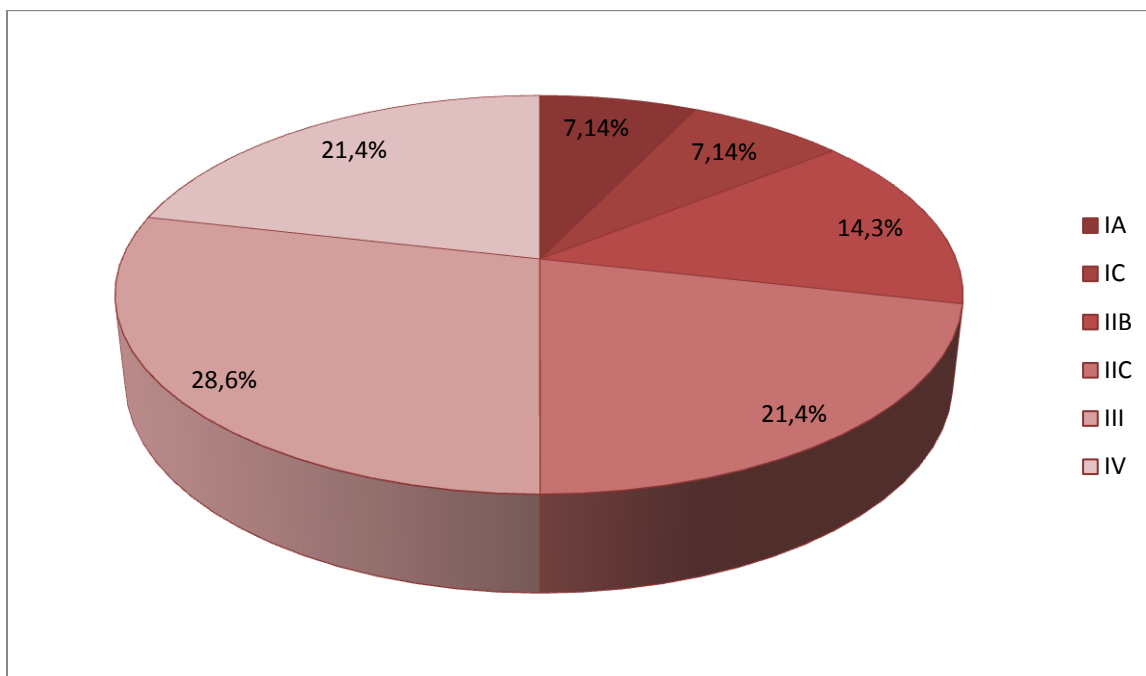


Grafikon 5. Distribucija pacientkinja sa karcinomom endometrijuma u odnosu na FIGO klasifikaciju.

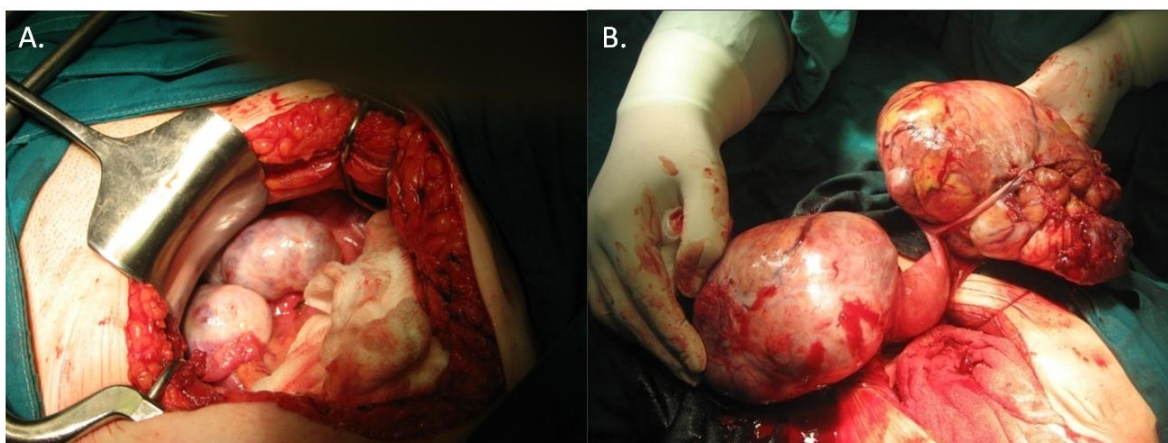


Slika 17 . Histopatološki preparati pacientkinja sa karcinomom endometrijuma. A. FIGO st I B, infiltracija do 50 % miometrijuma. B. FIGO st II , miomi materice i infiltracija cerviksa. C. Stenoza cerviksa sa piometrom, FIGO st II. D. FIGO st III A, gr. 3.

U grupi E pacijentkinja sa malignim tumorom jajnika, 1 (7,14%) pacijentkinja bila je u FIGO stadijumu IA, 1(7,14%) u stadijumu IC, 2 (14,28%) u stadijumu IIB, 3 (21,42%) u stadijumu IIC, 4 (28,57%) u stadijumu III i 3 (21,42%) u stadijumu IV. (Grafikon 6.)



Grafikon 6. Distribucija pacijentkinja sa malignim tumorom jajnika u odnosu na FIGO klasifikaciju.

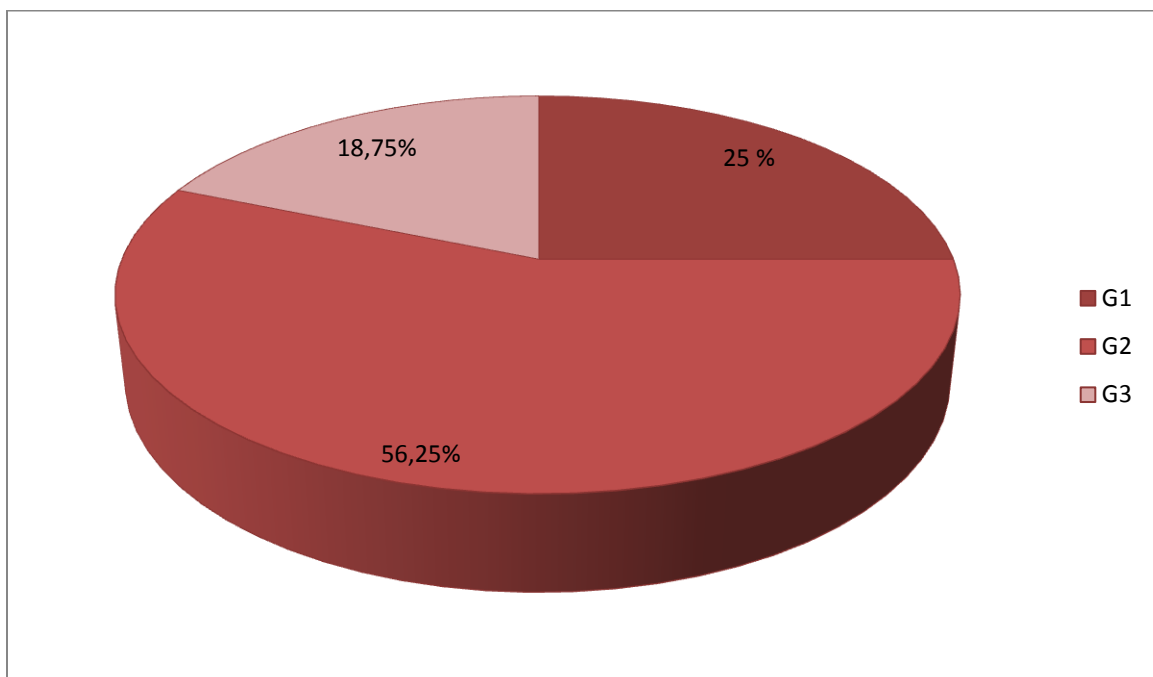


Slika 18. Intraoperativni nalaz pacijentkinja sa epitelijalnim karcinomom jajnika. A. Serozni cistadenokarcinom FIGO st I C. B. Cistadenokarcinom FIGO st III C.

U grupi A pacijentkinja sa karcinomom vulve, 1 pacijentkinja (33,33%) imala je dobro diferentovan tumor histološkog gradusa G1, dok su 2 (66,66%) imale srednje diferentovan tumor G2 histološkog gradusa.

Grupu B činila je 1 pacijentkinja sa karcinomom vagine, koji je bio dobro diferentovan- G1.

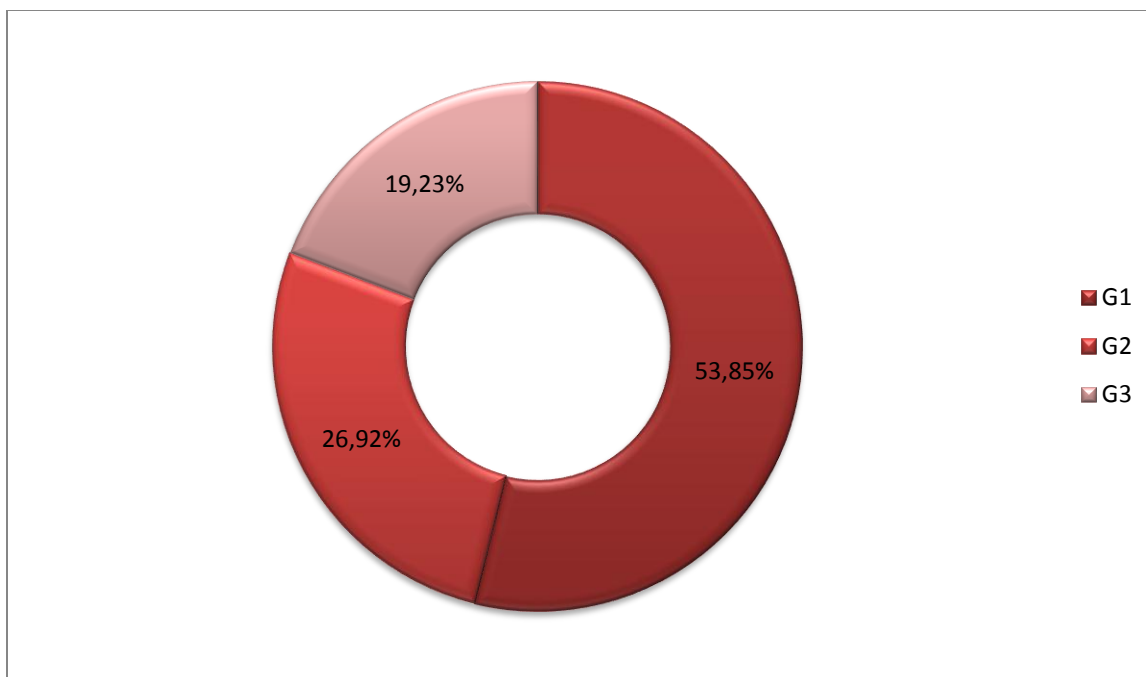
U grupi C pacijentkinja sa karcinomom grlića materice, 8 pacijentkinja (25%) imalo je dobro diferentovan tumor G1 histološkog gradusa, 18 (56,25%) srednje diferentovan tumor histološkog gradusa G2, dok je kod 6 (18,75%) otkriven loše diferentovan tumor G3 histološkog gradusa. (Grafikon 7.)



Grafikon 7. Stepen histološke diferencijacije karcinoma grlića materice.

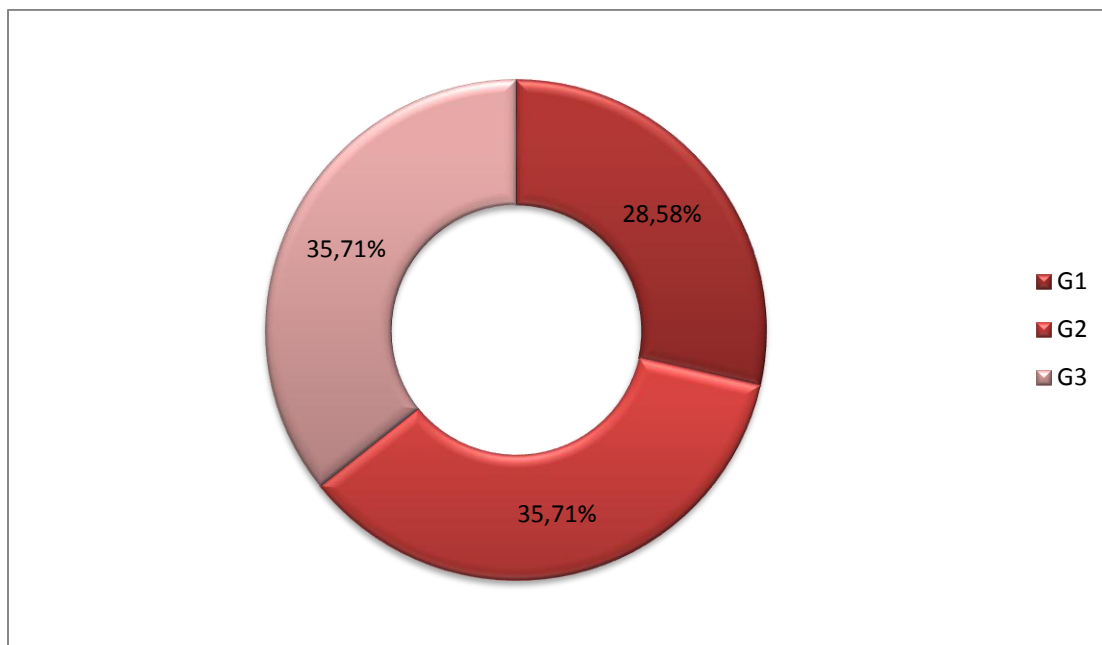
U grupi D pacijentkinja sa malignim tumorom endometrijuma, od 4 pacijentkinje sa sarkomom, 2 pacijentkinje (50%) imale su niskogradusni (low grade) tumor, dok su 2 (50%) imale visokogradusni (*high grade*) tumor. Od 26 pacijentkinja sa karcinomom endometrijuma, 14 pacijentkinja (53,85%) imalo je dobro diferentovan tumor G1 histološkog gradusa, 7 (26,92%)

srednje diferentovan-G2 tumor, dok je 5 (19,23%) imalo loše diferentovan tumor histološkog gradusa G3 (Grafikon 8.)



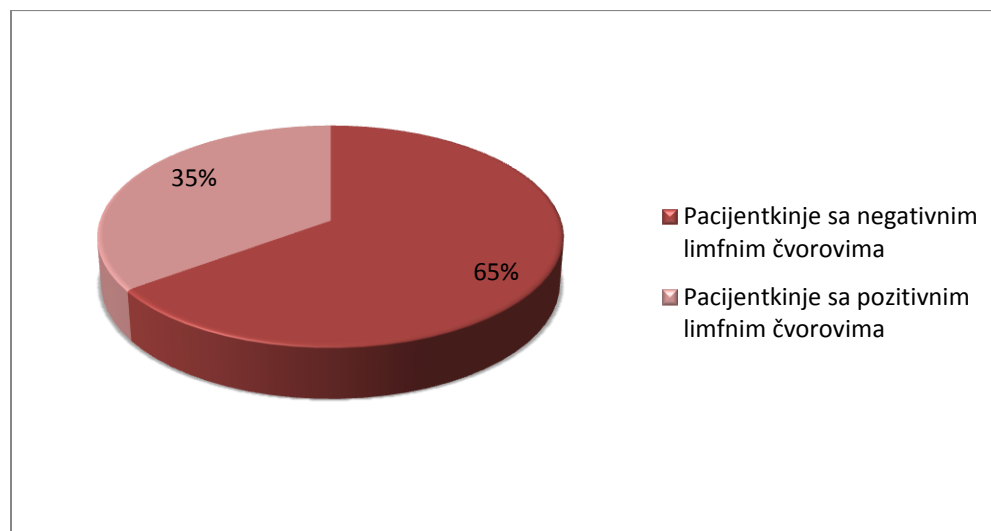
Grafikon 8. Stepen histološke diferencijacije karcinoma tela materice.

U grupi E pacijentkinja sa malignim tumorom jajnika, 4 pacijentkinje (28,58%) imale su dobro diferentovan tumor, 5 (35,71%) srednje, a 5 pacijentkinja (35,71%) loše diferentovan tumor G3 histološkog gradusa (Grafikon 9.)



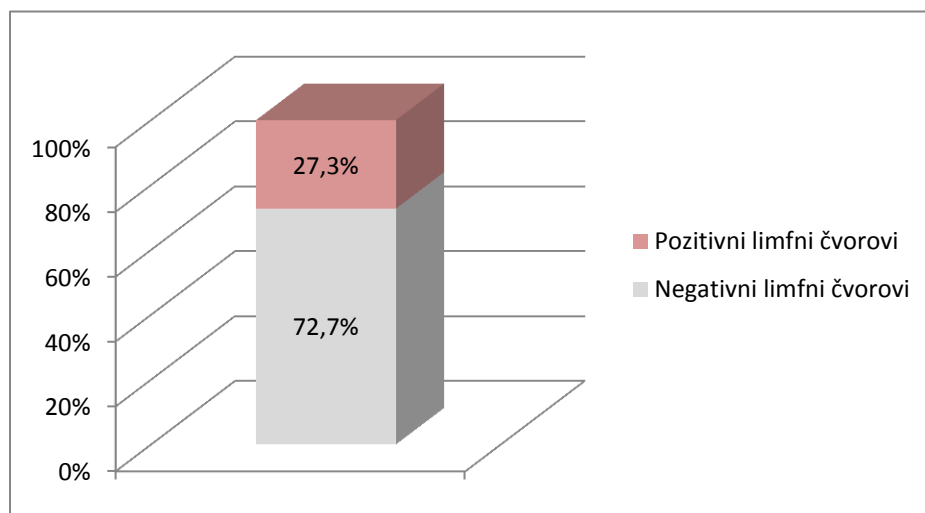
Grafikon 9. Stepen histološke diferencijacije tumora jajnika.

Ukupno 2320 limfnih čvorova je mapirano i patohistološki pregledano kod 80 pacijenata. Metastaze u limfnim čvorovima patohistološki su verifikovane kod 28 pacijenata (35%) (Grafikon 10.).



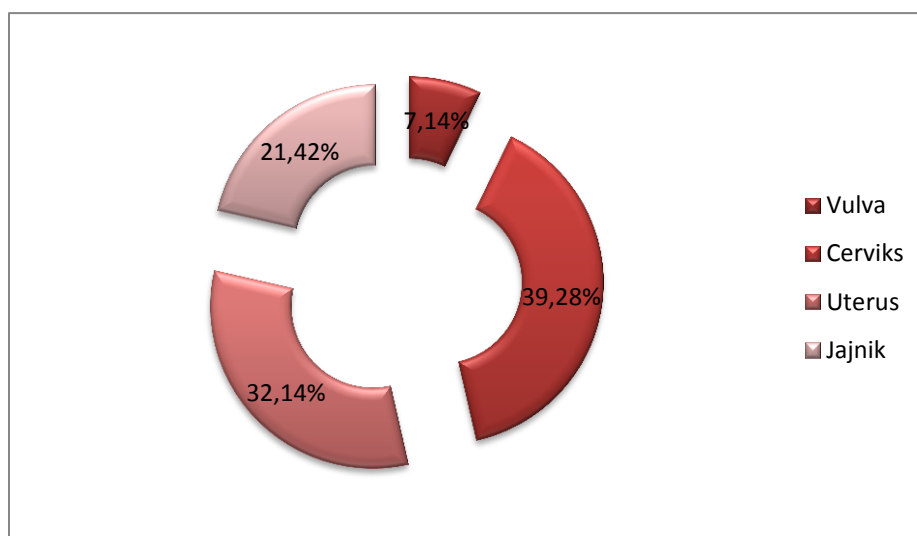
Grafikon 10. Distribucija pacijentkinja u odnosu na postojanje metastaza u karličnim limfnim čvorovima

Kod ovih 28(35%) pacijentkinja, 152 (27,28%) od ukupno 557 limfnih čvorova bilo je metastatski izmenjeno na patohistološkom pregledu (Grafikon 11.). Kod ostale 52 (65%) pacijentkinje 1763 limfnih čvorova nije bilo metastatski izmenjeno.



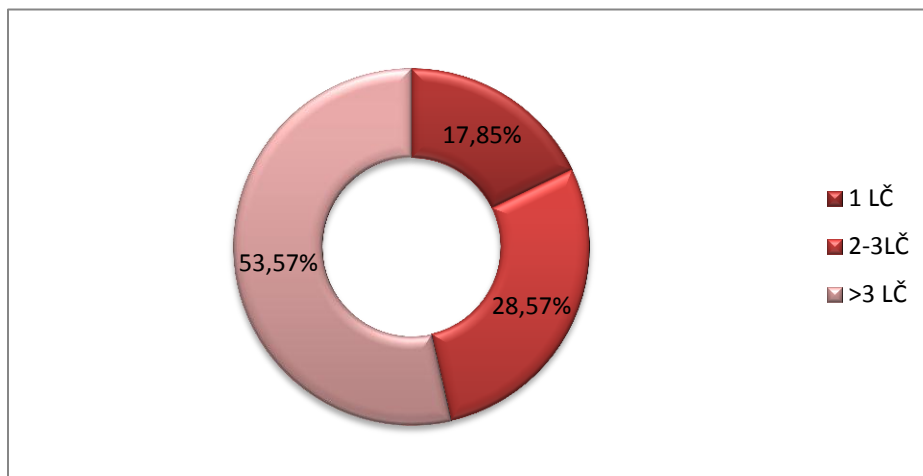
Grafikon 11. Odnos broja pozitivnih i negativnih limfnih čvorova kod 28 pacijentkinja sa metastazama u karličnim limfnim čvorovima (patohistološki pregled).

Metastaze u limfnim čvorovima utvrđene su kod 2 pacijentkinje (7,14%) sa karcinomom vulve, 11 (39,28%) sa karcinomom cerviksa, 9 (32,14%) sa tumorima tela materice, te 6 (21,42%) sa tumorima jajnika (Grafikon 12.)



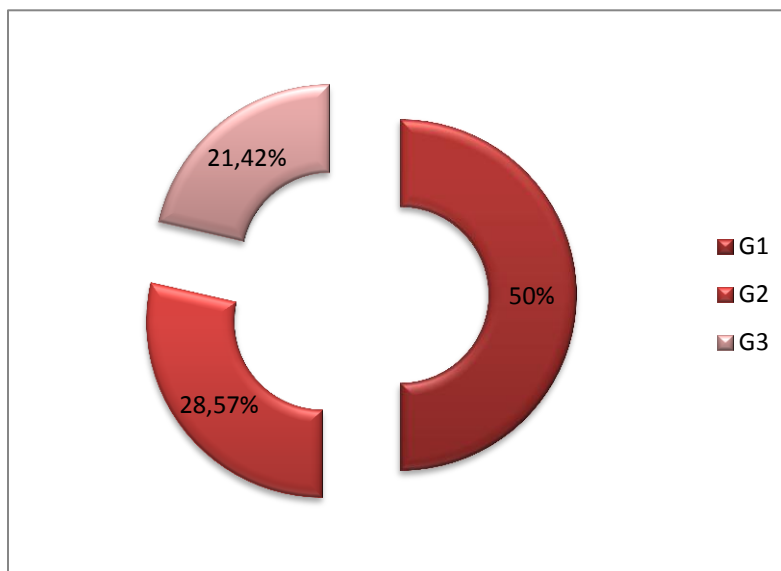
Grafikon 12. Distribucija pozitivnih limfnih čvorova u odnosu na primarnu lokalizaciju tumora.

Kod 5 pacijentkinja (17,85%) metastaze su pronađene u jednom limfnom čvoru, 8 (28,57%) imalo je 2-3 pozitivna limfna čvora, dok je kod 15 (53,57%) otkriveno više od 3 pozitivna limfna čvora (Grafikon 13.)



Grafikon 13. Broj utvrđenih pozitivnih limfnih čvorova po pacijentu.

Od 28 pacijentkinja kod kojih su utvrđeni pozitivni limfni čvorovi, 14 pacijentkinja (50%) imalo je dobro diferentovan primarni tumor, 8 (28,57%) srednje diferentovan, dok je 6 (21,42%) imalo loše diferentovan primarni tumor (Grafikon 14.)



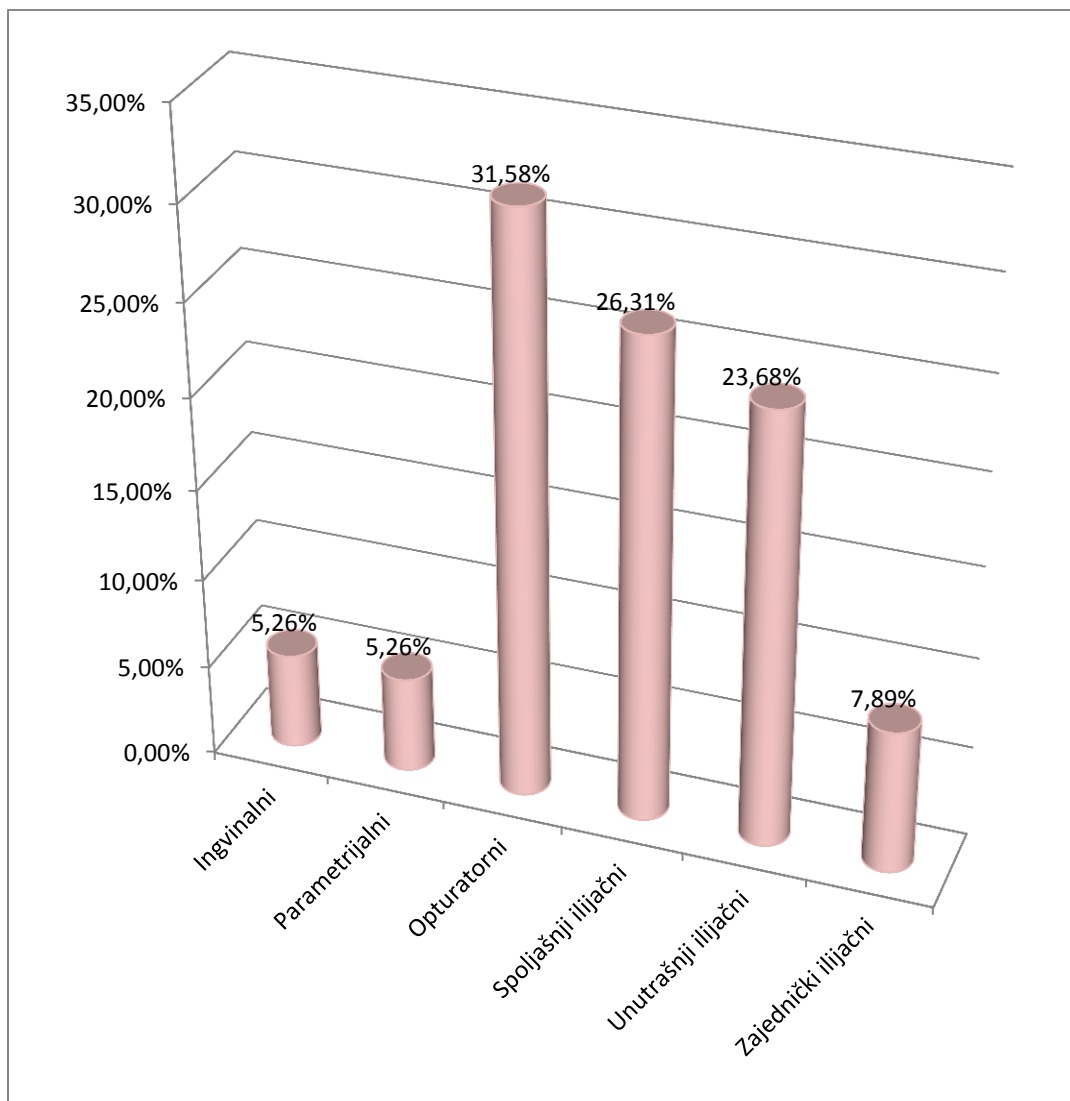
Grafikon 14. Stepen diferencijacije primarnog tumora kod pacijentkinja sa pozitivnim limfnim čvorovima.

Histološki gradus primarnog tumora i broj pozitivnih limfnih čvorova u odnosu na lokalizaciju primarnog tumora prikazani su u Tabeli 18.

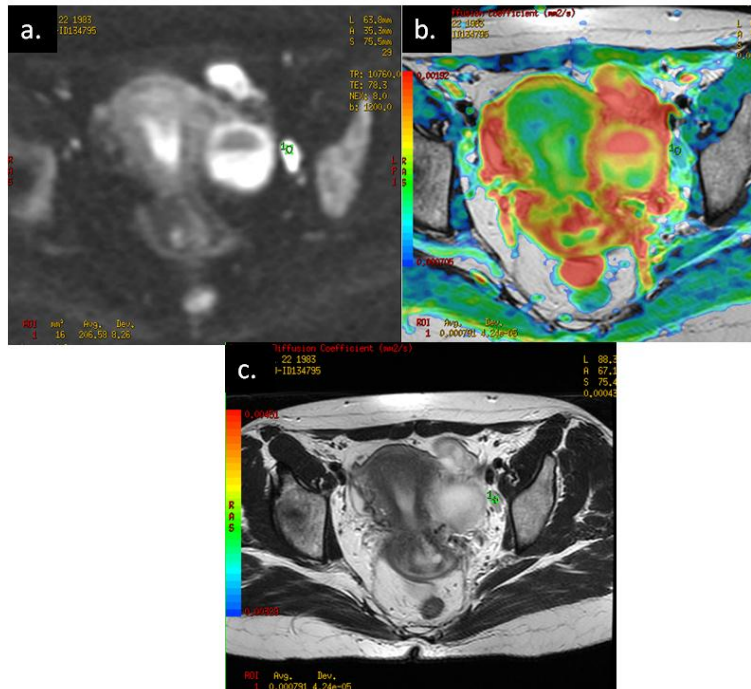
Tabela 18. Histološki gradus primarnog tumora i broj pozitivnih limfnih čvorova u odnosu na lokalizaciju primarnog tumora.

Lokalizacija primarnog tumora (broj pacijentkinja)	Histološki gradus tumora				Broj pozitivnih limfnih čvorova			
	G1	G2	G3	Ukupno	1	2-3	>3	Ukupno
Vulva	0	2	0	2	0	1	1	2
Grlić materice	6	3	2	11	2	3	6	11
Telo materice	5	2	2	9	2	2	5	9
Jajnik	2	2	2	6	1	2	3	6
Ukupno	14	8	6	28	5	8	15	28

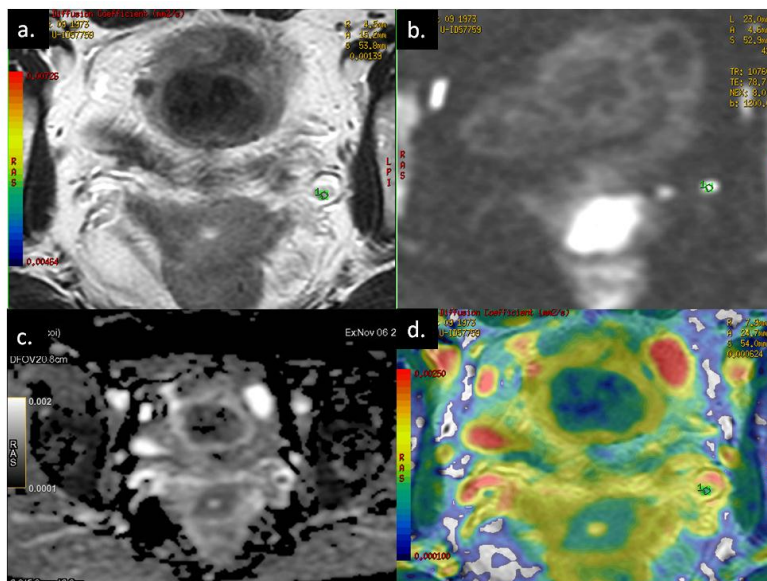
Od ukupno 152 metastatski izmenjena limfna čvora u našoj studiji, 8 limfnih čvorova (5,26%) pripadalo je ingvinalnoj grupi od čega 5 (3,289%) površnoj ingvinalnoj, a 3 (1,97%) dubokoj ingvinalnoj grupi, 8 (5,26%) parametrijalnoj grupi, 48 (31,58%) opturatornoj grupi, 40 (26,31%) spoljašnjoj ilijačnoj grupi, 36 (23,684%) unutrašnjoj ilijačnoj grupi, dok je 12 (7,89%) pripadalo zajedničkoj ilijačnoj grupi karličnih limfnih čvorova (Grafikon15.)



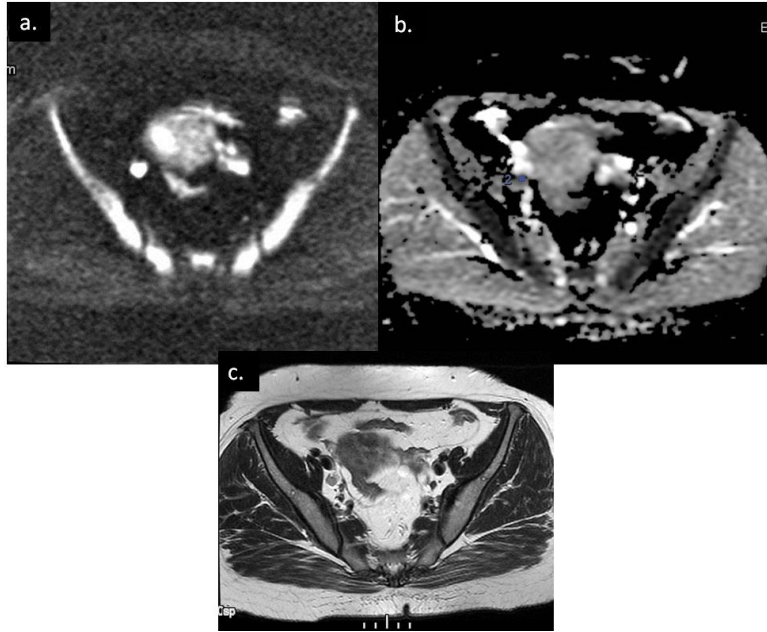
Grafikon 15. Distribucija metastatski izmenjenih limfnih čvorova u odnosu na grupe karličnih limfnih čvorova.



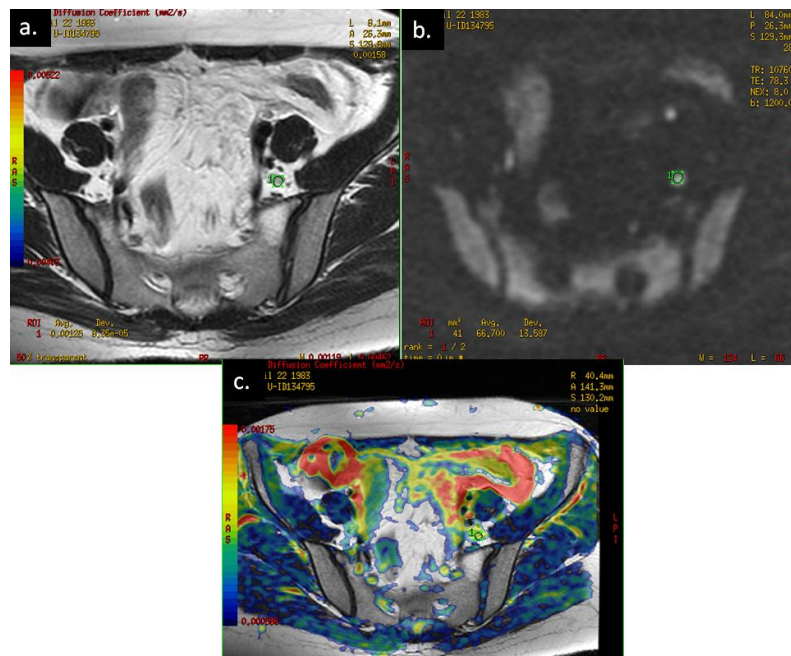
Slika 19 . Pacijentkinja stara 33 godine sa seroznim cistadenokarcinomom levog jajnika FIGO stadijum IIIC. Metastatski izmenjen uvećan limfni čvor spoljašnje ilijačne grupe sa leve strane, koji pokazuje znake restrikcije difuzije. A. Aksijalna difuziono otežana sekvenca visoke b vrednosti. B. Fuzija ADC mape i T2 otežane sekvenca u aksijalnoj ravni. C. Aksijalna T2 otežana sekvenca.



Slika 20 . Pacijentkinja stara 43 godine sa srednje diferentovanim planocelularnim karcinomom grlića materice FIGO IIB stadijuma. Parametrijalni limfni čvor dijametra oko 5mm, sa znacima restrikcije difuzije i patohistološki dokazanim prisustvom metastatskih ćelija. A. Aksijalni T2W presek. B. Aksijalna DWI sekvenca visoke b vrednosti. C. ADC mapa. D. Fuzionisani prikaz T2 otežane sekvenca i odgovarajuće ADC mape.



Slika21 . Pacijentkinja stara 56 godina sa dobro diferentovanim planocelularnim karcinomom grlića materice IB2 stadijuma. Opturatorno sa desne strane evidentan limfni čvor granične veličine sa znacima restrikcije difuzije i patohistološki potvrđenom metastatskom invazijom. A. Aksijalna DWI sekvenca visoke b vrednosti. B. ADC mapa. C. Aksijalni T2W presek.



Slika 22 . Pacijentkinja stara 63 godine sa srednje diferentovanim karcinomom endometrijskuma FIGO IC stadijuma. Evidentira se limfni čvor normalne veličine zajedničke ilijačne grupe sa leve strane, koji pokazuje znake restrikcije difuzije, ali uz visoke ADC vrednosti ($1,25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Patohistološki nalaz ukazuje na reaktivno izmenjen limfni čvor. A. Aksijalni T2W presek B. Aksijalna DWI sekvenca visoke b vrednosti. C. Fuzionisani prikaz T2 otežane sekvenca i odgovarajuće ADC mape.

Broj pacijentkinja sa metastatski izmenjenim limfnim čvorovima u odnosu na FIGO stadijum bolesti prikazan je u Tabeli 19.

Tabela 19. Distribucija pacijentkinja sa metastatski izmenjenim limfnim čvorovima u odnosu na FIGO stadijum tumora.

	FIGO I n (%)	FIGO II n (%)	FIGO III n (%)	FIGO IV n (%)	SARKOM FIGO III C n (%)
Vagina	0	0	0	0	
Vulva	0	0	2 (7,14%)	0	
Grlić materice	6 (21,42%)	5 (17,85%)	0	0	
Telo materice	0	0	4 (14,28%)	3 (10,71%)	2 (7,14%)
Jajnik	0	0	3 (10,71%)	3 (10,71%)	

Distribucija metastatski izmenjenih limfnih čvorova u odnosu na grupe karličnih limfnih čvorova prikazana je u Tabeli 20.

Tabela 20. Distribucija metastatski izmenjenih limfnih čvorova u odnosu na grupe karličnih limfnih čvorova.

Lokalizacija primarnog tumora	Grupe karličnih limfnih čvorova						Ukupno
	Parametrijalni n (%)	Opturatorni n (%)	Spoljašnji ilijačni n (%)	Unutrašnji ilijačni n (%)	Zajednički ilijačni n (%)	Ingvinalni n (%)	
Vulva	0	0	0	0	0	8 (5,26%)	8 (5,26%)
Grlić materice	8 (5,26%)	23 (15,13%)	16 (10,52%)	13 (8,55%)	5 (3,28%)	0	65 (42,76%)
Telo materice	0	14 (9,21%)	16 (10,526%)	14 (9,21%)	2 (1,31%)	0	46 (30,26%)
Jajnik	0	11 (7,23%)	8 (5,26%)	9 (5,92%)	5 (3,28%)	0	33 (21,71%)
Ukupno	8 (5,263%)	48 (31,58%)	40 (26,31%)	36 (23,68%)	12 (7,89%)	8 (5,263%)	152

Vremenski razmak između preoperativno načinjenog magnetnorezonantnog pregleda i operativnog zahvata iznosio je 1- 22 dana (srednja vrednost 10,48, SD \pm 2,7).

Kraći prečnik limfnog čvora nije pokazao značajnu razliku između metastatskih (mean \pm SD, 8,3 \pm 5.4 mm, raspon , 4.5-30 mm) i limfnih čvorova koji nisu bili metastatski izmenjeni (6,3 mm \pm 1,5 , 4,5-9,6 mm ; $P= 0,191$) (Tabela 21.).

Tabela 21. Odnos kraćeg prečnika metastatski izmenjenih i limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni

	Mean (mm)	SD (mm)	Raspon (mm)	<i>P</i>
Metastatski izmenjeni limfni čvorovi	8,3	\pm 5.4	4,5-30	
Limfni čvorovi koji nisu metastatski izmenjeni	6,3	\pm 1,5	4,5-9,6	0,191

Duži prečnik limfnog čvora nije se značajno razlikovao između metastatski izmenjenih čvorova (12,6 mm \pm 6,1 , 8 -35 mm) i limfnih čvorova koji nisu bili metastatski izmenjeni (11,3 mm \pm 2,6 , 7,1-17,9 mm ; $P=0.419$) (Tabela 22.).

Tabela 22. Odnos dužeg prečnika metastatski izmenjenih i limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni

	Mean (mm)	SD (mm)	Raspon (mm)	<i>P</i>
Metastatski izmenjeni limfni čvorovi	12,6	\pm 6,1	8-35	
Limfni čvorovi koji nisu metastatski izmenjeni	11,3	\pm 2,6	7,1-17,9	0.419

Izmerena ADC vrednost bila je značajno niža kod metastatski izmenjenih limfnih čvorova (mean \pm SD , ADC: 0,8725 x 10⁻³ mm²/s \pm 0,0125) nego kod limfnih čvorova koji nisu bili metastatski izmenjeni (mean \pm SD, ADC: 1,116 x 10⁻³ mm²/s \pm 0,1848; $P=0,001$) (Tabela 23.).

Tabela 23. Odnos ADC vrednosti metastatski izmenjenih i limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni

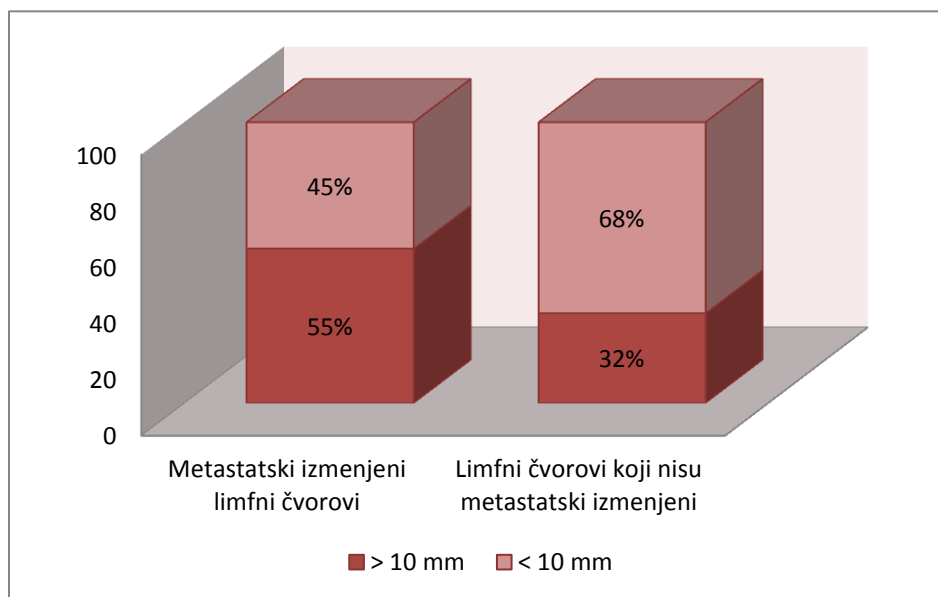
	Mean x 10 ⁻³ mm ² /s	SD x 10 ⁻³ mm ² /s	P
Metastatski izmenjeni limfni čvorovi	0,8725	± 0,0125	
Limfni čvorovi koji nisu metastatski izmenjeni	1,116	± 0,1848	0,001

Prosečne vrednosti ADC kod $b = 800$ s/mm² i $b = 1200$ s/mm² nisu se značajno razlikovale između metastatski izmenjenih limfnih čvorova (mean ± SD, ADC: 0,8575 ± 0,0125 x 10⁻³ mm²/s, ADC: 0,8859 ± 0,0125 x 10⁻³ mm²/s) i limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni (mean ± SD, ADC: 1,0345 ± 0,1222 x 10⁻³ mm²/s, ADC: 1,1125 ± 0,1638 x 10⁻³ mm²/s; $P = 0,657$ i $P = 0,877$) (Tabela 24.).

Tabela 24. Odnos prosečnih ADC vrednosti limfnih čvorova kod vrednosti $b = 0$ s/mm², $b = 800$ s/mm² i $b = 1200$ s/mm² metastatski izmenjenih i limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni

ADC	Mean ± SD x 10 ⁻³ mm ² /s	P	Mean ± SD x 10 ⁻³ mm ² /s	P
<i>b</i>	800 s/mm ²		1200 s/mm ²	
Metastatski izmenjeni limfni čvorovi	0,8575 ± 0,0125		0,8859 ± 0,0125	
Limfni čvorovi koji nisu metastatski izmenjeni	1,0345 ± 0,1222	0,657	1,1125 ± 0,1638	0,877

Kraći prečnik limfnih čvorova bio je > 10 mm kod 55% metastatski izmenjenih limfnih čvorova, i kod 32% limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni (Grafikon 16.).



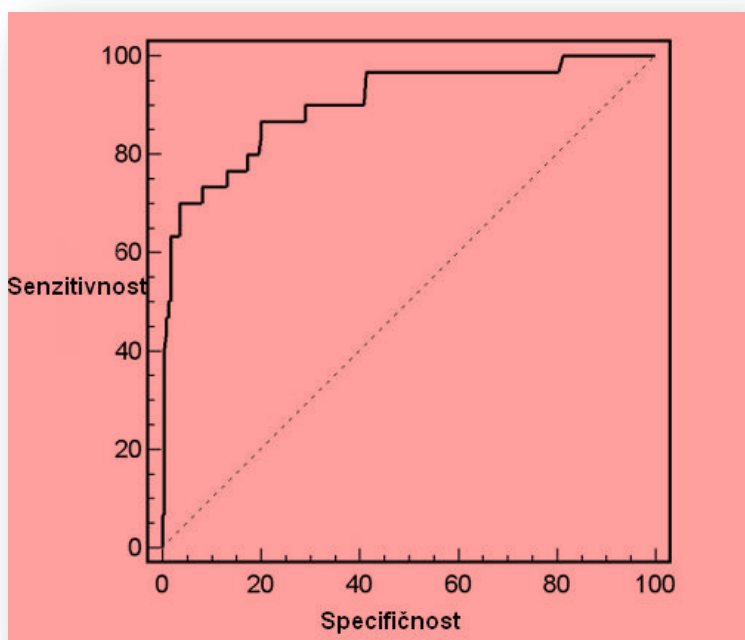
Grafikon 16. Odnos pozitivnih i negativnih limfnih čvorova kod veličine kraćeg prečnika limfnih čvorova > 10 mm

U grupi limfnih čvorova čiji je kraći prečnik < 10 mm , prosečna vrednost ADC takođe je značajno manja u metastatskim ($0,7879 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$) nego u limfnim čvorovima koji nisu metastatski izmenjeni ($1,016 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$) (Tabela 25)

Tabela 25. Odnos ADC vrednosti metastatski izmenjenih i limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni u podgrupi limfnih čvorova sa kraćim prečnikom < 10 mm

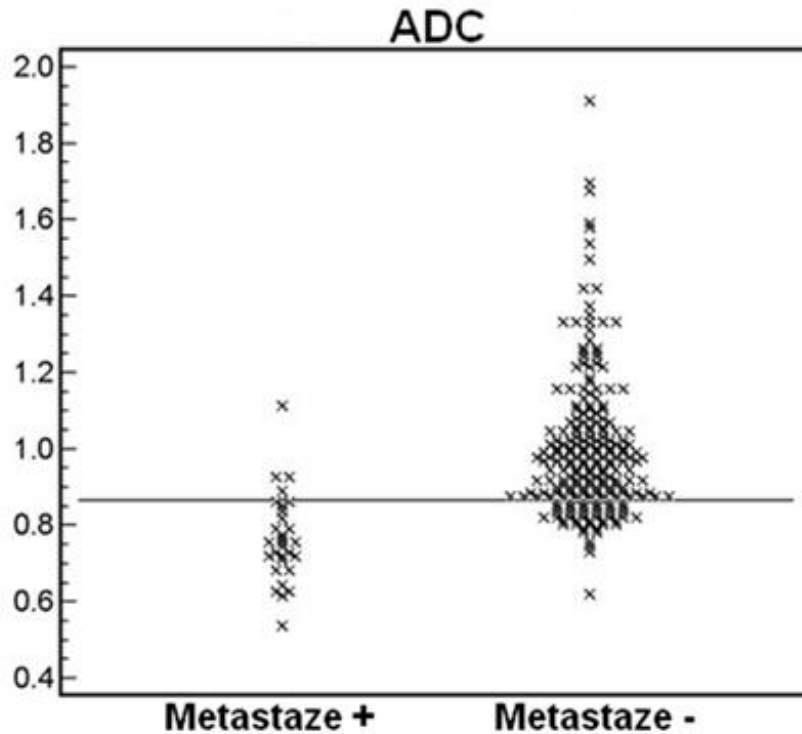
	Mean $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	SD $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	<i>P</i>
Metastatski izmenjeni limfni čvorovi	0,7879	± 0,0125	
Limfni čvorovi koji nisu metastatski izmenjeni	1,016	± 0,1848	0,001

Površina ispod ROC krive za diferencijaciju metastatskih od limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni predstavljena je vrednošću 0,901 (standardna greška , 0,022 ; 95 % CI , 0,857-0,937) (Grafikon 17.). Iz ROC krive određen je ADC od $0,860 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ kao kritična vrednost za razlikovanje metastatskih od limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni (Grafikon 18.). Dakle, limfni čvor sa vrednošću $\text{ADC} \leq 0,860 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ smatran je metastatski izmenjenim.



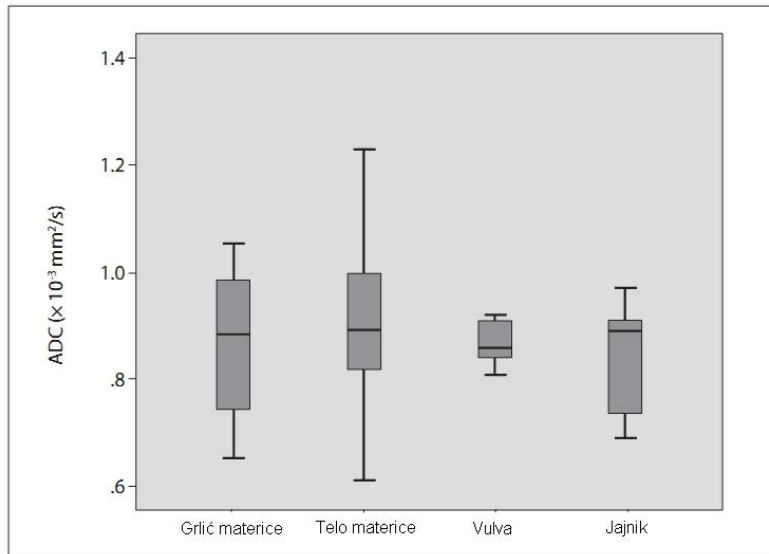
Grafikon 17. ROC (*Receiver-operating curve*) kriva za ADC za diferencijaciju metastatskih od limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni. Površina ispod ROC krive je 0,90 (standardna greška , 0,022 ; 95 % CI , 0,857-0,937) .

Navedeni prag ROC krive daje senzitivnost na leziju („*lesion-based*“) koja iznosi 89%, specifičnost 85% i ukupnu tačnost od 86% za razlikovanje metastatskog od limfnog čvora koji nije metastatski izmenjen.



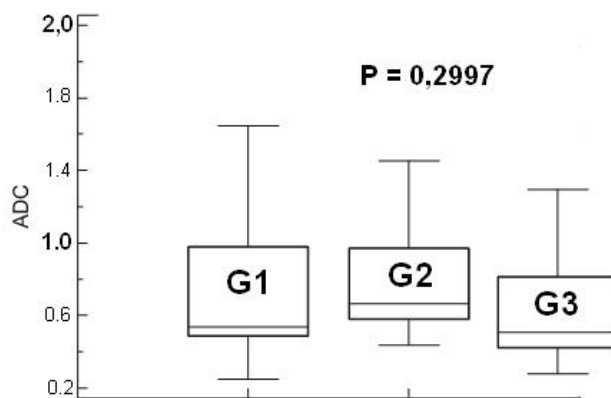
Grafikon 18. ADC za metastatske i limfne čvorove koji nisu metastatski izmenjeni. Sa $ADC=0,860 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ kao kritičnom vrednošću, senzitivnost, specifičnost i ukupna preciznost za diferencijaciju metastatski od limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni iznose: 89% , 85% i 86 % , respektivno.

Komparacija prosečnih ADC vrednosti metastatski izmenjenih limfnih čvorova svrstanih prema lokalizaciji primarnog tumora u grupe A-E (vulva,vagina, grlić materice, telo materice, jajnik) prikazana je u Grafikonu 19. Prosečne vrednosti ADC grupa malignih limfnih čvorova prema lokalizaciji primarnog tumora nisu pokazale statistički značajnu razliku ($P > 0,001$). Tumori vagine nisu prikazani u ovoj komparaciji jer jedna pacijentkinja sa ovim tumorom u našoj studiji nije imala limfogene metastaze.



Grafikon 19. Prosečne vrednosti ADC metastatski izmenjenih metastaza kod karcinoma grlića materice, malignih tumora tela materice, karcinoma vulve, i karcinoma jajnika.

Box-plot dijagram (Grafikon) prikazuje komparaciju prosečnih ADC vrednosti metastatski izmenjenih limfnih čvorova svstanih u tri grupe prema histološkoj diferencijaciji primarnog tumora (G1,G2 i G3). Prosečne vrednosti ADC grupa malignih limfnih čvorova prema histopatološkoj diferencijaciji primarnog tumora pokazale su razliku, ali ona nije bila statistički značajna ($P= 0,2997$).



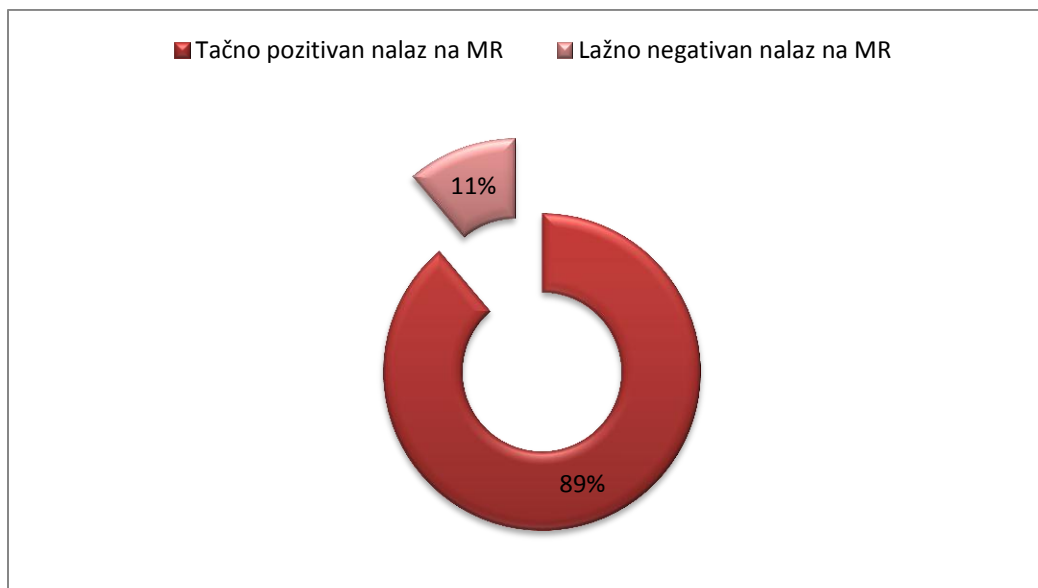
Grafikon 20. Box-plot dijagram- komparacija prosečnih vrednosti ADC malignih limfnih čvorova svstanih u tri grupe prema histološkoj diferencijaciji primarnog tumora (G1,G2 i G3). ADC vrednosti benignih limfnih čvorova više su od ADC vrednosti malignih limfnih čvorova

Tačnost indeksnog testa (difuziono otežane MR sekvence- DWI MR) ocenjivana je u odnosu na referentni test (“zlatni standard”) koji pruža najprecizniju informaciju o stanju karličnih limfnih čvorova- patohistološki pregled (referentni test). Ako se koristi vrednost ADC od $0,860 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ kao kritična vrednost za razlikovanje metastatskih od limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni, senzitivnost DWI MR iznosila je 89%, specifičnost 85% i ukupna tačnost 86%. Pozitivna prediktivna vrednost (PPV) DWI MR u detekciji limfnih metastaza u karličnoj i ingvinalnoj regiji iznosila je 30%. Negativna prediktivna vrednost (NPV) testa iznosila je 99% (Tabela 26.).

Tabela 26. Vrednovanje dijagnostičkih performansi MR DWI u detekciji metastaza u karličnim limfnim čvorovima kod malignih oboljenja ženskih polnih organa- ADC kriterijum

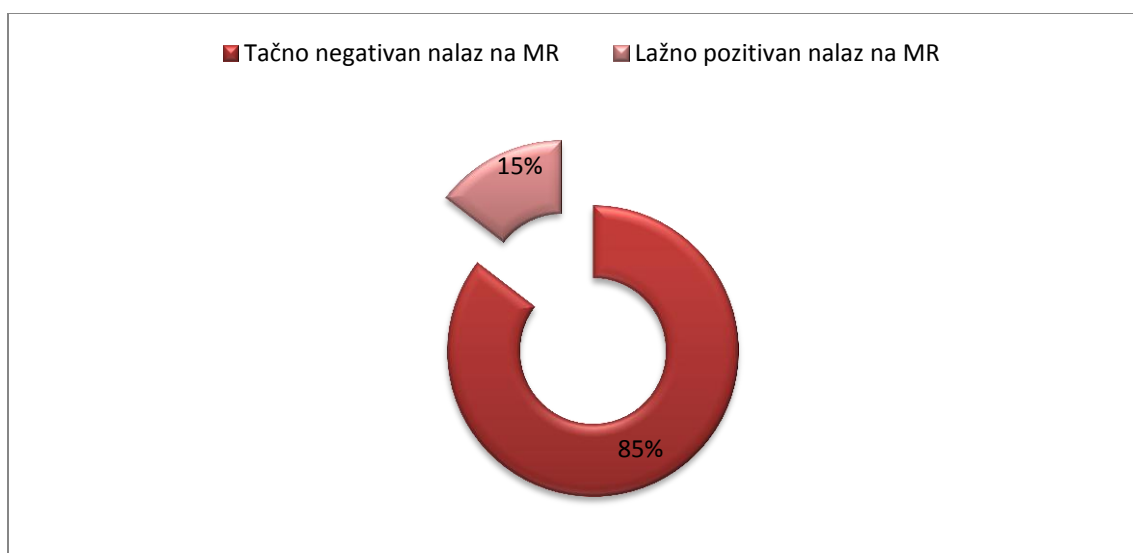
		Stvarni status limfnih čvorova na osnovu referentnog („zlatnog“) standarda – PH pregled		
		Pozitivni (D+) 152	Negativni (D-) 2168	UKUPNO
Rezultat indeksnog Testa (MRI DWI)	Pozitivan(T+)	TP 135	LP 316	TP+LP 451
	Negativan(T-)	LN 17	TN 1852	LN+TN 1869
	Ukupno	<i>TP+LN</i> 152	<i>LP+TN</i> 2168	<i>N</i> 2320
Senzitivnost $Se = (TP/TP+LN) \times 100$	Specifičnost $Sp = (TN/ LP + TN) \times 100$	Sveukupna tačnost $St = (TP+TN/ N) \times 100$	PPV $PPV = (TP/ TP+LP) \times 100$	NPV $NPV = (TN/ LN+TN) \times 100$
89%	85%	86%	30%	99%

Od ukupnog broja patohistološki verifikovanih metastatski izmenjenih limfnih čvorova u karlici i ingvinumu, MR je na osnovu ADC kriterijuma detektovala ukupno 89% (135/152) (tačno pozitivan nalaz), dok 11% (17/152) metastatski izmenjenih limfnih čvorova nije identifikovala (lažno negativan nalaz) (Grafikon 21).



Grafikon 21. Nalaz MR kod patohistološki verifikovanih metastatski izmenjenih limfnih čvorova (karlica i ingvinum) na osnovu ADC kriterijuma

Od ukupnog broja limfnih čvorova u karlici i ingvinumu koji nisu metastatski izmenjeni (patohistološki verifikovano), MR je na osnovu ADC kriterijuma identifikovala 85% (1852/2168) kao negativne (tačno negativan nalaz), dok je 15% (316/2168) negativnih limfnih čvorova registrovano kao pozitivan nalaz na MR (lažno pozitivan nalaz)(Grafikoni 22).



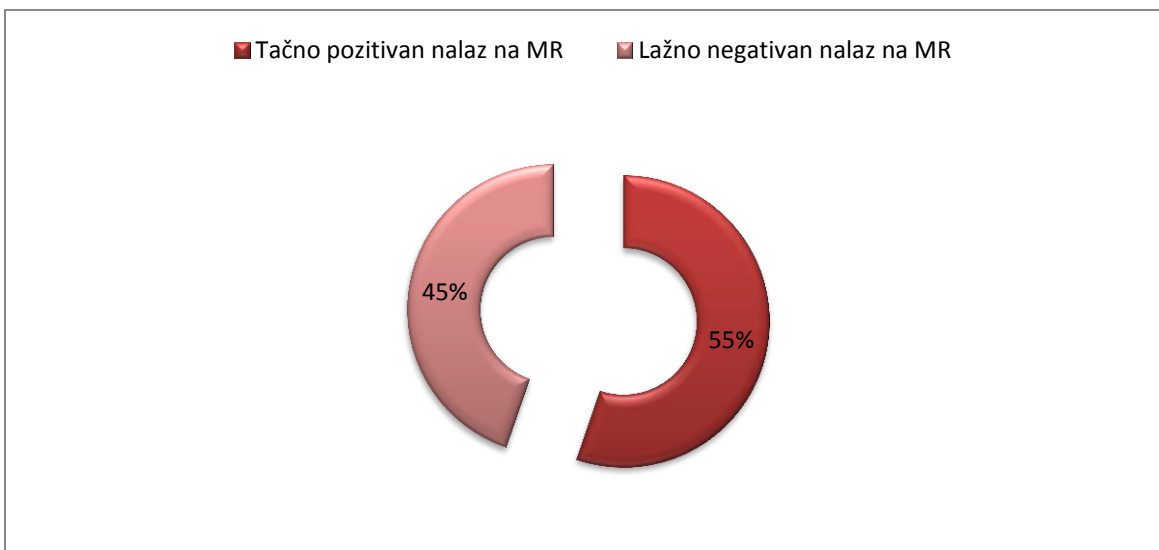
Grafikon 22. Nalaz MR kod limfnih čvorova u karlici koji nisu metastatski izmenjeni (patohistološki verifikovano) – ADC kriterijum

Ako se definiše kriterijum veličine-kraći prečnik limfnog čvora >10 mm za diferencijaciju malignih od benignih limfnih čvorova, MR je imala sledeće dijagnostičke performanse: senzitivnost od 55%, specifičnost 74%, sveukupna tačnost od 73%, pozitivnu prediktivnu vrednost od 13% i negativnu prediktivnu vrednost od 96% (Tabela 27)

Tabela 27. Procena dijagnostičke tačnosti MR u detekciji metastaza u karličnim limfnim čvorovima na osnovu kriterijuma veličine kraćeg prečnika čvora

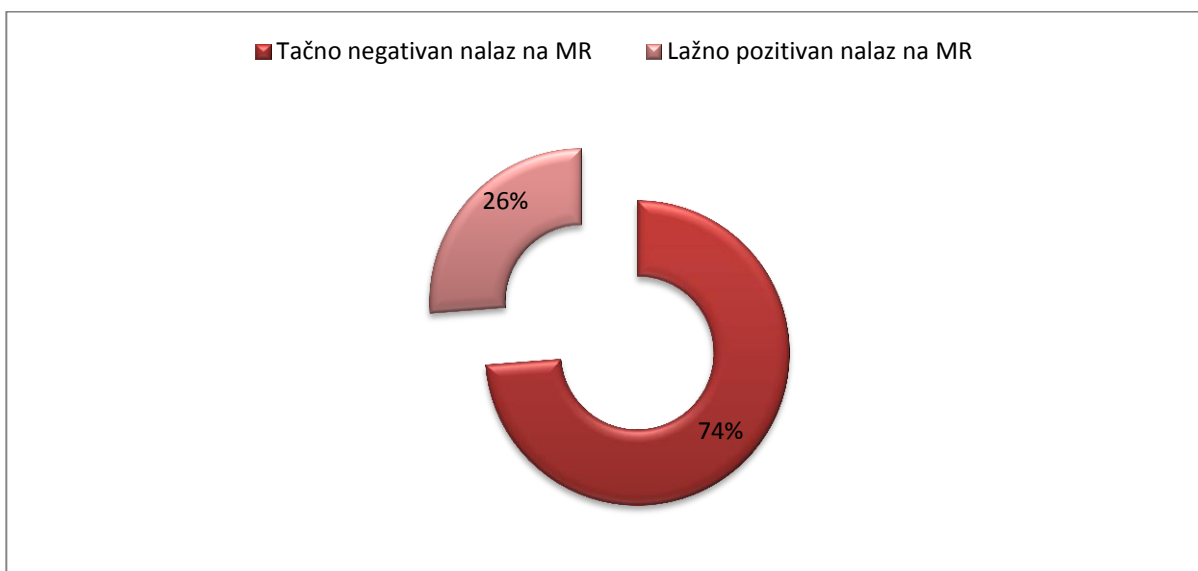
		Stvarni status limfnih čvorova na osnovu referentnog („zlatnog“) standarda – PH pregled		
		Pozitivni (D+) 152	Negativni (D-) 2168	UKUPNO
Rezultat indeksnog Testa (MRI) Kriterijum dijametar kraćeg prečnika	Pozitivan(T+)	TP 84	LP 568	TP+LP 652
	Negativan(T-)	LN 68	TN 1600	LN+TN 1668
Ukupno		TP+LN 152	LP+TN 2168	N 2320
Senzitivnost $Se = (TP/TP+LN) \times 100$	Specifičnost $Sp = (TN/ LP + TN) \times 100$	Sveukupna tačnost $St = (TP+TN/ N) \times 100$	PPV $PPV = (TP/ TP+LP) \times 100$	NPV $NPV = (TN/ LN+TN) \times 100$
55%	74%	73%	13%	96%

Od ukupnog broja patohistološki verifikovanih metastatski izmenjenih limfnih čvorova u karlici i ingvinumu, MR je na osnovu kriterijuma veličine kraćeg prečnika limfnog čvora >10 mm detektovala ukupno 55% (84/152) (tačno pozitivan nalaz), dok 45% (68/152) metastatski izmenjenih limfnih čvorova nije identifikovala (lažno negativan nalaz).



Grafikon 23. Nalaz MR kod patohistološki verifikovanih metastatski izmenjenih limfnih čvorova (karlica) na osnovu kriterijuma veličine kraćeg prečnika limfnog čvora

Od ukupnog broja limfnih čvorova u karlici koji nisu metastatski izmenjeni (patohistološki verifikovano), MR je identifikovala 74% (1600/2168) kao negativne (tačno negativan nalaz), dok je 26% (568/2168) negativnih limfnih čvorova registrovano kao pozitivan nalaz na MR (lažno pozitivan nalaz)(Grafikoni 24).



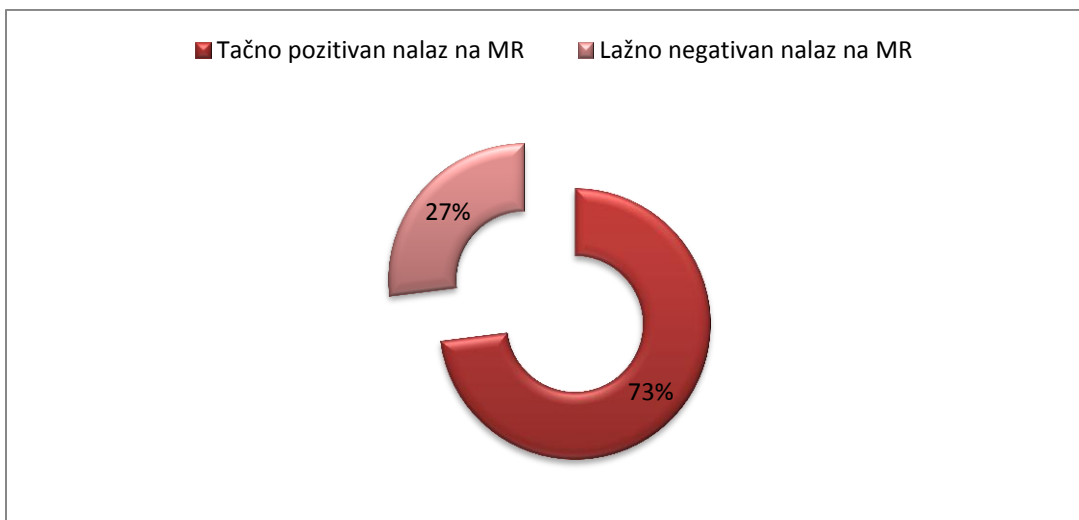
Grafikon 24. Nalaz MR kod limfnih čvorova u karlici koji nisu metastatski izmenjeni (patohistološki verifikovano) - kriterijum veličine kraćeg prečnika limfnog čvora

Na osnovu kriterijuma veličine dužeg prečnika limfnog čvora, MR u diferencijaciji malignih od limfnih čvorova koji nisu maligno izmenjeni, ispoljila je sledeće dijagnostičke performanse: senzitivnost od 73%, specifičnost 66%, sveukupnu tačnost od 67%, pozitivnu prediktivnu vrednost od 13% i negativnu prediktivnu vrednost od 97% (Tabela 28)

Tabela 28. Procena dijagnostičke tačnosti MR u detekciji metastaza u karličnim limfnim čvorovima na osnovu kriterijuma veličine dužeg prečnika čvora

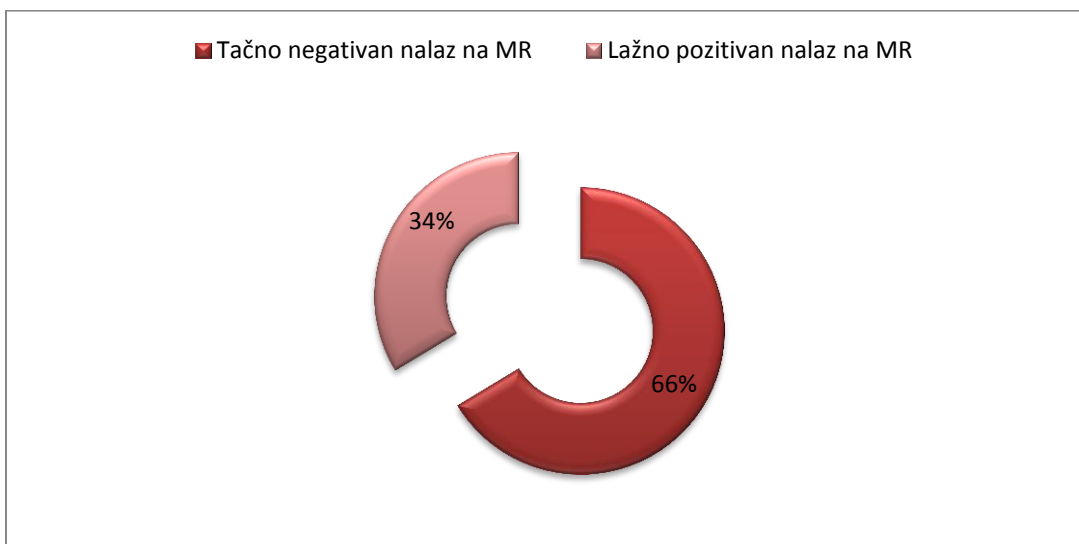
		Stvarni status limfnih čvorova na osnovu referentnog („zlatnog“) standarda – PH pregled		
		Pozitivni (D+) 152	Negativni (D-) 2168	UKUPNO
Rezultat indeksnog Testa (MRI) Kriterijum dijametar dužeg prečnika	Pozitivan(T+)	<i>TP</i> 111	<i>LP</i> 730	<i>TP+LP</i> 841
	Negativan(T-)	<i>LN</i> 41	<i>TN</i> 1438	<i>LN+TN</i> 1479
	Ukupno	<i>TP+LN</i> 152	<i>LP+TN</i> 2168	<i>N</i> 2320
Senzitivnost $Se = (TP/TP+LN) \times 100$	Specifičnost $Sp = (TN/LP + TN) \times 100$	Sveukupna tačnost $St = (TP+TN/ N) \times 100$	PPV $PPV = (TP/TP+LP) \times 100$	NPV $NPV = (TN/LN+TN) \times 100$
73%	66%	67%	13%	97%

Od ukupnog broja patohistološki verifikovanih metastatski izmenjenih limfnih čvorova u karlici, MR je na osnovu kriterijuma veličine dužeg prečnika limfnog čvora detektovala ukupno 73% (111/152) (tačno pozitivan nalaz), dok 27% (41/152) metastatski izmenjenih limfnih čvorova nije identifikovala (lažno negativan nalaz) (Grafikoni 25).



Grafikon 25. Nalaz MR kod patohistološki verifikovanih metastatski izmenjenih limfnih čvorova (karlica) na osnovu kriterijuma veličine dužeg prečnika limfnog čvora

Od ukupnog broja limfnih čvorova u karlici i ingvinumu koji nisu metastatski izmenjeni (patohistološki verifikovano), MR je identifikovala 66% (1438/2168) kao negativne (tačno negativan nalaz), dok je 34% (730/2168) negativnih limfnih čvorova registrovano kao pozitivan nalaz na MR (lažno pozitivan nalaz).



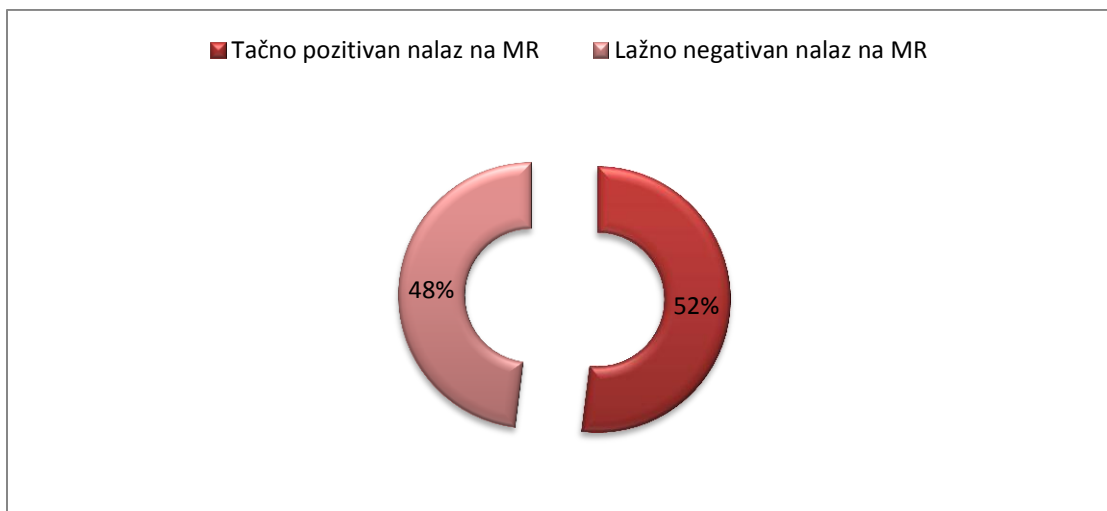
Grafikon 26. Nalaz MR kod limfnih čvorova u karlici koji nisu metastatski izmenjeni (patohistološki verifikovano) – kriterijum veličine dužeg prečnika limfnog čvora

Na osnovu kriterijuma veličine - odnosa dužeg i kraćeg prečnika limfnog čvora, MR u diferencijaciji malignih od limfnih čvorova koji nisu maligno izmenjeni, ispoljila je sledeće dijagnostičke performanse: senzitivnost od 52%, specifičnost 73%, sveukupnu tačnost od 72%, pozitivnu prediktivnu vrednost od 12% i negativnu prediktivnu vrednost od 96% (Tabela 29)

Tabela 29. Procena dijagnostičke efikasnosti MR u detekciji metastaza u karličnim limfnim čvorovima na osnovu kriterijuma veličine: odnosa dužeg i kraćeg prečnika limfnog čvora

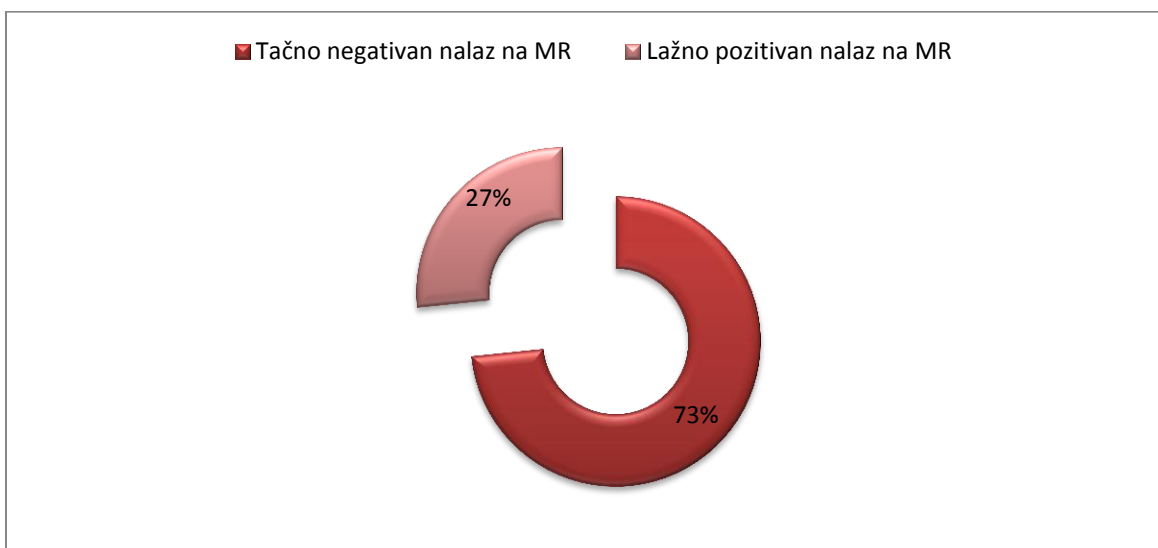
		Stvarni status limfnih čvorova na osnovu referentnog („zlatnog“) standarda – PH pregled		
		Pozitivni (D+) 152	Negativni (D-) 2168	UKUPNO
Rezultat indeksnog Testa (MRI) Kriterijum L/S ratio	Pozitivan(T+)	TP 79	LP 577	TP+LP 656
	Negativan(T-)	LN 73	TN 1591	LN+TN 1664
	Ukupno	TP+LN 152	LP+TN 2168	N 2320
Senzitivnost $Se = (TP/TP+LN) \times 100$	Specifičnost $Sp = (TN/ LP + TN) \times 100$	Sveukupna tačnost $Sr = (TP+TN/ N) \times 100$	PPV $PPV = (TP/ TP+LP) \times 100$	NPV $NPV = (TN/ LN+TN) \times 100$
52%	73%	72%	12%	96%

Od ukupnog broja patohistološki verifikovanih metastatski izmenjenih limfnih čvorova u karlici i ingvinumu, MR je na osnovu kriterijuma odnosa dužeg i kraćeg prečnika limfnog čvora detektovala ukupno 52% (79/152) (tačno pozitivan nalaz), dok 48% (73/152) metastatski izmenjenih limfnih čvorova nije identifikovala (lažno negativan nalaz) (Grafikon 27).



Grafikon 27. Nalaz MR kod patohistološki verifikovanih metastatski izmenjenih limfnih čvorova (karlica i ingvinum) na osnovu kriterijuma odnosa dužeg i kraćeg prečnika limfnog čvora

Od ukupnog broja limfnih čvorova u karlici i ingvinumu koji nisu metastatski izmenjeni (patohistološki verifikovano), MR je identifikovala 73% (1591/2168) kao negativne (tačno negativan nalaz), dok je 27% (577/2168) negativnih limfnih čvorova registrovano kao pozitivan nalaz na MR (lažno pozitivan nalaz).



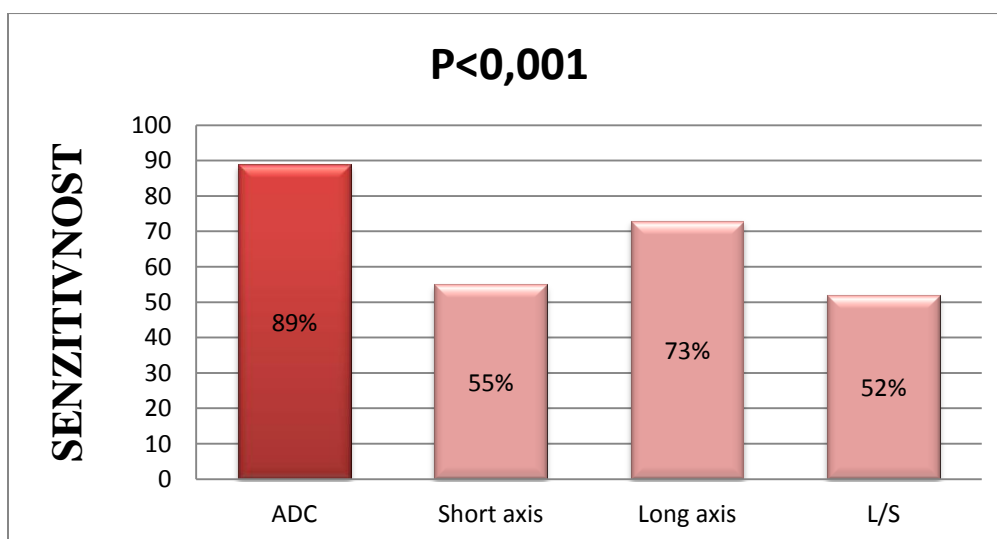
Grafikon 28. Nalaz MR kod limfnih čvorova u karlici koji nisu metastatski izmenjeni (patohistološki verifikovano) – kriterijum odnosa dužeg i kraćeg prečnika limfnog čvora

Poređenje dijagnostičkih performansi MR (senzitivnosti, specifičnosti, sveukupna tačnosti i prediktivnih vrednosti) u diferencijaciji metastatskih od ne-metastatskih limfnih čvorova za kriterijume zasnovane na veličini limfnih čvorova (kraćeg i dužeg prečnika, L/S ratio) i kriterijuma ADC prikazano je u Tabeli 30 .

Tabela 30. Poređenje dijagnostičkih performansi MRI u odnosu na kriterijum ADC i različite kriterijume veličine („*Size-based*“ kriterijum)

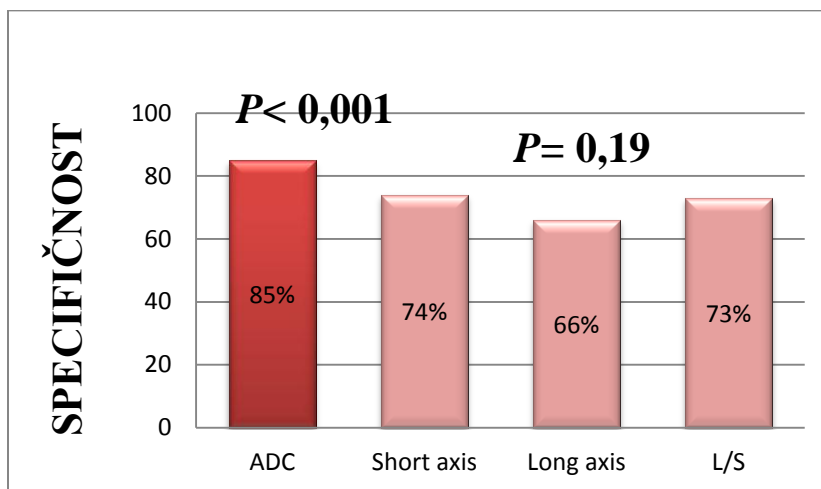
	Minimalna ADC	Kraći dijametar (<i>Short-axis Diameter</i>)	Duži dijametar (<i>Long-axis Diameter</i>)	Odnos dužeg i kraćeg prečnika (<i>L/S diameter</i>)
Senzitivnost (%)	89	55	73	52
Specifičnost (%)	85	74	66	73
PPV (%)	30	13	13	12
NPV (%)	99	96	97	96
Ukupna tačnost (%)	86	73	67	72

Senzitivnost MR u odnosu na kriterijum minimalne ADC vrednosti bila je značajno veća u odnosu na kriterijume prečnika kraćeg dijametra, dužeg dijametra limfnog čvora i L / S odnosa ($P < 0.001$ za sva poređenja) (Grafikon 29.) .



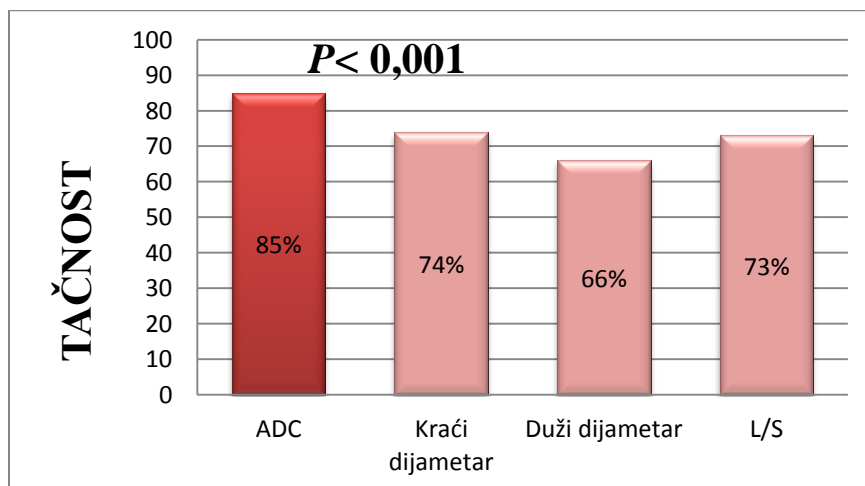
Grafikon 29. Poređenje senzitivnosti MRI u detekciji metastaza u limfnim čvorovima u odnosu na kriterijum ADC i različite kriterijume veličine („*Size-based*“ kriterijum).

Specifičnost MR u diferencijaciji metastatski izmenjenih limfnih čvorova, i limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni, slična je kada se uporede kriterijumi veličine međusobno ($P = 0,19$), dok je specifičnost prema kriterijumu minimalne ADC vrednosti bila značajno veća od svih kriterijuma veličine ($P < 0.001$).



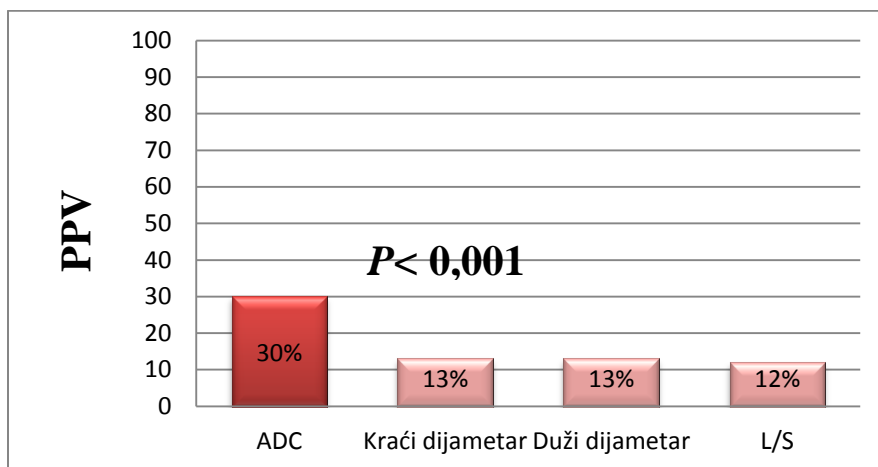
Grafikon 30. Poređenje specifičnosti MR u detekciji metastaza u limfnim čvorovima u odnosu na kriterijum ADC vrednosti i različite kriterijume veličine („Size-based“ kriterijume).

Tačnost MR u diferencijaciji malignih od benignih limfnih čvorova na osnovu kriterijuma ADC vrednosti bila je veća od svih baziranih na kriterijumu veličine limfnog čvora ($P < 0,001$).

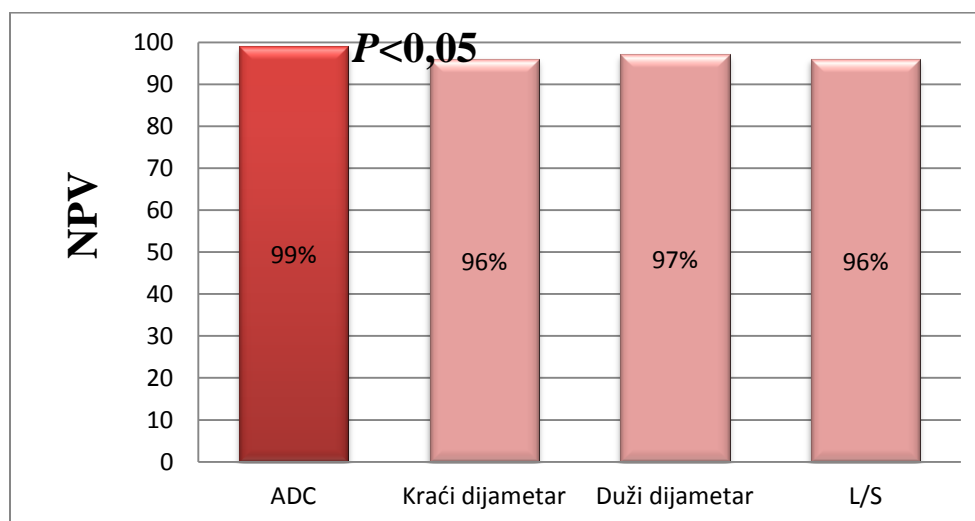


Grafikon 31. Poređenje tačnosti MRI u detekciji metastaza u limfnim čvorovima u odnosu na kriterijum ADC vrednosti i različite kriterijume veličine („Size-based“ kriterijume).

Poređenje prediktivnih vrednosti MR zasnovane na kriterijumima veličine limfnog čvora i kriterijumu ADC vrednosti predstavljeno je u Grafikonima 32 i 33. Pozitivna prediktivna vrednost (PPV) MR zasnovana na kriterijumu ADC vrednosti značajno je veća u odnosu na sve kriterijuma veličine ($P < 0,001$). Negativna prediktivna vrednost MR zasnovanoj na kriterijumima veličine limfnog čvora i na ACD vrednosti nisu se međusobno statistički značajno razlikovali ($P < 0,05$).

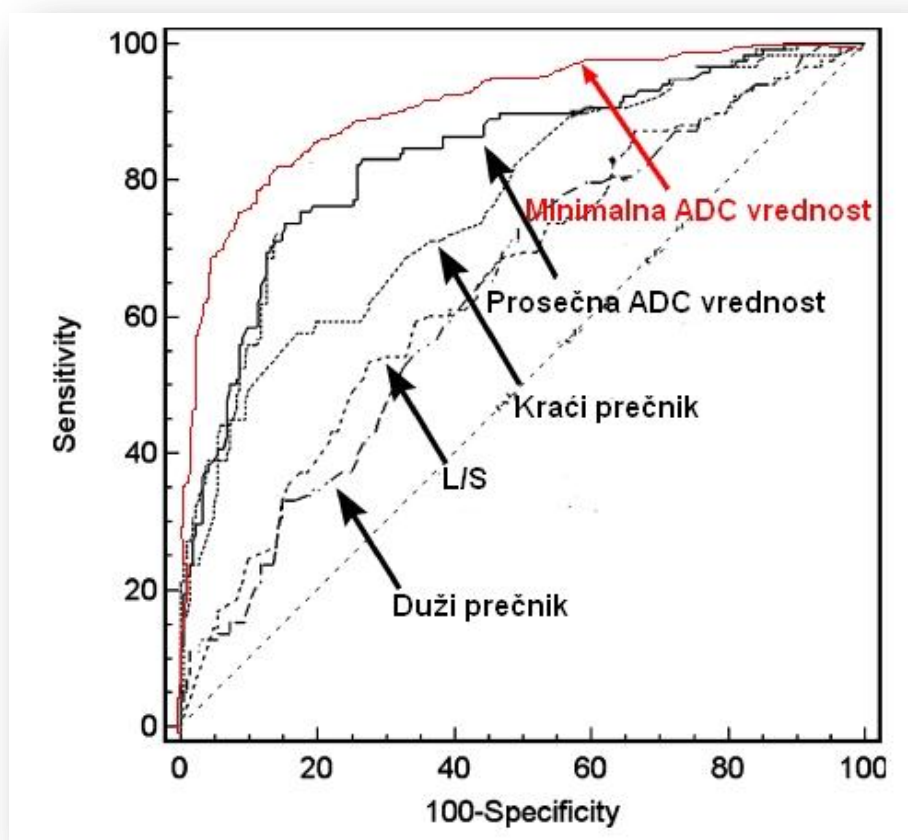


Grafikon 32. Poređenje PPV MR zasnovane na kriterijum ADC vrednosti i različitim kriterijumima veličine („Size-based“ kriterijumi).



Grafikon 33. Poređenje NPV MR zasnovane na kriterijum ADC vrednosti i različitim kriterijumima veličine („Size-based“ kriterijumi).

Performanse dijagnostičke metode (MR) bile su značajno bolje za minimalnu ADC vrednost od svih kriterijuma baziranih na veličini limfnih čvorova ($P=0.001$ za minimalnu ADC vrednost u odnosu na sve druge kriterijume). Budući da je površina ispod ROC krive bila veća za minimalne ADC vrednosti od svih drugih kriterijuma, minimalna ADC vrednost je korišćena kao reprezentativni indeks za diferencijaciju metastatskih od ne - metastatskih limfnih čvorova. Prema analizi ROC, sledeći pragovi su korišćeni u određivanju (determinisanju) metastatskih limfnih čvorova: prečnik kratak ose $>7,75$ mm ; prečnik duže ose >10 mm; L/S ratio $\leq 1,23$ i minimalna ADC $\leq 0,860 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$.



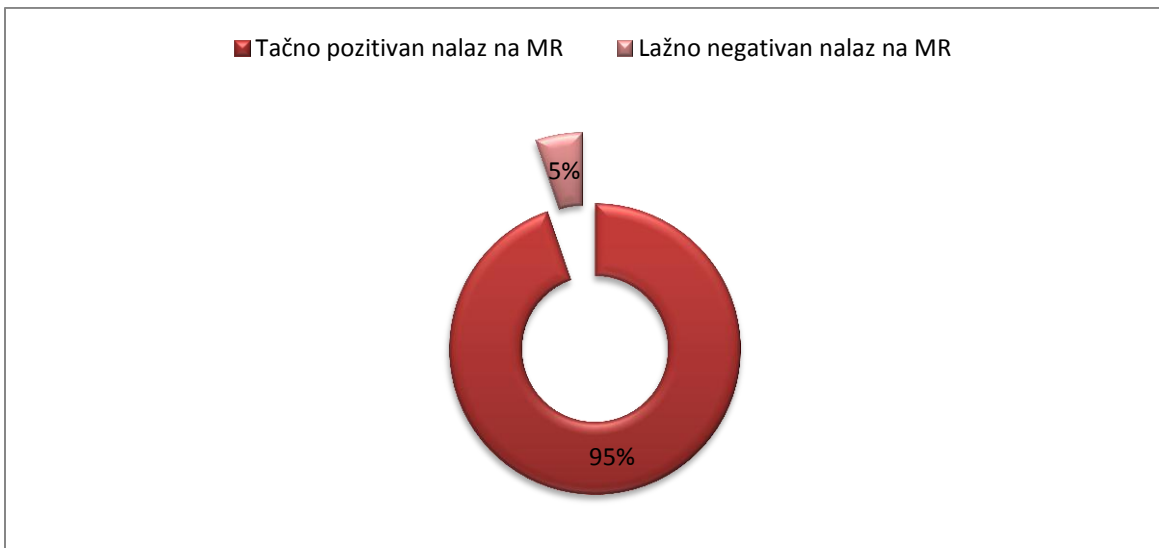
Grafikon 34. Grafikon pokazuje da je ROC kriva za minimalnu ADC vrednost superiorna u odnosu na kriterijume veličine („kraći i duži dijamer) za diferencijaciju metastatskih limfnih čvorova od limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni.

MRI na osnovu definisanog modela koji kombinuje kriterijum ADC vrednosti sa kriterijumom veličine ima sledeće dijagnostičke performanse za diferencijaciju malignih od benignih limfnih čvorova: senzitivnost od 95%, specifičnost 92%, sveukupna tačnost od 92,5%, pozitivnu prediktivnu vrednost od 46% i negativnu prediktivnu vrednost od 99,6% (Tabela 31.)

Tabela 31. Procena dijagnostičke tačnosti MR u detekciji metastaza u karličnim limfnim čvorovima na osnovu modela koji kombinuje kriterijum ADC vrednosti sa kriterijum veličine

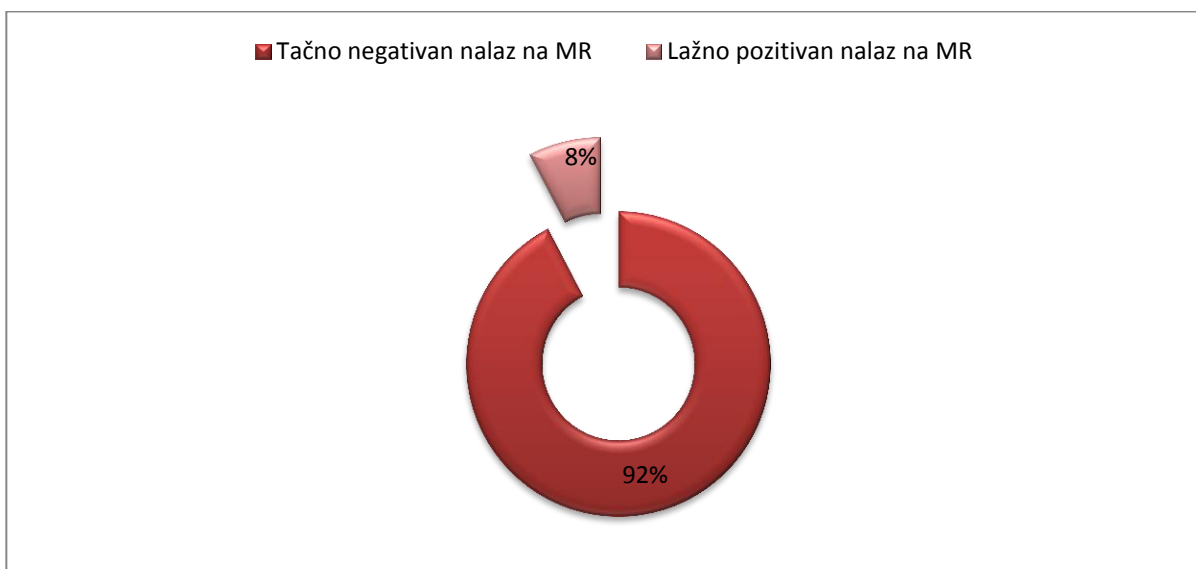
		Stvarni status limfnih čvorova na osnovu referentnog („zlatnog“) standarda – PH pregled		
		Pozitivni (D+) 152	Negativni (D-) 2168	UKUPNO
Rezultat indeksnog Testa (MRI) Kriterijum dijametar kraćeg prečnika	Pozitivan(T+)	<i>TP</i> 144	<i>LP</i> 166	<i>TP+LP</i> 310
	Negativan(T-)	<i>LN</i> 8	<i>TN</i> 2002	<i>LN+TN</i> 2010
	Ukupno	<i>TP+LN</i> 152	<i>LP+TN</i> 2168	<i>N</i> 2320
Senzitivnost $Se = (TP/TP+LN) \times 100$	Specifičnost $Sp = (TN/ LP + TN) \times 100$	Sveukupna tačnost $St = (TP+TN/ N) \times 100$	PPV $PPV = (TP/ TP+LP) \times 100$	NPV $NPV = (TN/ LN+TN) \times 100$
95%	92%	92,5%	46%	99,6%

Od ukupnog broja patohistološki verifikovanih metastatski izmenjenih limfnih čvorova u karlici i ingvinumu, MR je na osnovu modela koji kombinuje kriterijum ADC vrednosti sa kriterijum veličine detektovala ukupno 95% (144/152) (tačno pozitivan nalaz), dok 5% (8/152) metastatski izmenjenih limfnih čvorova nije identifikovala (lažno negativan nalaz) (Grafikon 35).



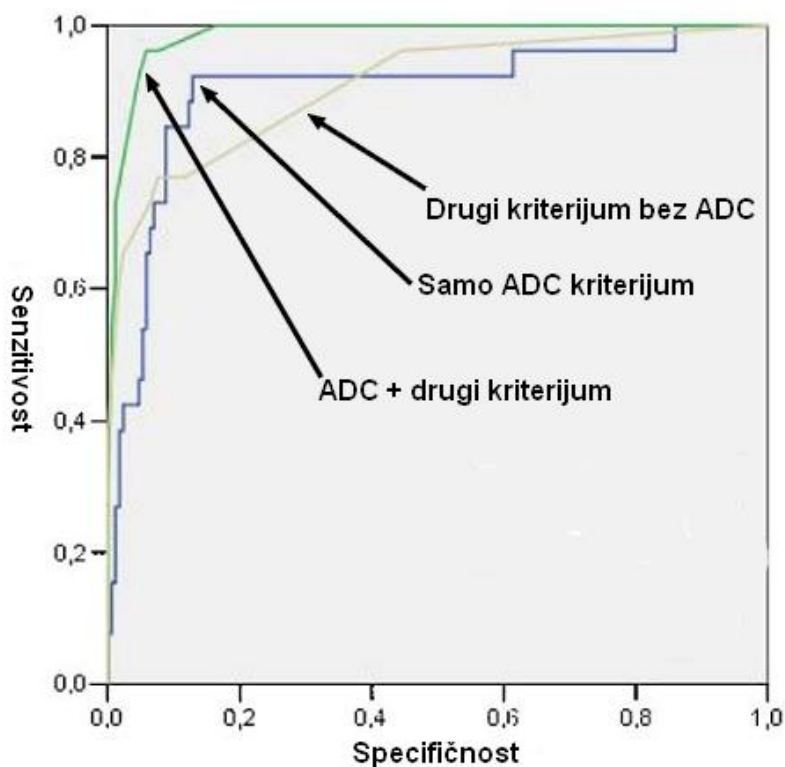
Grafikon 35. Nalaz MR kod patohistološki verifikovanih metastatski izmenjenih limfnih čvorova (karlica) na osnovu na osnovu modela koji kombinuje kriterijum ADC vrednosti sa kriterijum veličine

Od ukupnog broja limfnih čvorova u karlici koji nisu metastatski izmenjeni (patohistološki verifikovano), MR je identifikovala 92% (2002/2168) kao negativne (tačno negativan nalaz), dok je 8% (166/2168) negativnih limfnih čvorova registrovano kao pozitivan nalaz na MR (lažno pozitivan nalaz)(Grafikon 36).



Grafikon 36. Nalaz MR kod limfnih čvorova u karlici koji nisu metastatski izmenjeni (patohistološki verifikovano) - model koji kombinuje kriterijum ADC vrednosti sa kriterijum veličine

ROC krive različitih prediktivnih modela koji uključuju sledeće kriterijume: kriterijum ADC vrednosti samostalno, u kombinaciji sa nekim drugim kriterijumom (kriterijum veličine), i samostalni kriterijum veličine prikazane su u Grafikonu 37. Model koji uključuje kombinaciju ADC kriterijuma i nekog drugog kriterijuma kao prediktor prisustva metastaza je efikasniji u detekciji malignih limfnih čvorova od druga dva modela. Model koji uključuje samo kriterijum ADC vrednosti u detekciji metastatski izmenjenih limfnih čvorova ima jednako dobre dijagnostičke performanse kao i model koji uključuje ostala kriterijume MRI.



Grafikon 37. ROC krive različitih prediktivnih modela koji uključuju kriterijume ADC vrednosti i druge kriterijume (kriterijum veličine), samostalno ili u kombinaciji.

5. Diskusija

5.1. Epidemiologija i socio-ekonomski značaj malignih oboljenja ženskih polnih organa

Maligne bolesti ženskih polnih organa predstavljaju značajan medicinski i socio-ekonomski problem, kako u razvijenim, tako i u nerazvijenim zemljama (2,3). Dok se u razvijenim zemljama u poslednjih 30 godina zapaža smanjenje ukupne incidence ovih neoplazmi, prvenstveno karcinoma grlića materice, što se objašnjava u prvom redu značajnim merama prevencije i organizovanim skriningom, u zemljama u razvoju prati se nagli trend rasta ovih tumora (115,116). Objašnjenje ovog trenda leži u promeni načina života, uz povećanu konzumaciju štetnih supstanci, ishrani koja uključuje nizak nivo vlakana a visok nivo masti, niskom nivou fizičke aktivnosti, kao i povećanom broju imunosuprimiranih pacijenata i pacijenata zaraženih polno prenosivim bolestima (117). Smatra se da značajnu ulogu ima i povećanje zdravstvene prosvetljenosti stanovništva, zbog čega se veći broj pacijenata javlja u zdravstvene ustanove (118). Incidenca tumora vrata i tela materice izrazito je visoka, i zajedno sa tumorima dojke, debelog creva i pluća, spada među pet vodećih maligniteta ženske populacije u Vojvodini i Srbiji, a praćena je tumorima jajnika na šestom mestu (5,6). Rezultati dobijeni u našoj studiji potvrđuju da je najčešći maligni tumor ženskih polnih organa karcinom grlića materice, slede tumori tela materice i jajnika sa velikom učestalosti, dok su tumori vulve i vagine retki (Grafikon 2.).

Pored povećane incidence malignih tumora ženskih polnih organa u zemljama u razvoju, gde spada i Srbija, zapaža se i umereno pomeranje pojave ovih tumora ka mlađoj populaciji (119). Dok se u rezultatima kanadskih autora incidenca tumora jajnika i tela materice povećava sa starošću pacijentkinja, uz vrh incidence u dobnoj grupi od 60-64 godine za tumore tela materice, i 75-79 godina za tumore jajnika, naši rezultati pokazuju kumulativni vrh za sve maligne tumore ženskih polnih organa u dobnoj grupi od 56-60 godina, uz prosečnu starost od 57,3 godina (Grafikon 1.) (120). Slične rezultate objavili su i rumunski autori, gde je prosečna starost pacijentkinja obolelih od malignih tumora ženskih polnih organa iznosila 58 godina (121).

5.2 Značaj evaluacije limfnog statusa na ishod oboljenja i terapijski pristup u lečenju

Precizno otkrivanje metastatski izmenjenih karličnih limfnih čvorova pomaže modifikaciji i individualnom prilagođavanju terapije malignih tumora ženskih polnih organa (122). Tačna procena stanja karličnih limfnih čvorova nam omogućuje planiranje najoptimalnijeg lečenja za svaku pacijentkinju ponaosob (individualna „*krojena*“ terapija) čime se postiže najbolji terapijski rezultat i smanjuje visok morbiditet povezan sa proširenim poljem radioterapije, agresivnom hemioterapijom i mutilatnim hirurškim procedurama.

Adekvatan odabir i planiranje terapijskog pristupa, kao i evaluacija prognoze bolesti nemogući su bez preciznog određivanja stadijuma bolesti. Određivanje stadijuma malignih tumora ženskih polnih organa zasniva se na FIGO klasifikaciji. Sve do 2009. godine ova klasifikacija oslanjala se isključivo na hiruršku i patohistološku procenu, međutim, revidirana FIGO klasifikacija u obzir uzima i radiološku dijagnostiku, prevashodno magnetnorezonatni nalaz (13,42,51). Osnovni prediktori ishoda maligne bolesti su njen stadijum i stepen histološke diferencijacije, odnosno gradus tumora (123). Pored lokalnog određivanja stadijuma bolesti, veličine tumora i histopatološkog gradusa, status limfnih čvorova predstavlja važan faktor za predikciju prognoze oboljenja i za određivanje optimalne strategije u lečenju (124,125).

Iako FIGO klasifikacija tumora grlića materice ne obuhvata zahvaćenost limfnih čvorova kod karcinoma vagine i grlića materice, kod tumora vulve, tela materice i jajnika, metastatski izmenjeni limfni čvorovi utiču na stadijum tumora (13,42,51). Pored direktne invazije i hematogenog rasejanja, limfogeni put širenja predstavlja osnovni način diseminacije tumorske bolesti, a zahvaćenosti limfnih čvorova važnu odrednicu u proceni stadijuma i prognoze bolesti. Metastaze u limfnim čvorovima u karličnoj i/ili aortalnoj regiji imaju negativni uticaj na preživljavanje pacijenata sa ranim i uznapredovalim malignim tumorima ženskih polnih organa. Broj pozitivnih čvorova, njihova lokacija (karlična naspram aortalne), unilateralni u odnosu na bilateralni angažman, njihova veličina i mogućnost hirurškog ukljanjanja su faktori koji mogu imati negativan uticaj na preživljavanje bolesnika (126). To potvrđuje i primer brojnih retrospektivnih studija koje navode da pacijenti u FIGO stadijumima IB-IIB karcinoma grlića materice, bez dokaza limfnih metastaza imaju stopu 5-godišnjeg preživljavanja od 80-100% u odnosu na 47-78% kod onih s pozitivnim limfnim čvorovima u karličnoj lokalizaciji (127). U

Tabeli 32. prikazane su stope 5-godišnjeg preživljavanja pacijentkinja u FIGO IB i IIB stadijumima karcinoma grlića materice u odnosu na prisustvo metastaza u limfnim čvorovima.

Tabela 32. Stope 5-godišnjeg preživljavanja u FIGO IB i IIB stadijumima karcinoma grlića materice u odnosu na prisustvo metastaza u limfnim čvorovima

Reference	Broj pacijenata	Stadijum Ca grlića materice	5-godišnje preživljavanje	
			Bez metastaza (%)	Pozitivni limfni čvorovi (%)
<i>Morice i sar. (1999)</i>	421	IB-IIB	94	64
<i>Lai i sar.. (1993)</i>	891	IB-IIB	87,3	68,2
<i>Kim i sar. (2000)</i>	366	IB-IIA	95	78
<i>Havrilesky i sar. (2004)</i>	72	IB2	80–100	47

5.3. Dijagnostički modaliteti u utvrđivanju statusa limfnih čvorova

Neinvazivna tehnika koja precizno identifikuje metastaze u limfnim čvorovima bila bi od velike koristi za pacijente sa malignim oboljenjima ženskih polnih organa. Postojeći zlatni standard u dijagnozi metastaza u limfnim čvorovima predstavlja patohistološka analiza hirurški uklonjenih limfnih čvorova koja nosi visok rizik od neposrednih i odloženih postoperativnih komplikacija (128,129,130). Postoje istraživanja koja su pokazala da limfadenektomija pored dijagnostičke ima i terapijsku vrednost kod bolesnika sa limfnim metastazama (131,132). Zagovornici hirurškog određivanja stadijuma tvrde da limfadenektomija potencijalno omogućuje odstranjivanje mikroskopski izmenjenih limfnih čvorova koje bi moglo dati terapijsku korist. Međutim, korist od takvog postupka treba utvrditi kroz randomizovane studije. Sistemsku disekciju limfnih čvorova i korist za određen broj bolesnika treba meriti sa operativnim rizikom i mogućim intraoperativnim i postoperativnim komplikacijama, kao i postiradijacionim komplikacijama. Rutinska upotreba hirurškog određivanja stadijuma pre radioterapije je osporena jer ima značajne negativne efekte na morbiditet (133). Većina komplikacija koje su povezane sa hirurškim lečenjem malignih tumora ženskih polnih organa odnosi se na limfadenektomiju. Stoga

je najprihvatljivije utvrđivanje limfonodalnog statusa karlice, pa i paraaortalno, imidžing metoda koja će dati precizne podatke čime bi se izbegla limfadenektomija kao visoko rizičan dijagnostički postupak (dijagnostička limfadenektomija).

Radiološki pregled pacijentkinja obolelih od malignih tumora ženskih polnih organa osnovni je deo strategije u planiranju optimalnog lečenja pacijenata (134). Radiološke studije preseka, CT i MR, predstavljaju osnovne metode u proceni limfnih čvorova kod malignih oboljenja ženskih polnih organa, pružajući značajne informacije važne za procenu prognoze bolesti, planiranje optimalne terapije, procenu odgovora na terapiju i detekciju recidiva bolesti. Međutim, i dalje postoji izazov diferenciranja benignih od malignih limfnih čvorova, uprkos upotrebi svih imidžing metoda. Limfadenektomija sa patohistološkom pregledom uklonjenih limfnih čvorova ostaje zlatni standard u proceni stanja limfnih čvorova (135).

Ultrasonografija predstavlja prvu u nizu dijagnostičkih metoda ingvino-femoralnih limfnih čvorova, uz visoku senzitivnost i specifičnost (136,137). Dijagnostičke performanse ultrasonografije dodatno su poboljšane upotrebom kolor doplera, kao i mogućnošću izvođenja ultrazvučno vođene tanko iglene biopsije. Međutim, glavno ograničenje ultrazvuka u proceni zahvaćenih limfnih čvorova kod malignih tumora ženskih polnih organa je nemogućnost vizualizacije i precizne evaluacije karličnih grupa limfnih čvorova.

Prema različitim autorima, specifičnost i senzitivnost kompjuterizovane tomografije (CT) rastu sa porastom dijametra zahvaćenog limfnog čvora (138,139). Međutim, značajan broj limfnih čvorova normalne veličine sadrži mikrometastaze, dok je sa druge strane izvestan procenat limfnih čvorova uvećan, ali bez prisustva metastatskih tumorskih ćelija (140). Nekoliko studija dokazalo je da detaljna proširena disekcija karličnih limfnih čvorova kod pacijenata sa karcinomom prostate i mokraćne bešike kod oko 30% pacijenata otkrije metastaze koje nisu utvrđene preoperativnim određivanjem stadijuma (141,142).

Dijagnostičke performanse magnetnorezonantnog imidžinga (MRI) superiornije su u odnosu na CT u evaluaciji primarnih malignih tumora ženskih polnih organa, posebno u ranim stadijumima (143,144). Uzimajući u obzir dijagnostičke osobine MRI u pogledu detekcije metastatski izmenjenih limfnih čvorova kod pacijenata sa karcinomom grlića materice, prethodne studije pokazale su varijabilnu senzitivnost u rasponu od 24% -72% (111,112). Studije koje su

strogo dizajnirane po principu analize „lezija-po lezija“, ukazuju da je senzitivnost MRI u utvrđivanju limfonodalnog statusa bila vrlo loša i iznosila je svega 30% (145). Kriterijumi za otkrivanje sumnjivog limfnog čvora slični su onima kod CT-a i obuhvataju dužinu kraćeg prečnika veću od 10 mm, okrugli oblik i hiperintenzivni signal (113). Međutim, slično CT-u, konvencionalnim magnetnorezonantnim imidžingom ovakvim pristupom previdi se određen broj metastaza u limfnim čvorovima manjeg prečnika, te se pogrešno dijagnostikuju metastaze u hiperplastičnim, uvećanim limfnim čvorovima, koji nisu maligni infiltrisani.

Težnja za preciznijom dijagnostikom patološki izmenjenih limfnih čvorova uslovlila je razvoj funkcionalnih dijagnostičkih metoda, među kojima se kompjuterizovana pozitron emisiona tomografija (PET-CT) izdvojila kao pionirska metoda. Yildirim i saradnici navode da je preciznost PET CT-a 75%, senzitivnost 50%, specifičnost 83,3%. PPV 50% a NPV 83,3% u dijagnostici paraaortalnih metastaza kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom cerviksa, kod kojih je CT bio negativan (146). Sironi i saradnici u svojoj studiji iz 2006.godine navode senzitivnost PET-CT-a od 100%, specifičnost 99,6%, PPV 81%, NPV 100% i preciznost od 99,6% za limfne čvorove čiji je kraći prečnik veći od 0,5cm., dok su ukupna senzitivnost, specifičnost, PPV, NPV i preciznost iznosile 73%, 97%, 92%, 89%, i 89% (147). Ograničenja PET-CT-a su nemogućnost precizne karakterizacije lezija manjeg dijametra, samim tim i malih limfnih čvorova koji mogu biti metastatski izmenjeni, kao i lažno pozitivni rezultati kod nemalignih lezija sa povećanom metaboličkom aktivnošću, kao što su na primer inflamatorne promene. Problem predstavljaju i maligne lezije sa niskim preuzimanjem (*uptake*-om) radofarmaka, izmenjena biodistribucija radiofarmaka uzrokovana hiperglikemijom ili hiperinsulinemijom, te artefakti izazvani pomeranjem (148).

Magnetnorezonantna limfografija (MRL) je još jedna metoda funkcionalnog imidžinga koja daje obećavajuće rezultate u detekciji metastatski izmenjenih limfnih čvorova. Ona kao kontrastno sredstvo koristi *ferumoxtran-10*, koji sadrži ultramale superparamagnetne partikle gvožđe oksida (*USPIO-ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide*). Ove nanopartikule veličine 30-50nm, prekrivene dekstranom u cilju produženja cirkulatornog vremena, aplikuju se intravenski, odakle ekstravaziraju u intersticijalni prostor, i limfnim sistemom bivaju

transportovane do limfnih čvorova. Nakon 24-36h od administracije, makrofagi u normalnim limfnim čvorovima preuzimaju USPIO partikule, što rezultira padom intenziteta signala na T2W* sekvenci zbog efekta susceptibiliteta gvožđe oksida. Metastatski čvorovi, kod kojih metastatske ćelije infiltrišu i zamenjuju makrofage, ne pokazuju smanjenje intenziteta signala i na taj način ih možemo razlikovati od normalnih (149,150). Prethodne studije su pokazale različitu senzitivnost i specifičnost MRL u detekciji limfnih čvorova, koja se za maligne tumore ženskih polnih organa kreće od 25% i 80% do 100% (151,152,153). Osim relativno niske preciznosti, izvođenje MR limfografije je komplikovano i zahteva da pacijent dva puta bude primljen na radiološko odeljenje, interpretacija nalaza je dugotrajan proces, a moguće su i neželjene reakcije na kontrastno sredstvo (154,155,156). Limfografijom je teško izvršiti karakterizaciju čvorova sa srednjim nivoom preuzimanja kontrasta (157,158). Lažno pozitivni rezultati, koji se mogu prevazići iskustvom, su pogrešna interpretacija normalnog masnog hilusa limfnog čvora i zamena krvnog suda visokog intenziteta signala za limfni čvor. Veći problem u interpretaciji predstavljaju područja hiperplazije ili granulomatozne fibroze unutar čvora, zbog kojih može doći smanjenog preuzimanja USPIO, te odsustva smanjenja IS na T2W* sekvenci i pogrešnog proglašavanja limfnog čvora malignim (159,160,161).

Smatra se da se lažno negativni rezultati kod malignih tumora ženskih polnih organa javljaju zbog nemogućnosti identifikovanja malignog čvora u parametrijama (*Rokal*), prisustvo mikrometastaza koje su suviše male za prostornu rezoluciju magnetnorezonantnog imidžinga i „*blooming*“ ili „*susceptibility*“ artefakata usled kojih se javlja uvećanje čvora na postkontrastnim T2W* sekvencama, uz potencijalno prikrivanje malih metastatskih fokusa (162,163).

Načinjene su studije koji ispituju mogućnost upotrebe difuziono otežanog imidžinga u cilju povećanja dijagnostičke tačnosti MRL i skraćanja vremena potrebnog za interpretaciju nalaza. Dokazano je da metastatski izmenjeni limfni čvorovi pokazuju restrikciju difuzije na DWI MR pregledu (164,165). U studiji koju su izveli Thoeny i saradnici kod 20 pacijentkinja načinjen je konvencionalni MR pregled sa DWI sekvencom pre i posle administracije USPIO, nakon čega im je načinjena proširena karlična limfadenektomija (166). Dva iskusna radiologa su potom izvršila interpretaciju nalaza klasičnom metodom, gde su prvo analizirali pre i postkontrastne USPIO sekvence, a potom kombinaciju USPIO-DWI sekvenci. Ovakav metod očitavanja upoređen je sa novim metodom očitavanja nalaza, od strane tri nezavisna radiologa, koji su prvo analizirali

USPIO-DWI slike u potrazi za nekontinuiranim hiperintenzim strukturama, a potom koristili dobijene podatke za usmeravanje MRL analize. Ova studija navodi da dodavanje DWI značajno smanjuje vreme analize nalaza, sa prosečno 80 minuta klasičnom metodom na 13 minuta korišćenjem nove metode, uz očuvanje dijagnostičke tačnosti od 90%. Osim toga, zabeležen je visok stepen slaganja između radiologa kod nove metode, što ukazuje da je interpretacija korišćenjem ove tehnike reproducibilna. Iako ova nova tehnika deluje obećavajuće i može značajno skratiti vreme evaluacije dobijenih nalaza, potrebne su dalje studije izvedene na većem broju pacijenata. Značajno ograničenje MRL je činjenica da USPIO kontrastno sredstvo nije registrovano u velikom broju zemalja, uključujući i Srbiju.

Kako konvencionalne dijagnostičke metode i dalje ne mogu sa zadovoljavajućom preciznošću da razlikuju normalne od metastatski izmenjenih limfnih čvorova, a posebno ne metastaze u limfnim čvorovima normalnog prečnika, širom sveta se sprovode brojne studije u potrazi za dijagnostičkom metodom, ili kombinacijom metoda koja bi mogla da razlikuje benigne od malignih limfnih čvorova, a da je minimalno štetna i invazivna, zadovoljavajuće cene i dostupnosti, i što jednostavnija za izvođenje. Metoda koja zadovoljava sve navedene kriterijume i daje obećavajuće rezultate je difuziono otežana sekvenca magnetnorezonantnog imidžinga (DWI).

Već duže od dve decenije, DWI je u širokoj primeni u evaluaciji intrakranijalnih oboljenja, kao što se cerebrovaskularne bolesti, trauma, epilepsija, depresija, demencija i neurotoksičnost. DWI može detektovati rane i suptilne promene mozga pre nego što se ikakve abnormalnosti mogu vizualizovati konvencionalnim morfološkim imidžingom (167,168). Devedesetih godina prošlog veka serija tehnoloških napredaka uslovlila je mogućnost ekstrakranijalne upotrebe DWI sekvence, uključujući abdomen i malu karlicu. Razvoj ehoplanarnog imidžinga (EPI), visokogradijentnih amplituda, višekanalnih koilova i paralelni imidžing odigrali su ključnu ulogu u proširenju upotrebe DWI-a. Naročito je značajno uvođenje paralelnog imidžinga, čime je smanjeno ET (*Echo Time*), ETL (*echo train length*) i vreme popunjavanja prostora (*k-space filling time*), što je značajno umanjilo artefakte izazvane kretanjem (*motion artefacts*), i omogućilo dobijanje visoko kvalitetnih DWI slika abdomena i male karlice. Upotreba DWI u evaluaciji ekstrakranijalnih oboljenja je u stalnom porastu. Naročito je veliko interesovanje za upotrebu DWI kod onkoloških bolesnika. Funkcionalni imaging pomoću DWI postaje sve važniji

u proceni malignih tumora i on je sada deo standardnog imaging protokola u MR pregledu ženske karlice. DWI olakšava neinvazivnu karakterizaciju različitih tkiva na osnovu njihovih svojstava difuzije vode. Bilo koje arhitektonske promene u odnosu vanćelijske i intraćelijske vode menjaju koeficijent difuzije tkiva, čime se osiguravaju informacije o biofizičkim svojstvima tkiva (169-172). Aplikacijom DWI sekvence kod malignih tumora ženskih polnih organa, dokazano je da karcinomi cerviksa imaju značajno niže ADC vrednosti u poređenju sa normalnim cervikalnim tkivom (173,174). Slični rezultati dobijeni su i kod karcinoma endometrijuma, sa tendencijom nižih ADC vrednosti kod visokogradusnih lezija (175,176). Pored toga, obećavajući su rezultati difuziono otežanog magnetnorezonantnog imidžinga kao biomarkera terapijskog odgovora, uz porast ADC vrednosti zabeležen kod cervikalnog karcinoma sa zadovoljavajućim odgovorom na terapiju (177). DWI MRI pokazao je i obećavajuće rezultate u diskriminisanju benignih od malignih lezija miometrijuma i endometrijuma (178,179), kao i detekciji peritonealne diseminacije malignih tumora ženskih polnih organa (180). Do danas, izvedeno je nekoliko studija u kojima se analizira izvodljivost DWI u diferencijaciji metastatskih od limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni (180-184). Međutim, zaključci tih istraživanja su prilično različiti. Stoga je svrha ovog istraživanja procena mogućnosti upotrebe DWI u razlikovanju metastatskih i limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni kod malignih tumora ženskih polnih organa.

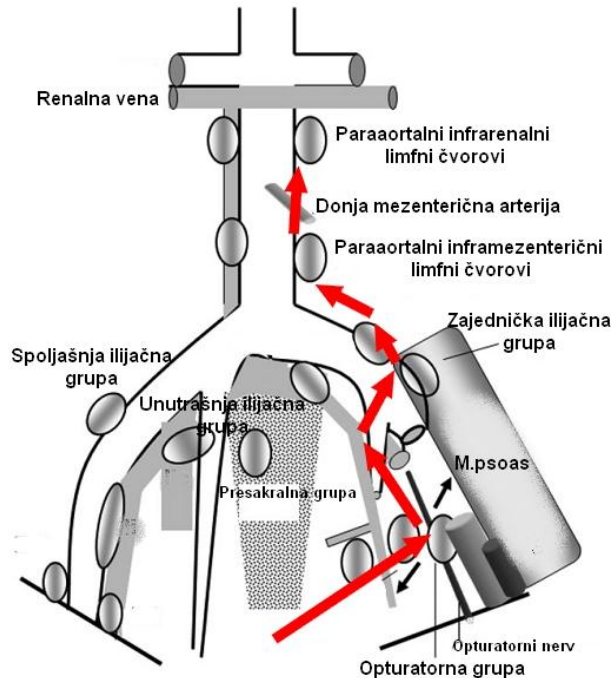
5.4. Tumačenje rezultata

5.4.1. Učestalost metastaziranja, putevi metastaziranja

U našem istraživanju ukupna incidenca limfnih metastaza kod pacijentkinja sa malignim tumorima ženskih polnih organa iznosi 35%, što je komparativno sa rezultatima dosadašnjih studija koje su proučavale karličnu limfadenektomiju kod ovih oboljenja (Grafikon 10.) (185). Metastaze u limfnim čvorovima utvrđene su kod 2 (7,14%) pacijentkinje sa karcinomom vulve, 11 (39,28%) pacijentkinja sa karcinomom cerviksa, 9 (32,14%) pacijentkinja sa tumorima endometrijuma, te 6 (21,42%) pacijentkinja sa tumorima jajnika (Grafikon 12.). Uočena je razlika u učestalosti javljanja pozitivnih limfnih čvorova u odnosu na stadijum malignog tumora ženskih polnih organa i ona je statistički značajna ($p < 0,05$), i ona ukazuje da se sa višim kliničkim gradusom primarnog malignog tumora povećava i učestalost limfnih metastaza.

Mnogi autori su opisali obrazac limfnog širenja malignih tumora ženskih polnih organa na osnovu sistematske karlične i paraaortalne limfadenektomije (186,187). U tom smislu odredili smo u našem istraživanju obrazac limfogenog širenja malignih tumora ženskih polnih organa. Definisane su anatomske grupe karličnih limfnih čvorova koje su sedište limfnih metastaza u procesu sekvencijalnog (etapnog) širenja tumora, incidenca pojavljivanja metastaza u njima, kao i redosled i značaj njihovog pojavljivanja u procesu limfogenog metastaziranja (Slika 23.). Niz studija potvrdilo je da je grupa opturatornih limfnih čvorova najčešća lokacija karličnih limfnih metastaza (188,189). „*Sentinel node*“ studije dodatno su podržale tvrdnje da su limfni čvorovi u opturatornoj grupi prva lokacija u drenaži limfnog sistema ženskih polnih organa (190). Naše istraživanje pokazalo je gotovo identične rezultate distribucije i zastupljenosti metastatskog procesa u karličnim grupama limfnih čvorova (Grafikon 15.). Najčešća lokalizacija limfnih metastaza u području karlice bila je u opturatornoj grupi limfnih čvorova i ona je zastupljena u metastatskom procesu kod 31,6% limfnih čvorova karlice. Po učestalosti slede: spoljašnja ilijačna grupa sa zastupljenošću od 26,3% i unutrašnja ilijačna grupa sa zastupljenošću od 23,7%. Izolovane (solitarne) limfne metastaze su retke i identifikovane su najčešće u opturatornoj grupi limfnih čvorova (191).

Maligni tumori ženskih polnih organa teže da se šire na sekvencijalni način, tako što se prvo širi u karlične limfne čvorove, a potom u zajedničke ilijačne i paraaortalne limfne čvorove. Prisustvo pozitivnih karličnih limfnih čvorova nosi rizik od nastanka paraaortalnih metastaza kod 26% pacijentkinja (192). Stoga precizna informacija o postojanju pozitivnih limfnih čvorova u karlici dobijena MRI dobija značaj i u prediktivnom smislu, odnosno proceni rizika sa nastanak paraaortalnih metastaza kod malignih tumora ženskih polnih organa.



Slika 23. Šematski prikaz etapnog (sekvencijalnog) puta limfogenog širenja malignih tumora ženskih polnih organa. Prikazan je lateralni tip metastaziranja sa primarnim zahvatanjem parametrijalnih, opturatornih, unutrašnjih, spoljašnjih i zajedničkih ilijačnih limfnih grupa u karlici. Potom se širenje nastavlja, prvo u inframezenterične grupe limfnih čvorova i konačno u infrarenalne.

5.4.2. Kriterijum veličine limfnog čvora u utvrđivanju limfonodalnog statusa

Tradicionalni **kriterijum veličine** definiše limfne čvorove kraćeg prečnika većeg od 10 mm kao metastaze. Međutim, istraživači su dokazali da je ovaj kriterijum netačan, ili barem neprecizan (193-197). Konvencionalna MR je insuficijentna u detekciji metastaza u karličnim limfnim čvorovima, sa lažno negativnim nalazima za otkrivanje makroskopskih metastaza od 20-62%. Osim toga, Vilijams je potvrdio da je u histološkoj analizi 504 limfnih čvorova kod bolesnika sa malignim tumorima ženskih polnih organa, 54,5% metastatski izmenjenih limfnih čvorova bilo manje od 10 mm (198). U našoj studiji, od 152 metastatski izmenjenih limfnih čvorova, samo 84 čvorova je veće od 10 mm u prečniku kratke ose, što čini svega 55% metastatskih limfnih čvorova. Takođe, kod 32% limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni izmeren je prečnik kratke ose limfnog čvora veći od 10 mm (Grafikon 16.). Kraći prečnik limfnog čvora nije pokazao značajnu razliku između metastatskih (mean \pm SD, 8,3 \pm 5,4 mm, raspon , 4,5-30 mm) i limfnih čvorova koji nisu bili metastatski izmenjeni (6,3 mm \pm 1,5 , 4,5-9,6 mm ; $P= 0,191$) (Tabela 21.). Na osnovu kriterijuma veličine kraćeg prečnika limfnog čvora

većeg od 10 mm, MR u diferencijaciji malignih od limfnih čvorova koji nisu maligno izmenjeni, ispoljila je sledeće dijagnostičke performanse: senzitivnost od 55%, specifičnost 74%, sveukupnu tačnost od 73%, pozitivnu prediktivnu vrednost od 13% i negativnu prediktivnu vrednost od 96% (Tabela 27.). Lažno pozitivni rezultati registrovani su kod 26% (568/2168) limfnih čvorova karlice kod kojih nisu patohistološki potvrđene metastaze (Grafikon 24.). Lažno negativni rezultati utvrđeni su kod 45% (68/152) limfnih čvorova sa patohistološki verifikovanim metastazama (Grafikon 23.). Veliki broj lažno negativnih rezultata objašnjava se visokim procentom pozitivnih limfnih čvorova manjih od 10 mm na patohistološkom pregledu i mikroskopskih metastaza koje su ispod granice detektabilnih poprečnih preseka *imidžing* modaliteta.

Kada smo koristili optimalan prečnik („*cut off*“ vrednost) kraće ose limfnih čvorova od 7,75 mm (na osnovu ROC analize) kao prag, senzitivnost je povećana na 76%, ali ipak, ni to nije bio zadovoljavajuć kriterijum za identifikaciju malignih limfnih čvorova. U grupi limfnih čvorova čiji je kraći prečnik < 10 mm, prosečna vrednost ADC takođe je značajno manja u metastatskim ($0,7879 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$) nego u limfnim čvorovima koji nisu metastatski izmenjeni ($1,016 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$) ($P=0,001$), što dokazuje da u limfnim čvorovima koji su po kriterijumu veličine benigni (lažno negativni rezultati) postoji oni kod kojih postoji maligna alteracija koja se može detektovati MRI DWI (Tabela 25.).

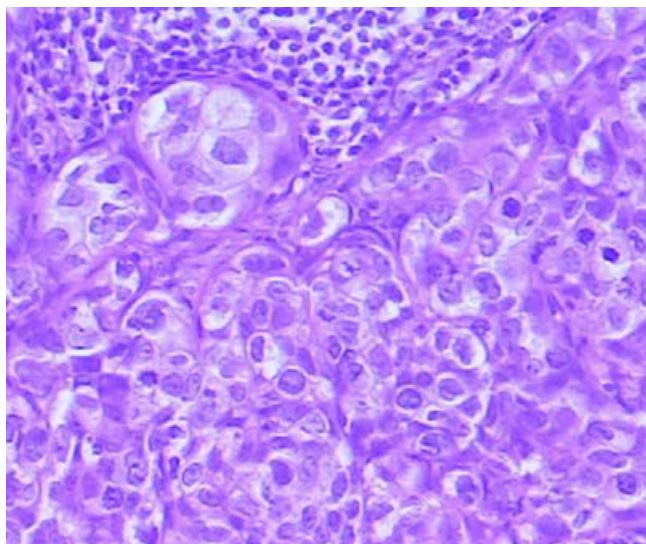
Na osnovu kriterijuma veličine limfnog čvora MR ima ograničenu vrednost u preoperativnoj proceni limfnog širenja malignih tumora ženskih polnih organa. Jasan je put definisanja novih *imaging* modaliteta u preciznom utvrđivanju limfonodalnog statusa karlične i ingvinalne regije. Korak ka tome je svakako funkcionalni *imaging*.

5.4.3. Kriterijum ADC vrednosti u utvrđivanju limfonodalnog statusa

Optimalna strategija za procenu dijagnostičkih performansi MRI DWI zasnovana je na preciznoj korelaciji između MRI i histološkog nalaza. Međutim, tehnički je teško dobiti korelaciju po tipu „*histology-to-imaging correlation*„, odnosno tačnu čvor po čvor korelaciju. MRI DWI omogućava kvantitativnu procenu izračunavanjem ADC vrednosti, odnosno kvalitativnu procenu intenziteta signala na DWI (199). Pad vrednosti ADC vrednost kod malignih tumora može biti uzrokovana njihovom povećanom celularnošću tkiva ili ćelijske gustine, većim jedrom a smanjenom zapreminom ekstracelularnog prostora (200,201). U ovoj studiji, potvrdili

smo da je vrednost ADC metastatsko izmenjenih limfnih čvorova bila niža nego čvorova koji nisu metastatski izmenjeni, i ta razlika je statistički značajna, što je u saglasnosti sa rezultatima koje su dobili veliki broj autora koji su analizirali kriterijum ADC vrednosti u diferencijaciji malignih i benignih limfnih čvorova (182,183,184). MR DWI daje zadovoljavajuće dijagnostičke performanse u utvrđivanju (vizuelizaciji) metastatskih limfnih čvorova. ROC analiza pokazala je zadovoljavajuće dijagnostičke performanse ADC za diferencijaciju metastatskih od limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni kada površina ispod krive iznosi 0.90 (Grafikon 17.). ADC vrednost bila je značajno niža kod metastatski izmenjenih limfnih čvorova (mean \pm SD, ADC: $0,8725 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,0125$) nego kod limfnih čvorova koji nisu bili metastatski izmenjeni (mean \pm SD, ADC: $1,116 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,1848$; $P=0,001$) ($P=0,001$) (Tabela 23.).

Niža ADC vrednost posmatranih metastatski izmenjenih limfnih čvorova može se objasniti histopatološki. U metastazama limfnih čvorova, tkivo tumora se karakteriše povećanom celularnošću i povećanom veličinom ćelija, čime se smanjuje ekstracelularni prostor. Maligne ćelije imaju više organela, uvećana jedra, hiperhromatizam i visok nuklearno-citoplazmatski odnos što ograničava difuziju molekula vode u intraćelijske prostore. Ove histopatološke karakteristike dovode do smanjenja ADC vrednosti (Slika 24).



Slika 24. Tipična histopatološka slika maligno izmenjenog limfnog čvora kod pacijentkinje sa karcinomom grlića materice.

Sa druge strane, otkrili smo da nisu svi metastatski limfni čvorovi u potpunosti zamenjeni malignim ćelijama, neki od njih su delimično zamenjeni malignim ćelijama, što rezultira postojanjem područja koja nisu metastatski izmenjena sa višim ADC, i metastatski izmenjenih područja sa nižim ADC vrednostima. Zbog ove heterogenosti ADC vrednosti unutar limfnih čvorova prepostavili smo da bi analiza "vrućih tačaka" sa minimalnim ADC bila efikasnija za otkrivanje malignih čvorova sa fokalnom infiltracijom. Ovu hipotezu je potvrdila i činjenica da je senzitivnost, specifičnost i ukupna tačnost minimalne ADC u diferencijaciji metastatskih limfnih čvorova od limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni bila veća od svih drugih kriterijuma koji se baziraju na veličini limfnog čvora. Analizirajući "vruće tačke" sa minimalnom vrednošću ADC, kritičnom u otkrivanju i najmanje metastatske lezije unutar limfnog čvora, utvrdili smo da je ona bolji reprezentativni marker u određivanju statusa limfnih čvorova nego prosečna vrednost ADC. Prosečna vrednost ADC bila bi korisna samo u slučajevima gde najmanje 50% limfnog čvora sadrži metastatske oblast. U skladu sa našom pretpostavkom, poređenje sa ROC krive pokazao je da je dijagnostički učinak bio veći za minimalne vrednosti nego za srednje vrednosti ADC, i na taj način, mi smo kasnije koristili minimalnu ADC vrednost kao reprezentativnu ADC za svaki limfni čvor. Minimalna vrednost ADC nadmašila je sve kriterijume veličine zasnovane na konvencionalnom T2WI u otkrivanju pozitivnih limfnih čvorova.

Upotrebu magnetnorezonantnog imidžinga u cilju demonstracije doprinosa difuzije vode slikovnom kontrastu prvi su opisali Stejskal i Tanner koji su aplikovali simetričan par jednako otežanih difuzionih gradijenata oko 180° refokusirajućeg pulsa spin echo T2 otežane sekvence (202). Statične molekule vode razvijaju dodatne fazne inkohherentnosti kod aplikacije prvog gradijenta, ali te inkohherentnosti se eliminišu aplikacijom drugog gradijenta, rezultujući u odsustvu dodatnog gubitka signala. Međutim, voda u pokretu se ne refazira u potpunosti drugim gradijentom zahvaljujući pomeraju ka različitoj mikrosredini tokom aplikacije prvog gradijenta, te se zapaža posledično smanjenje intenziteta signala. Menjanje amplitude gradijenta, trajanje i vremenski interval (b vrednost, merena u sekundi po kvadratnom milimetru) između uparenih difuzionih gradijenata izmeniće senzitivnost na stepen kretanja vode (203). Tkiva koja sadrže vodu koja se najslobodnije kreće (npr. unutar krvnih sudova, mokraćnih kanala ili mokraćne bešike) pokazaće veći pad signala nakon aplikacije najmanjih difuzionih gradijenata (<100 sec/mm²). Smanjenje intenziteta signala izazvano difundovanjem vode u ekstraćelijskom

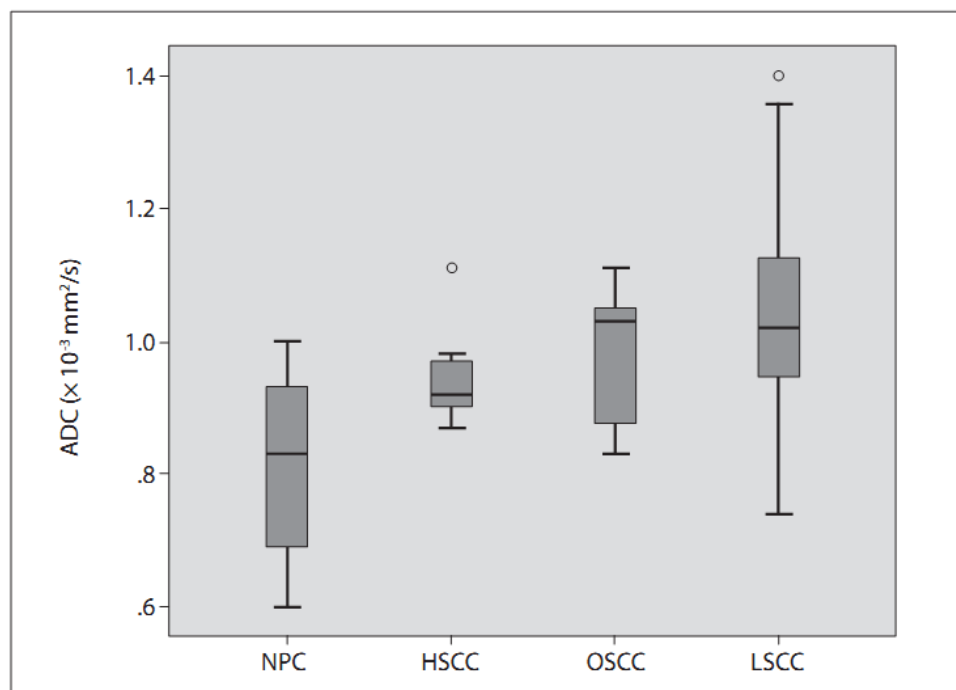
prostoru tumora javlja se pri višim b vrednostima, jer je difuzija vode modifikovana interakcijama sa hidrofobnim ćelijskim membranama i makromolekulama (povećana tortuoznost ekstraćelijskog prostora) (204). U solidnim tumorima povećane celularnosti, postoji dodatno značajno smanjenje ekstraćelijskog prostora, koje dovodi do dodatne restrikcije slobodne difuzije vode. U kliničkoj praksi, difuziono otežan MR imidžing obično se izvodi sa dve ili više b vrednosti, od kojih su jedna ili više uvek niske (0 ili 50 sec/mm²) i bar jedna veoma visoka b vrednost (obično oko 1000 sec/mm²). ADC (*apparent diffusion coefficient*) vrednost (izražena u kvadratnim milimetrima u sekundi) obično se izračunava pomoću nagiba linije prirodnog logaritma intenziteta signala (y osa) u odnosu na b vrednosti (x osa). ADC mape se obično parametrijski prikazuju kao slike u sivoj skali. Područja sa restrikcijom difuzije imaju niže ADC vrednosti te samim tim tamnije nijanse sive na ADC mapi, dok će područja gde postoji slobodna difuzija vode (npr. unutar ciste ili mokraćne bešike) biti prikazana svetlijom nijansom sive. Za izvorne slike sa visokim b vrednostima ($b = 800\text{--}1000$ sec/mm²) važi potpuno obrnuto- područja sa restrikcijom difuzije imaju visok intenzitet signala. Slike DWI sekvence i ADC mape nikada ne treba interpretirati izolovano, nego uvek u korelaciji sa anatomskim slikama, najčešće T2 i T1 sekvenci, da bi se greške u inetrpretaciji svele na najmanju moguću meru.

Difuzija vode, dakle, ima značajan uticaj na vrednosti ADC, i povećanjem difuzionog koeficijenta ($b > 100$ s/mm²) uticaj efekta difuzije značajno se smanjuje. U našem istraživanju koristili smo visoke b vrednosti ($b = 800$ s / mm² i $b = 1200$ s / mm²). Prosečne ADC vrednosti malignih limfnih čvorova i limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni kod vrednosti $b = 800$ s/mm² i $b = 1200$ s/mm² nisu se značajno razlikovale između metastatski izmenjenih limfnih čvorova (mean \pm SD, ADC: $0,8575 \pm 0,0125 \times 10^{-3}$ mm²/s, ADC: $0,8859 \pm 0,0125 \times 10^{-3}$ mm²/s) i limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni (mean \pm SD, ADC: $1,0345 \pm 0,1222 \times 10^{-3}$ mm²/s, ADC: $1,1125 \pm 1638 \times 10^{-3}$ mm²/s; $P = 0,657$ i $P = 0,877$) (Tabela 24.).

Komparacijom prosečnih vrednosti ADC metastatski izmenjenih limfnih čvorova svrstanih u tri grupe prema histološkoj diferencijaciji primarnog tumora (G1, G2 i G3) uočena je razlika, ali ona nije bila statistički značajna ($P = 0,2997$) (Grafikon 20.).

Istraživanje koje je analiziralo kriterijum ADC vrednosti u diferencijaciji limfnih metastaza malignih tumora vrata, ukazalo je da su prosečne vrednosti ADC pokazale značajne razlike

između metastatski izmenjenih limfnih čvorova nazofaringealnog karcinoma (NPC) i laringealnog karcinoma (LSCC) (Grafikon 38) (205). Na osnovu ovakve činjenice, zaključili su da lokaciju primarnog tumora, odnosno tip primarnog tumora, treba uzeti u obzir za definisanje granične vrednosti ADC, odnosno da graničnu vrednost ADC treba odrediti za svaku anatomsku lokalaciju (tip primarnog tumora ponaosob). U našem istraživanju nismo dobili ovakve rezultate. Komparacijom prosečnih vrednosti ADC metastatski izmenjenih limfnih čvorova, svrstanih po grupama A,C,D i E prema tipu primarnog malignog tumora ženskih polnih organa (karcinom vulve, karcinom grlića materice, maligni tumori tela materice, maligni tumori jajnika), nije uočena statistički značajna razlika ($P < 0,05$) (Grafikon 19.). Pacijentkinje svrstane u grupu B (karcinom vagine) nisu obuhvaćene ovom analizom, jer je u našu studiju uključena jedna pacijentkinja sa karcinomom vagine, koji nije metastazirao u limfne čvorove.



Grafikon 38. Prosečne vrednosti ADC nodalnih metastaza kod karcinoma nazofarinksa (NPC), hipofarinksa (HSCC), orofaringealnog karcinoma (OSCC), i karcinoma larinksa (LSCC). Yeliz Pekçevik, İbrahim Çukurova, and İlker Burak Arslan. Apparent diffusion coefficient for discriminating metastatic lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Diagn Interv Radiol.* 2015 Sep; 21(5): 397–402.

Uzimajući u obzir dijagnostičke osobine MRI u pogledu detekcije metastatski izmenjenih limfnih čvorova kod pacijenata sa karcinomom grlića materice, prethodne studije pokazale su varijabilnu senzitivnost u rasponu od 24% -72% (206,207). Kriterijumi za otkrivanje sumnjivog limfnog čvora su: dužina kraće ose veća od 10 mm, okrugli oblik i hiperintenzivni signal (208). Imajući u vidu ove kriterijume, neki mali metastatski izmenjeni čvorovi se ne detektuju. Slični problemi se mogu javiti i sa pozitron emisionom tomografijom (PET)-CT kada mali metastatski limfni čvorovi ne prikazuju značajno preuzimanje radiofarmaka (uptake). Iako je u prvoj izvedenoj studiji (n=18) prijavljen doprinos DWI slika u detekciji metastatski izmenjenih limfnih čvorova karlice, sa 249 identifikovanih limfnih čvorova na T2W od 340 (73%) uklonjenih, merenje ADC vrednosti nije doprinosilo dijagnozi metastatskih limfnih čvorova (209). Od tada, različite studije pokazale su da su ADC i relativne ADC (rADC) vrednosti metastatski izmenjenih limfnih čvorova (ADC: $0.7483-0.7651 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$, rADC: $0.06-0.3832 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$) značajno manje od onih limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni (ADC: $0.9960-1.0021 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$, rADC: $0.21-0.5383 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$) (47-49). Lin i sar. pokazali su značajno manje rADC vrednosti između metastatskih i benignih limfnih čvorova kod 50 pacijenata sa karcinomom grlića materice, ali je razlika u odnosu na ADC vrednosti nije bilo značajna (210). U poređenju sa konvencionalnom MRI, postupak za kombinovanje veličine limfnog čvora i rADC vrednosti doveo je do bolje senzitivnosti (25% vs.83%) i specifičnosti (98% naspram 99%). Najmanji metastatski limfni čvorovi detektovani ovom metodom imali su izmeren kraći dijаметar od 5 mm. Kim i sar (n=125) u svojoj studiji nisu izračunavali rADC vrednosti (48). ROC (*Receiver operating curve*) analiza pokazala je da vrednost ADC za razlikovanje metastatskih od nemetastatskih limfnih čvorova iznosi 0,901. Senzitivnost ADC za razlikovanje metastatskih od nemetastatskih limfnih čvorova iznosila je 87%, a specifičnost 80%. Park i sar. prezentovali su veću površinu ispod ROC krive za razlikovanje metastatskih od nemetastatskih limfnih čvorova za vrednost rADC=0,914 nego za vrednost ADC=0.872 (211). U navedenoj studiji, renalni korteks pokazao se kao odgovarajuće referentno područje za rADC. Kriterijum za identifikaciju sumnjivih limfnih čvorova na DWI MRI uzima u obzir intenzitet signala na vrlo visokim *b*-vrednostima slike ($b > 1000 \text{ sek} / \text{mm}^2$) u odnosu na čvorove za koje se "zna" da su benigni (npr. preponski limfni čvorovi kod pacijenata sa karcinomom endometrija ili grlića materice) (212). Senzitivnost za detekciju metastaza u karličnim limfnim čvorovima može biti povećana korišćenjem obe funkcije, veličine i ADC vrednosti, kod pacijenata sa primarnim malignim

tumorima ženskih polnih organa. U našem istraživanju, performanse dijagnostičke metode (MR) bile su značajno bolje za minimalnu ADC vrednost od svih kriterijuma baziranih na veličini limfnih čvorova ($P=0,001$ za minimalnu ADC vrednost u odnosu na sve druge kriterijume) (Grafikon 34.).

Studijom je utvrđena optimalna granična ADC vrednost za razlikovanje benignih od malignih limfnih čvorova od $0,860 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Grafikon 18.). Koristeći ovu kritičnu tačku, senzitivnost MRI DWI u otkrivanju metastatskih limfnih čvorova iznosila je 89%, a specifičnost 85%. Kada se koristi u kombinaciji sa kriterijumom veličine i morfološkim kriterijimima, ADC vrednost $\leq 0,860 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ najjači je prediktor prisustva metastaza (DOR = 97,6). Model koji je kombinuje kriterijum ADC vrednosti sa drugim MRI kriterijimima ima znatno bolje dijagnostičke performanse u detekciji malignih limfnih žlezda od modela koji ne koristi kriterijum ADC vrednosti (Grafikon 37.). U našem istraživanju kriterijum ADC najjači je nezavisni prediktor prisustva metastaza. Upotreba ADC vrednosti u kombinaciji s drugim MRI kriterijumima značajno poboljšava razlikovanje malignih od benignih limfnih čvorova.

5.4.4. Kriterijum veličine limfnog čvora vs kriterijum ADC vrednosti u utvrđivanju limfonodalnog statusa

Naša studija analizirala je korelaciju između kriterijuma ADC vrednosti na DWI i različitih kriterijumima veličine na konvencionalnom T2WI sa nalazom patohistološkog pregleda kao referentnog standarda. Ona je pokazala da su vrednosti minimalne i prosečne ADC limfnih čvorova bile značajno niže kod metastatski izmenjenih čvorova u odnosu na limfne čvorove koji nisu metastatski izmenjeni. Senzitivnost, specifičnost i ukupna tačnost MRI DWI u detekciji pozitivnih limfnih čvorova, ako se koristi minimalna vrednost ADC, značajno su veći od onih kod svih kriterijumima veličine limfnih čvorova (kraći i duži prečnik limfnih čvorova, njihov odnos) (Grafikoni 29., 30. i 31.). Ovi rezultati sugerišu da MRI DWI može poboljšati vizualizaciju MRI za detekciju metastaza u limfnim čvorovima koji su veći od 5 mm u prečniku kratke ose kod pacijenata sa malignum tumorima ženskih polnih organa. Dobre dijagnostičke performanse MRI DWI leže u njegovoj sposobnosti da obezbedi funkcionalne informacije u vezi sa aktivnim mikrostrukturnih promenama u limfnim čvorovima koje mogu da prethode značajnim

promenama veličine. Dijagnoze zasnovane na ADC kriterijumu, dakle, zaobilaze glavna ograničenja kod kriterijuma veličine kod T2WI u otkrivanju metastaza u limfnim čvorovima koji nisu povećani.

Promer kratke ose limfnog čvora na MR tradicionalno se koristi za otkrivanje metastatski izmenjenog limfnog čvora. Iako su prve studije ukazivale na obećavajuće stope otkrivanja (196,212), dve nedavne prospektivne studije koje su koristile kriterijume veličine promera kraćeg prečnika od 9 mm ili 10 mm u korelaciji sa patohistološkim nalazom, pokazuju nisku senzitivnost od 30% i 36%, uprkos visokim odgovarajućim specifičnostima 93% i 97% (213, 214). Osim niske tačnosti još jedna poteškoća sa korišćenjem kriterijuma promera kratke ose je nedostatak konsenzusa na optimalnoj „*cut-off*“, vrednosti za razlikovanje metastatskih od limfnih čvorova koji nisu metastatski. Iako su mnoge studije koristile promer kraćeg prečnika limfnih čvorova od 10 mm, neki su zagovarali veličinu od 9 mm ili od 8 mm (214,215,216). S obzirom da se kraći prečnik mnogih metastatskih limfnih čvorova može kretati u uskom rasponu od 8-10 mm, čak i naizgled male (1 mm) promene u kriterijumima veličine mogu dovesti do značajnih promena u senzitivnosti i specifičnosti. Istraživači su takođe vrednovali veličinu promera duge ose limfnog čvora ili oblika izračunavanjem L/S odnosa na osnovu kojih su predviđali status limfnih čvorova (217,218,219). Naši rezultati koji pokazuju nezadovoljavajuću dijagnostičku tačnost za ova dva kriterijuma ukazuju da su ove strategije primenjive sa ograničenjem.

U studijama sa striktnom primenom poređenja po tipu „lezija-po-lezija“ usklađenosti imaginga i patohistološkog nalaza, utvrđena je slaba senzitivnost CT (24%), MRI (29%), pa čak i PET-CT-a (58%) (220). Ova ograničena senzitivnost zasniva se pre svega na netačnoj detekciji malih metastatski izmenjenih limfnih čvorova na osnovu kriterijuma veličine koji je neprecizan (221,222). Osim toga, čak i standardna vrednost preuzimanja (*standard uptake value*) kod PET je nezadovoljavajuća kada su metastatski izmenjeni čvorovi malih dimenzija (223,224,225). Što se tiče ovih ograničenja, ADC na osnovu DWI ima prednosti u odnosu na CT, MR i PET jer je merenje ADC relativno nezavisno od veličine lezije veličine ako površina limfnog čvora omogućava da se precizno obeleži ROI (*region of interest*).

Budući da je površina ispod ROC krive bila veća za minimalnu ADC vrednostu od svih kriterijuma veličine, minimalna ADC vrednost je korišćena kao reprezentativni indeks za

diferencijaciju metastatskih od limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni. Poređene su ROC krive različitih prediktivnih modela koji uključuju sledeće kriterijume: kriterijum ADC vrednosti samostalno, u kombinaciji sa nekim drugim kriterijumom (kriterijum veličine), i samostalni kriterijum veličine (Grafikon 37.). Model koji uključuje kombinaciju ADC kriterijuma i nekog drugog kriterijuma kao prediktor prisustva metastaza je efikasniji u detekciji malignih limfnih čvorova od druga dva modela. Kombinacijom kriterijuma ADC vrednosti i veličine limfnog čvora, senzitivnost MR raste sa 89% na 95%, specifičnost sa 85% na 92%, sveukupna tačnost sa 86% na 92,5%, pozitivna prediktivnu vrednost sa 30% na 46% i negativna prediktivna vrednost sa 99% na 99.6% (Tabela 31.). Model koji uključuje samo kriterijum ADC vrednosti u detekciji metastatski izmenjenih limfnih čvorova ima jednako dobre dijagnostičke performanse kao i model koji uključuje ostala kriterijume MRI.

5.4.5. Ograničenja studije i ADC kriterijuma u utvrđivanju limfonodalnog statusa

Relativna slobodnost naše studije je korelacija patohistološkog nalaza dobijenog disekcijom limfnih čvorova sa MR slikom, u relativno nepreciznoj korelaciji „regija-po-regija“, na način kojim se neizbežno pravi greška u dijagnostičkoj tačnosti u smislu njenog povećanja. Na primer, ako je samo jedan od četiri hirurški odstranjenih limfnih čvorova karlice histološki potvrđen kao pozitivan, onda bi lažno-pozitivna interpretacija na MRI bilo kojeg od preostala tri ne-metastatska limfna čvora pogrešno smatrana tačno-pozitivnim, a u stvari to bi trebalo biti lažno pozitivan ili lažno negativan. Ovo ograničenje u podudaranju lezija najizraženije je u studijama koje su pokušale napraviti retrospektivne korelacije s patohistološkim nalazima. Stoga smo mi dizajnirali studiju kao prospektivnu, sa razvojem namenskog protokola koji definiše precizno hirurško uzorkovanje limfnih čvorova po anatomskim grupama uz njihovo adekvatno obeležavanje, i sa detaljnom operativnom dokumentacijom.

Naši rezultati ukazali su na potencijalno ograničenje u dijagnozi limfnih metastaza na osnovu ADC kriterijuma. Minimalna vrednost ADC ostvarila je znatan broj lažno pozitivnih rezultata (316/2160), što je rezultiralo niskom pozitivnu prediktivnu vrednošću (13%) (Tabela 26. i Grafikon 22.). Ovo ograničenje potiče iz činjenice da na ADC ne utiču isključivo maligne promene u limfnih čvorovima već i drugi procesi koji nisu vezani za malignitet (npr. upala i

infarkcija) koji mogu smanjiti vrednost ADC. U cilju smanjivanja takvih lažno pozitivnih grešaka, druge važne faktore koji predviđaju malu verovatnoću metastaza u limfne čvorove, poput malog volumena tumora i odsutnosti proširenosti tumora van primarno zahvaćenog organa, takođe treba uzeti istovremeno u obzir (226,227).

S druge strane, neki procesi mogu povisiti vrednosti ADC metastatski izmenjenih limfnih čvorova, što je rezultiralo lažno-negativnim nalazima (17/152) (Grafikon 21.). Na primer, kod malignih tumora glave i vrata, centralna nekroza je uobičajena u metastatskim limfnim čvorovima, i ona utiče na rast vrednosti ADC (227). Kod bolesnika s karcinomom vrata materice, centralna nekroza zabeležena je na MRI kod 17% svih abnormalnih čvorova na MR uz upotrebu gadolinijumskog kontrastnog sredstva (228). Ista studija pokazala je da je prisutnost takvih karakteristika bila povezana sa 100% pozitivnom prediktivnom vrednošću za metastaziranje. Razmatranje ostalih konvencionalnih karakteristika MR, kao što su promer limfnog čvora ili prisutnost nekroze, u sadejstvu sa kriterijumom ADC trebala bi smanjiti stopu lažno-negativnih nalaza. Dakle, trebalo bi definisati ulogu DWI u otkrivanju metastatski izmenjenih limfnih čvorova, ne kao odvojen segment od konvencionalnog MRI, već kao dodatno oruđe koje doprinosi procesu odlučivanja u smislu poboljšanja dijagnostičke performanse pregleda MR.

Niska prevalenca malignih limfnih čvorova rezultuje činjenicom da su negativne prediktivne vrednosti visoke za sve kriterijume MRI (Grafikon 33.). Mora se imati na umu da prediktivne vrednosti nisu nezavisne i pod snažnim su uticajem prevalence. Metastaze su prisutne u samo 152 od ukupno 2320 limfnih čvorova, te negativne prediktivne vrednosti testova imaju tendenciju da su visoke kada se primenjuju u populaciji s niskom verovatnoćom bolesti.

Uprkos našim obećavajućim rezultatima DWI u otkrivanju metastatskih limfnih čvorova, DWI ima ograničenje u pogledu opšte primene određenog praga, odnosno granične vrednosti. ADC vrednost zavisi od mnogih faktora koji prouzrokuju varijacije difuzije tkiva i regionalnog gradijenta, kao što telesna temperatura, pritisak u tkivima, stopa perfuzije ili magnetno okruženje individualnog subjekta. Prag ADC za razlikovanje metastatskih limfnih čvorova može varirati u odnosu na pacijenta ili MR protokol. Stoga, iako je opšta tendencija smanjenja ADC vrednosti u metastatski izmenjenim limfnim čvorovima, ADC može varirati u zavisnosti od tih parametara. Prag za razlikovanje metastatskog od nemetastatskog limfnog čvora takođe je promenljiv, u

zavisnosti od MR aparata, protokola i tehničkih parametara same sekvence. Iz tog razloga, neophodno je postojanje standardizovane vrednosti ADC, pod nazivom relativna ADC, potrebne za zajedničku opštu primenu određenog praga za razlikovanje metastatskog od limfnog čvora koji nije metastatski izmenjen. Relativni ADC se obično koristi kod moždanog imaginga, kada se koristi kontralateralna strana mozga kao referentno tkivo za izračunavanje relativnog ADC-a. Dakle, neophodno je postojanje optimalnog referentnog organa ili fantoma za izračunavanje relativne ADC vrednosti limfnih čvorova.

Većina dosadašnjih studija u proceni korisnosti ADC u razlikovanju metastatskih od ne metastatski izmenjenih limfnih čvorova su izvedene kod pacijenata sa malignim tumorima glave i vrata (229,230,231). One su pokazale nedostatak doslednosti ADC vrednosti u razlikovanju metastatskih od limfnih čvorova koji nisu metastatski izmenjeni, koja na taj način ograničava dijagnostičku tačnost. Varijabilnost ADC u metastatski izmenjenim limfnim čvorovima prouzrokovana je prvenstveno heterogenim sastavom tkiva u ovim čvorovima. Metastatski limfni čvorovi malignih tumora glave i vrata često pokazuju kolikvacionu nekrozu, koja povećava ADC vrednost. Alternativno, naša studija pokazala je relativno konstantan ADC u metastatski izmenjenim limfnim čvorovima, kao i u limfnim čvorovima koji nisu metastatski izmenjeni. Ova konzistentnost ADC u okviru svake grupe limfnih čvorova je uzrokovana odsustvom nekroze u velikoj većini pregledanih limfnih čvorova.

I na posletku, naša studija ocenjuje samo da li se na osnovu ADC vrednosti može da razlikovati metastatski od limfnog čvora koji nije metastatski izmenjen, ali ne i da se utvrdi sistemska dijagnostičku tačnost ADC u otkrivanju metastatskih limfnih čvorova. Stoga, senzitivnost i specifičnost malog broja pozitivnih limfnih čvorova ne može da predstavlja performansu DWI u otkrivanju metastaza u limfnim čvorovima. Da bi se procenila efikasnost ADC, neophodno je izvršiti sistemsku analizu po tipu „lezija-po-lezija“.

Kako se ADC vrednosti tumorskog i normalnog tkiva značajno razlikuju u zavisnosti od hardverskih osobina MR aparata, prirode DWI pulsa, samih tehničkih parametara pri podešavanju sekvence, pa čak i prisustva ili odsustva respiratornog „*trigeringa*“, jasno je da je teško odrediti graničnu ADC vrednost koja bi precizno razlikovala maligne od benignih struktura različitih telesnih regija i da se vrednosti dobijene u različitim studijama međusobno razlikuju (232).

Priikom akvizicije difuziono otežane sekvence, brojni faktori mogu uticati na kvalitet dobijenih slika, a samim tim i interpretaciju nalaza. I DWI sekvence i ADC mape imaju nisku prostornu rezoluciju i nizak kvalitet prikaza anatomskih strukutra. Pored toga, pojava artefakata može ne samo otežati evaluaciju nalaza, nego i uticati na pojavu lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza. Najčešći artefakt u difuziono otežanom magnetnorezonantnom imidžingu je „*T2 shine-through*“ artefakt. Kako se DWI slike izvode iz T2 otežane sekvence, tkiva i strukture sa dugim T2 vremenom relaksacije, kao što su na primer ciste, crevni sadržaj ili krvni sudovi, mogu imati visok intenzitet signala na difuziono otežanim sekvencama. „*T2 shine-through*“ artefakt daje visok intenzitet signala na DW sekvencama sa niskim i visokim b vrednostima, ali i na ADC mapi. Stoga je apsolutno neophodno DW sekvence uvek interpretirati u korelaciji sa ADC mapom, a obe uvek u korelaciji sa visoko rezolutivnim T2 i T1 otežanim sekvencama, uz mogućnost upotrebe tehnike fuzije slika ovih sekvenci (233,234). Pomeranje pacijenta, respiratorni pokreti, crevna peristaltika i pulsacije velikih krvnih sudova mogu uzrokovati nepodudarnosti na različitim sekvencama, posebno uočljive na fuzionisanim slikama, što iziskuje posebnu pažnju pri interpretaciji nalaza.

Prilikom akvizicije sekvenci difuzionog kretanja, uvek se koristi supresija masti u cilju eliminacije artefakta hemijskog pomeraja (235). Povećan indeks telesne mase (*Body mass index* BMI) i velika količina intrapelvičnog masnog tkiva može uticati na kvalitet dobijenih snimaka. U našem Centru, kod izvesnog broja pacijentkinja sa visokim BMI dobijeni su difuzioni snimci lošeg kvaliteta nepogodni za preciznu evaluaciju, zbog čega one nisu mogle biti uključene u studiju.

6. Zaključci

1. Kriterijum veličine limfnog čvora, najčešće korišćen u radiološkoj dijagnostici za razlikovanje benignih od maligno izmenjenih limfnih čvorova, nije dovoljno precizan pokazatelj metastaske invazije.
2. Sekvenca difuzionog kretanja (DWI) uvek se mora analizirati zajedno sa ADC mapom i visoko rezolutivnim T1 i T2 otežanim magnetno rezonantnim sekvencama.
3. Studijom je dokazan visok stepen povezanosti između preoperativnog određivanja metastaske infiltracije karličnih i ingvinalnih limfnih čvorova malignih tumora ženskih polnih organa primenom sekvence difuzionog kretanja (DWI) i postoperativnog patohistološkog nalaza. Uz graničnu ADC vrednost od $0,860 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, senzitivnost MRI DWI u otkrivanju metastatskih limfnih čvorova iznosi 89%, a specifičnost 85%.
4. Kombinacija ADC vrednosti i morfoloških karakteristika limfnih čvorova konvencionalnim magnetnorezonantnim pregledom je najprecizniji prediktor postojanja metastatske infiltracije karličnih i ingvinalnih limfnih čvorova kod pacijentkinja sa malignim tumorima ženskih polnih organa.
5. Tehničke karakteristike sekvenci difuzionog kretanja (DWI) u smislu razlike u visokim b vrednostima ne utiču na magnetnorezonantnu procenu metastaske infiltracije karličnih i ingvinalnih limfnih čvorova kod pacijentkinja sa malignim tumorima ženskih polnih organa.
6. Iako su ADC vrednosti metastatski izmenjenih limfnih čvorova nešto niže kod pacijentkinja sa loše diferentovanim primarnim tumorom ženskih polnih organa, studijom nije utvrđena statistički značajna razlika između preoperativno utvrđenih ADC vrednosti metastatski izmenjenih limfnih čvorova i stepena histološke diferencijacije ovih tumora.
7. Sekvenca difuzionog kretanja (DWI) je brza, jednostavna, neinvazivna metoda koja značajno doprinosi dijagnostičkim mogućnostima magnetne rezonance u razlikovanju benignih od malignih limfnih čvorova male karlice i ingvinuma.

7. Literatura

1. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002 ; 38: 99-166.
2. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynecological cancer : the size of the problem. *Best Pract & Res Clin Obstet Gynecol* 2006 ; 20:207-225.
3. Persson I, Adami HO. Endometrial cancer. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D eds. *Textbook of cancer epidemiology*. Oxford : Oxford University Press. 2002. 359-377.
4. Daniel W. Cramer. The Epidemiology of Endometrial and Ovarian Cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2012; 26 (1): 1–12.
5. Registar za rak centralne Srbije. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2013. Institut za zaštitu zdravlja Srbije, Beograd. 2015.
6. Vladimir Petrović. Zdravstveno stanje stanovništva AP Vojvodine 2014. Godine. Institut za javno zdravlje Vojvodine, Novi Sad, 2015.
7. S. Đurđević I V. Kesić. Ginekološka onkologija. Medicinski fakultet Novi Sad, SCAN studio, Novi Sad; 2009.
8. Neville F. Hackera, et al. Cancer of the vulva. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2012; 119(2): 90–96.
8. Woelber Linn et al. Prognostic Role of Lymph Node Metastases in Vulvar Cancer and Implications for Adjuvant Treatment. *International Journal of Gynecological Cancer* 2012; 22(3): 503–508.
10. Madeleine Courtney-Brooks et al. Does the number of nodes removed impact survival in vulvar cancer patients with node-negative disease? *Gynecologic Oncology* 2010; 117 (2): 308–311.
11. C. Dittmer , D. Fischer, K. Diedrich and M. Thill. Diagnosis and treatment options of vulvar cancer: a review. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2012; 285(1): 183-193.
12. N.F. Hacker, P.J. Eifel and J. van der Velden. Cancer of the vulva. *International Journal of GYNECOLOGY & OBSTETRICS* 2015; 131(2): 76-84.
13. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105:103–104.
14. MARIA ORNELLA NICOLETTO Vulvar Cancer: Prognostic Factors. *Anticancer Research* 2010; 30(6):2311-2317.

-
15. Sznurkowski, Jacek Jan. Vulvar cancer: initial management and systematic review of literature on currently applied treatment approaches. *Eur J Cancer Care* 2016; 1365-2354.
 16. Jackson KS, Fankam EF, Das N et al. Unilateral groin and pelvic irradiation for unilaterally node-positive women with vulvar carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2006 ; 16 : 283-87.
 17. Linn Woelber et al. Clinical management of primary vulvar cancer. *European Journal of Cancer* 2011; 47 (15): 2315–2321.
 18. Camille C. Gunderson et al. A contemporary analysis of epidemiology and management of vaginal intraepithelial neoplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013;208 (5): 410.e1–410.e6.
 19. C. Dittmer , A. Katalinic, C. Mundhenke, M. Thill, D. Fischer. Epidemiology of vulvar and vaginal cancer in Germany. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2011;284 (1): 169-174.
 20. Neville F. Hackera, Patricia J. Eifelb, Jacobus van der Velden. Cancer of the vagina. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2012; 19 (2): S97–S99.
 21. Violante Di Donato,, Filippo Bellati, Margherita Fischetti, Francesco Plotti, Giorgia Perniola, Pierluigi Benedetti Panici. Vaginal cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2012; 81 (3): 286–295.
 22. Anna Volerman, Adam S. Cifu. Cervical Cancer Screening. *JAMA*. 2014;312(21):2279-2280.
 23. Hakama M : Cervical Screening in Developing Countries. *Obst Gynecol Communications*, 2000; 2:21-23.
 24. Isabel C. Scarinci et al. Cervical cancer prevention. *Cancer* 2010; 116 (11): 2531–2542.
 25. Kimberly K. Vesco et al. Risk Factors and Other Epidemiologic Considerations for Cervical Cancer Screening: A Narrative Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;155(10):698-705.
 26. N. Colombo et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (7): 27-32.
 27. Lilian T. Giena, Marie-Claude Beaucheminb, Gillian Thomas. Adenocarcinoma: A unique cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2010; 116 (1): 140–146.
 28. Seiji Mabuchi et al. Impact of histological subtype on survival of patients with surgically-treated stage IA2–IIB cervical cancer: Adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2012; 127(1): 114–120.
 29. Michael Höckel et al. Local spread of cervical cancer revisited: A clinical and pathological pattern analysis. *Gynecologic Oncology* 2010; 117 (3): 401–408.
 30. Michael Höckel et al. Pattern analysis of regional spread and therapeutic lymph node dissection in cervical cancer based on ontogenetic anatomy. *Gynecologic Oncology* 2012; 125(1):168–174.

-
31. Corinne Balleyguier et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *European Radiology* 2011; 21(5): 1102-1110.
 32. Nikolić, D. (2013). Dijagnostički značaj paraaortalne limfadenektomije u hirurškom lečenju karcinoma grlića materice u FIGO IB stadijumu bolesti. (Doktorska disertacija), Medicinski fakultet u Novom Sadu.
 33. D. Cibula et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2012; 124(3): 496–501.
 34. Veronica Wendy Setiawan et al. Type I and II Endometrial Cancers: Have They Different Risk Factors? *JCO* 2013; 31(20): 2607-2618.
 35. Laure Dossus et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International Journal of Cancer* 2010; 127(2): 442–451.
 36. N. Colombo et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (6): 33-38.
 37. S.C. Dowdy et al. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2012; 127 (1): 5–10.
 38. Helen J. Mackay et al. Prognostic value of microsatellite instability (MSI) and PTEN expression in women with endometrial cancer: Results from studies of the NCIC Clinical Trials Group (NCIC CTG). *European Journal of Cancer* 2010; 46 (8): 1365–1373.
 39. Srdjan Saso et al. Endometrial cancer. *BMJ* 2011;343:d3954.
 40. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I. *Gynecologic Oncology* 2014; 134 (2): 385–392.
 41. Creasman et al. Carcinoma of the corpus uteri. *Journal of Epidemiology and Biostatistics* 2001; 6(1).
 42. Peter Beddy et al. FIGO Staging System for Endometrial Cancer: Added Benefits of MR Imaging. *RadioGraphics* 2012; 32(1):241-254.
 43. Margaret A. Gates, Bernard A. Rosner, Jonathan L. Hecht and Shelley S. Tworoger. Risk Factors for Epithelial Ovarian Cancer by Histologic Subtype. *Am. J. Epidemiol.* 2010; 171 (1): 45-53.
 44. J. Hunn and G. Rodriguez. Ovarian Cancer: Etiology, Risk Factors, and Epidemiology. *Clinical Obstetrics & Gynecology* 2012; 55 (1): 3–23.
 45. Kaku T, Ogawa S, Kawano Y, Ohishi Y, Kobayashi H, Hirakawa T, Nakano H. Histological classification of ovarian cancer. *Med Electron Microsc.* 2003 Mar;36(1):9-17.
 46. Ernst Lengyel. Ovarian Cancer Development and Metastasis. *The American Journal of Pathology* 2010; 177(3): 1053–1064.

-
47. Gordon C Jayson et al. Ovarian cancer. *The Lancet* 2014; 384(9951): 1376–1388.
48. Veena R. Iyer and Susanna I. Lee. MRI, CT, and PET/CT for Ovarian Cancer Detection and Adnexal Lesion Characterization. *American Journal of Roentgenology* 2010;194: 311-321.
49. Eun Ji Nam et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: Correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecologic Oncology* 2010; 116 (3): 389–394.
50. Đurđević S, Stojanović S, Vejnović T, Kopitović V, Basta-Nikolić M, Petrović Đ, Đorđević A. Diagnostic importance of CA 125 in detection of recurrence and progress of the disease in stages III and IV of epithelial ovarian carcinoma. *Journal of Medical Biochemistry* 2008; 27 (1) : 30-34.
51. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014 ;124 (1):1-5.
52. Sebastian Vaughan et al. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nature Reviews Cancer* 2011; 11: 719-725.
53. Pepper MS , Tille JC, Nisato R, Skobe M. Lymphangiogenesis and tumor metastasis .*Cell Tissue Res* 2003;314: 167–177.
54. Hartveit E . Attenuated cells in breast stroma: the missing lymphatic system of the breast. *Histopathology* 1990; 16: 533– 543.
55. Weiss L , Schmid-Schonbein GW. Biomechanical interactions of cancer cells with the microvasculature during metastasis. *Cell Biophys* 1989;14: 187–215 .
56. Fukunaga S, Maeda K, Noda E, Inoue T, Wada K, Hirakawa K. Association between expression of vascular endothelial growth factor C, chemokine receptor CXCR4 and lymph node metastasis in colorectal cancer. *Oncology* 2006; 71: 204 – 211.
57. Kazama S, Watanabe T, Kanazawa T, Hatano K, Nagawa H. Vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) is a more specific risk factor for lymph node metastasis than VEGF-D in submucosal colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 71 –76 .
58. Gombos Z, Xu X, Chu CS, Zhang PJ, Acs G. Peritumoral lymphatic vessel density and vascular endothelial growth factor C expression in early-stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix . *Clin Cancer Res* 2005;11:8364– 8371.
59. American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual* . New York,NY : Springer-Verlag, 2002
60. Park JM, Charnsangavej C, Yoshimitsu K, Herron DH, Robinson TJ, Wallace S. Pathways of nodal metastasis from pelvic tumors: CT demonstration. *RadioGraphics* 1994;14(6):1309–1321.
61. Sakuragi N et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy . *Cancer* 1999;85:1547–1554.

-
62. Lee JM, Lee KB, Lee SK, Park CY. Pattern of lymph node metastasis and the optimal extent of pelvic lymphadenectomy in FIGO stage IB cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33:288–293.
63. Puente R, Guzman S, Israel E, Poblete MT. Do the pelvic lymph nodes predict the parametrial status in cervical cancer stages IB-IIA? *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 832–840.
64. McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M et al. Nodal distribution and its significance in FIGO stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 375–379 .
65. Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology . *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18 : 269– 273.
66. Harter P, Gnauert K, Hils R et al. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17:1238–1244.
67. Pereira A , Magrina JF, Rey V , Cortes M, Magtibay PM. Pelvic and aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:604–608.
68. Cass I , Li AJ, Runowicz CD et al. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas . *Gynecol Oncol* 2001; 80:56–61.
69. Al-Kurdi M, Monaghan JM. Thirty-two years experience in management of primary tumours of the vagina. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 1145–1150.
70. Konno, Yosuke et al. A Retrospective Analysis of Postoperative Complications With or Without Para-aortic Lymphadenectomy in Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* 2011; 21 (2):385-390.
71. A. Achour et al. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2013; 39 (1): 81–86
72. A.Gabriella Wernicke et al. Complication rates in patients with negative axillary nodes 10-years after local breast radiotherapy following either sentinel lymph node dissection or axillary clearance. *Am J Clin Oncol.* 2013; 36(1): 12–19.
73. Morton DL, Chan AD. The concept of sentineal node localisation : How it started. *Semin Nucl Med* 2000 ; XXX (1) : 4-10.
74. Thompson JF, Uren RF. What is a “ sentineal lymph node “. *Eur J Surg Oncol* 2000 ; 26 : 103-4.
75. Ramirez PT, Levenbeck C. Sentineal nodes in gynecological malignancies. *Curr Opin Oncol* 2001 ; 13 : 403-7.
76. Wydra D, Sawicki S, Wojtylak S, Bandurski T, Emerich J. Sentineal node identification in cervical cancer patients undergoing transperitoneal radical hysterectomy . a study of 100 cases. *Int J gynecol cancer* 2006 ; 16 : 649-54.

-
77. O' Boyle JD, Coleman RL, Bernstein SG et al. Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients undergoing radical hysterectomy : a pilot study. *Gynecol Oncol* 2000 ; 79 : 238-43.
78. Asjoe TFM, van Bekkum E, Ewing P et al. Sentinel node procedure in vulvar squamous cell carcinoma . a histomorphologic review of 32 cases. The significance of anucleate structures on immunohistochemistrz. *Int J gynecol cancer* 2008 (18)> 1032-36.
79. Moore RG, Granai CO, Gajewski W et al. Pathologic evaluation of inguinal sentinel lymph nodes in vulvar cancer patients : a comparison of immunohistochemical staining versus ultrastaging with hematoxyline and eosin staining. *Gynecol Oncol* 2003 ; 91 : 378-82.
80. Rob L, Robova H, Pluta M et al. Further data on sentinel lymph node mapping in vulvar cancer by blue dye and radiocolloid Tc99. *Int J gynecol cancer* 2007 ; 17, 147-53.
81. World Health Organization. *Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice.* Geneva: WHO; 2006.
82. 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* 2000;175:759–766.
83. Esen G: Ultrasound of superficial lymph nodes. *Eur J Radiol* 2006; 58:345-359.
84. Rose P, Adler L, Rodriguez M, et al. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. *J Clin Oncol.* 1999;17:41–45.
85. Weissleder R, Elizondo G, Wittenberg J, et al: Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: An intravenous contrast agent for assessing lymph nodes with MR imaging. *Radiology* 1990; 175:494-498.
86. Hertel H, Kohler C, Elhawary T, et al: Laparoscopic staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 87:46-51.
87. Steinkamp HJ, Cornehl M, Hosten N, et al: Cervical lymphadenopathy: Ratio of long-to short-axis diameter as a predictor of malignancy. *Br J Radiol* 1995; 68:266-270.
88. Land R, Herod J, Moskovic E, et al: Routine computerized tomography scanning, groin ultrasound with or without fine needle aspiration cytology in the surgical management of primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:312-317.
89. Moskovic EC, Shepherd JH, Barton DP, et al: The role of high resolution ultrasound with guided cytology of groin lymph nodes in the management of squamous cell carcinoma of the vulva: A pilot study. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:863-867.
90. Innocenti P, Pulli F, Savino L, et al. Staging of cervical cancer: reliability of transrectal US. *Radiology.* 1992;185:201–205.

-
91. Sohaib SA, Moskovic EC: Imaging in vulval cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 17:543-556, 2003.
 92. 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;18:766-72.
 93. Bipat S, Glas AS, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. 15 Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2003;91(1):59-66.
 94. Rockall AG, Sohaib SA, Harisinghani MG, Babar SA, Singh N, Jeyarajah AR, et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2813-21.
 95. Vinnicombe SJ, Norman AR, Nicolson V, Husband JE. Normal pelvic lymph nodes: evaluation with CT after bipedal lymphangiography. *Radiology* 1995; 194(2): 349-355.
 96. Grubnic S, Vinnicombe SJ, Norman AR, Husband JE. MR evaluation of normal retroperitoneal and pelvic lymph nodes. *Clin Radiol* 2002; 57: 193-200.
 97. Carrington BM. Lymph node metastases. In: Husband JE, Reznick RH, eds. *Imaging in oncology*. 2nd ed. London, England: Taylor & Francis, 2004; 1800.
 98. Magnusson A: Size of normal retroperitoneal lymph nodes. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1983; 24:315-318.
 99. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, et al: Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional TI-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:1503-1507.
 100. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, et al: Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2003; 227:371-377.
 101. Yang WT, Lam WW, Yu MY, et al: Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175:759-766.
 102. Reinhardt MJ, Ehrhrit-Braun C, Vogelgesang D, et al: Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Detection with MR imaging and FDG PET. *Radiology* 2001;218:776-782.
 103. Amit A, Beck D, Lowenstein L, et al: The role of hybrid PET/CT in the evaluation of patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 100:65-69.
 104. Loft A, Berthelsen AK, Roed H, et al: The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: A prospective study. *Gynecol Oncol* 106:29-34, 2007.

-
105. Sironi S, Buda A, Picchio M, Perego P, Moreni R, Pellegrino A, et al. Lymph node metastasis in patients with clinically early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/CT. *Radiology* 2006;238:272-9.
106. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(6):1622–1635.
107. Qayyum A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications. *RadioGraphics* 2009;29(6):1797–1810.
108. Ashkan A, Malayeri et al. Principles and Applications of Diffusion-weighted Imaging in Cancer Detection, Staging, and Treatment Follow-up. *RadioGraphics* 2011; 31:1773–1791.
109. Neil JJ. Diffusion imaging concepts for clinicians. *J Magn Reson Imaging* 2008;27(1):1–7.
110. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988;168(2):497–505.
111. Le Bihan D, Poupon C, Amadon A, Lethimonnier F. Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *J Magn Reson Imaging* 2006;24(3):478–488.
112. Spratt J. Groin dissection. *J Surg Oncol* 2000;73: 243-62.
113. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Cutillo G. Pelvic and aortic lymphadenectomy. *Surg Clin North Am* 2001;81:841–58.
114. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–216.
115. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74-108.
116. Wilson CM, Tobin S, Young RC. The exploding worldwide cancer burden: the impact of cancer on women. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14:1-11.
117. Price AJ, Ndom P, Atenguena E, Mambou Nouemssi JP, Ryder RW. Cancer care challenges in developing countries. *Cancer*. 2012;118:3627-3635.
118. Chukwuemeka Anthony Iyoke, George Onyemaechi Ugwu. Burden of gynaecological cancers in developing countries. *World J Obstet Gynecol*. Feb 10, 2013; 2(1): 1-7.
119. Gheorghe FURAU et al. Gynecological Cancer Age Groups at the "Dr. Salvator Vuia" Clinical Obstetrics and Gynecology Hospital during the 2000-2009 Period. *Maedica (Buchar)*. 2011 Oct; 6(4): 268–271.

-
120. Tanya Navaneelan. Trends in the incidence and mortality of female reproductive system cancers. Health at a glance 2015. Statistics Canada Catalogue no. 82-624-X.
121. Gheorghe FURAU et al. Gynecological Cancer Age Groups at the "Dr. Salvator Vuia" Clinical Obstetrics and Gynecology Hospital during the 2000-2009 Period. *Maedica (Buchar)*. 2011 Oct; 6(4): 268–271.
122. Varia MA, Bundy BN, Deppe G, Mannel R, Averette HE, Rose PG, et al. Cervical cancer metastatic to para-aortic nodes: Extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42:1015–23.
123. Richard R. Barakat, Maurie Markman, Marcus Randall. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, 2009, Philadelphia.
124. Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, et al. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:1144–1151.
125. Morice P, Castaigne D, Pautier P, et al. Interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with stage IB and II cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;73:106–110.
126. Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, et al.: Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:1144-1151.
127. Lai CH, Hong JH, Hsueh S, 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;85:1537-1546.
128. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006;107: 1823–30.
129. 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;19:1529–36.
130. Klerkx WM, Heintz AP, Mali WP, et al. Lymph node detection by MRI before and after a systematic pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2009;114: 315–8.
131. Cosin JA, Fowler JM, Chen MD, Paley PJ, Carson LF, Twiggs LB: Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma: the case for lymph node debulking. *Cancer* 82:2241–2248, 1998.
132. Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL: Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 5:250–256, 1995.

-
133. Weiser EB, Bundy BN, HoskinsWJ, Heller PB,Whittington RR, DiSaia PJ, et al. Extraperitoneal versus transperitoneal selective paraaortic lymphadenectomy in the pre-treatment surgical staging of advanced cervical carcinoma (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol.*1989;33:283–9.
134. World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice. Geneva: WHO; 2006.
135. Hertel H, Kohler C, Elhawary T, et al: Laparoscopic staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer.*Gynecol Oncol* 87:46-51, 2002.
136. de Gregorio N, Ebner F, Schwentner L, Friedl TW, Deniz M, Látó K, Kreienberg R, Janni W, Varga D. The role of preoperative ultrasound evaluation of inguinal lymph nodes in patients with vulvar malignancy.*Gynecol Oncol.* 2013 Oct;131(1):113-7.
137. Ouyang Q, Chen L, Zhao H, Xu R, Lin Q. Detecting metastasis of lymph nodes and predicting aggressiveness in patients with breast carcinomas. *J Ultrasound Med.* 2010 ;29(3):343-52.).
138. Wei Tse Yang, Wynniew Wai Man Lam, Mei Yung Yu, Tak Hong Cheung and Constantine Metreweli. Comparison of Dynamic Helical CT and Dynamic MR Imaging in the Evaluation of Pelvic Lymph Nodes in Cervical Carcinoma. *American Journal of Roentgenology.* 2000;175: 759-766.
139. A. D. Williams, C. Cousins, W. P. Soutter, M. Mubashar, A. M. Peters, R. Dina, F. Fuchsel, G. A. McIndoe and N. M. deSouza. Detection of Pelvic Lymph Node Metastases in Gynecologic Malignancy A Comparison of CT, MR Imaging, and Positron Emission Tomography. *American Journal of Roentgenology.* 2001;177: 343-348.
140. Studer UE, Scherz S, Scheidegger J, et al. Enlargement of regional lymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases. *J Urol* 1990;144(2 Pt 1):243–245.
141. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002;168(2):514–518
142. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2358–2365.
143. Susan J. Freeman et al. The Revised FIGO Staging System for Uterine Malignancies: Implications for MR Imaging. *RadioGraphics* 2012; 32:1805–1827.
144. Sala E, Wakely S, Senior E, Lomas D. MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(6):1577–1587.
145. Choi HJ, Roh JW, Seo SS, et al. Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/ computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study. *Cancer* 2006;106:914–922.

-
146. Y. Yildirima, S. Sehiralia, M.E. Avcia, C. Yilmazb, K. Ertopcua, S. Tinara, Y. Dumanc, S. Sayhand. Integrated PET/CT for the evaluation of para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer patients with negative conventional CT findings. *Gynecologic Oncology* 2008.108; 1: 154–159.
147. Sandro Sironi, Alessandro Buda, Maria Picchio, Patrizia Perego, Rossella Moreni, Antonio Pellegrino, Mario Colombo, Costantino Mangioni, Cristina Messa and Ferruccio Fazio. Lymph Node Metastasis in Patients with Clinical Early-Stage Cervical Cancer: Detection with Integrated FDG PET/CT. *Radiology* 2006; 238(1): 272- 279.
148. Landis K. Griffith. Use of PET/CT scanning in cancer patients: technical and practical considerations. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005 Oct; 18(4): 321–330.
149. Narayanan P, Iyngkaran T, Sohaib SA, Reznek RH, Rockall AG. Magnetic resonance lymphography: a novel technique for lymph node assessment in gynecologic malignancies. *Cancer Biomark* 2009; 5: 81-8.
150. Narayanan P, Iyngkaran T, Sohaib SA, Reznek RH, Rockall AG. Pearls and pitfalls of MR lymphography in gynecologic malignancy. *Radiographics* 2009; 29: 1057-69).
151. Bellin MF, Roy C, Kinkel K, et al. Lymph node metastases: safety and effectiveness of MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles-initial clinical experience. *Radiology* 1998; 207: 799-808.
152. Keller TM, Michel SC, Frohlich J, Fink D, Caduff R, Marincek B, et al. USPIO-enhanced MRI for preoperative staging of gynecological pelvic tumors: preliminary results. *Eur Radiol* 2004; 14:937 -44.
153. Rockall AG, Sohaib SA, Harisinghani MG, et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2813-21.
154. Thoeny HC, Triantafyllou M, Birkhaeuser FD, et al. Combined ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging reliably detect pelvic lymph node metastases in normal-sized nodes of bladder and prostate cancer patients. *Eur Urol* 2009; 55:761-9.
155. Rockall AG, Sohaib SA, Harisinghani MG, et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2813-21.
156. Anzai Y, Piccoli CW, Outwater EK, et al. Evaluation of neck and body metastases to nodes with ferumoxtran 10-enhanced MR imaging: phase III safety and efficacy study. *Radiology* 2003;228: 777-88.
157. Heesakkers RA, Hovels AM, Jager GJ, et al. MRI with a lymph node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 850-6.

-
158. Saksena M, Harisinghani M, Hahn P, et al. Comparison of lymphotropic nanoparticle-enhanced MRI sequences in patients with various primary cancers. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187: 582-8.
159. Bellin MF, Roy C, Kinkel K, et al. Lymph node metastases: safety and effectiveness of MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles-initial clinical experience. *Radiology* 1998; 207: 799-808.
160. Rockall AG, Sohaib SA, Harisinghani MG, et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 281321. doi:10.1200/JCO.2005.07.166. PMID:15837995.
161. Saksena M, Harisinghani M, Hahn P, et al. Comparison of lymphotropic nanoparticle-enhanced MRI sequences in patients with various primary cancers. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187: W5828. doi:10.2214/AJR.05.0873. PMID:17114509.
162. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 24919. doi:10.1056/NEJMoa022749. PMID:12815134.
163. Keller TM, Michel SC, Frohlich J, Fink D, Caduff R, Marincek B, et al. USPIO-enhanced MRI for preoperative staging of gynecological pelvic tumors: preliminary results. *Eur Radiol* 2004; 14: 93744. doi:10.1007/s00330-004-2258-8. PMID:14991323.
164. Reinhardt MJ, Ehrhrit-Braun C, Vogelgesang D, et al. Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG PET. *Radiology* 2001; 218: 776-82.
165. Sironi S, Buda A, Picchio M, et al. Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/CT. *Radiology* 2006; 238: 272-9.
166. Thoeny HC, Triantafyllou M, Birkhaeuser FD, et al. Combined ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging reliably detect pelvic lymph node metastases in normal-sized nodes of bladder and prostate cancer patients. *Eur Urol* 2009; 55: 7619.
167. Yoshikawa K, Nakata Y, Yamada K, Nakagawa M. Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:481-484.
168. Eastwood JD, Lev MH, Wintermark M, et al. Correlation of early dynamic CT perfusion imaging with whole-brain MR diffusion and perfusion imaging in acute hemispheric stroke. *Am J Neuroradiol* 2003; 24:1869-1875.
169. Roth Y, Tichler T, Kostenich G, et al. High-b-value diffusion-weighted MR imaging for pretreatment prediction and early monitoring of tumor response to therapy in mice. *Radiology* 2004;232:685-92.

-
170. Squillaci E, Manenti G, Cova M, et al. Correlation of diffusion-weighted MR imaging with cellularity of renal tumours. *Anticancer Res* 2004;24:4175–9.
171. de Bondt RB, Hoeberigs MC, Nelemans PJ, et al. Diagnostic accuracy and additional value of diffusion-weighted imaging for discrimination of malignant cervical lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma. *Neuroradiology* 2009;51:183–92.
172. Ono K, Ochiai R, Yoshida T, et al. Comparison of diffusion-weighted MRI and 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for detecting primary colorectal cancer and regional lymph nodemetastases. *J Magn Reson Imaging* 2009;29:336–40.
173. Naganawa S, Sato C, Kumada H, Ishigaki T, Miura S, Takizawa O. Apparent diffusion coefficient in cervical cancer of the uterus: comparison with the normal uterine cervix. *Eur Radiol* 2005;15:71–78.
174. McVeigh PZ, Syed AM, Milosevic M, Fyles A, Haider MA. Diffusion-weighted MRI in cervical cancer. *Eur Radiol* 2008;18:1058–1064.
175. Tamai K, Koyama T, Saga T, et al. Diffusion-weighted MR imaging of uterine endometrial cancer. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:682–687.
176. Inada Y, Matsuki M, Nakai G, et al. Body diffusion-weighted MR imaging of uterine endometrial cancer: is it helpful in the detection of cancer in nonenhanced MR imaging? *Eur J Radiol* 2009; 70:122–127.
177. Naganawa S, Sato C, Kumada H, Ishigaki T, Miura S, Takizawa O. Apparent diffusion coefficient in cervical cancer of the uterus: comparison with the normal uterine cervix. *Eur Radiol* 2005;15:71–78.
178. Tamai K, Koyama T, Saga T, et al. The utility of diffusion-weighted MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. *Eur Radiol* 2008;18:723–730.
179. Fujii S, Matsusue E, Kigawa J, et al. Diagnostic accuracy of the apparent diffusion coefficient in differentiating benign from malignant uterine endometrial cavity lesions: initial results. *Eur Radiol* 2008;18:384–389.
180. Fujii S, Matsuse E, Kanasaki Y, et al. Detection of peritoneal dissemination in gynaecological malignancy: evaluation by diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2008;18.
181. Chen YB, Liao J, Xie R, Chen GL, Chen G. Discrimination of metastatic from hyperplastic pelvic lymph nodes in patients with cervical cancer by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging* 2009 DOI: 10.1007/s00261-009-9590-z.
182. KimJK, KimKA, Park BW, KimN, Cho KS. Feasibility of diffusion-weighted imaging in the differentiation of metastatic from nonmetastatic lymph nodes: early experience. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:714–9.

-
183. Park SO, Kim JK, Kim KA, et al. Relative apparent diffusion coefficient: determination of reference site and validation of benefit for detecting metastatic lymph nodes in uterine cervical cancer. *J Magn Reson Imaging* 2009;29: 383–90.
184. Choi EK, Kim JK, Choi HJ, et al. Node-by-node correlation between MR and PET/CT in patients with uterine cervical cancer: diffusion-weighted imaging versus size-based criteria on T2WI. *Eur Radiol* 2009;19:2024–32.
185. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, et al.: Distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999;85:1547–1554.
186. Michel G, Morice P, Castaigne D, Leblanc M, Rey A, Duvillard P. Lymphatic spread in stage Ib and II cervical carcinoma: anatomy and surgical implications. *Obstet Gynecol* 1998;91:360–3.
187. Benedetti Panici P, Maneschi F, Scambia G, Greggi S, Cuttillo 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. *Gynecol Oncol* 1996;62(1):19–24.
188. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, et al.: Distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999;85:1547–1554.
189. Henriksen E: The lymphatic spread of carcinoma of the cervix and of the body of the uterus - a study of 420 necropsies. *Am J Obstet Gynecol* 1949;58:924-942.
190. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, et al.: Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2002;20:688–693.
191. Morice P, Sabourin JC, Pautier, Gerbaulet A, Duvillard P, Castaigne D. Isolated para-aortic node involvement in stage IB/IIA cervical carcinoma. *Euro J Gynaecol Oncol* 2000; 21:123-125.
192. Siu SSN, Cheung TH, Lo KWK, et al.: Is common iliac lymph node dissection necessary in early stage cervical carcinoma? *Gynecol Oncol* 2006;103:58–61.
193. Kim SH, Choi BI, Han JK, Kim HD, Lee HP, Kang SB, et al. Preoperative staging of uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MRI in 99 patients. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:633-40.
194. Kim SH, Kim SC, Choi BI, Han MC. Uterine cervical carcinoma: evaluation of pelvic lymph node metastasis with MR imaging. *Radiology* 1994;190:807-11.
195. Klerkx WM, Heintz AP, Mali WP, et al. Lymph node detection by MRI before and after a systematic pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2009;114: 315–8.

-
196. Kim SH, Kim SC, Choi BI, Han MC. Uterine cervical carcinoma: evaluation of pelvic lymph node metastasis with MR imaging. *Radiology* 1994;190:807–11.
197. Choi HJ, Kim SH, Seo SS, et al. MRI for pretreatment lymph node staging in uterine cervical cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:W538–43.
198. Williams AD, Cousins C, Soutter WP, et al. Detection of pelvic lymph node metastases in gynecologic malignancy: a comparison of CT, MR imaging, and positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:343–8.
199. Humphries PD, Sebire NJ, Siegel MJ, Olsen ØE. Tumors in pediatric patients at diffusion-weighted MR imaging: apparent diffusion coefficient and tumor cellularity. *Radiology* 2007;245:848–54.
200. Matsushima N, Maeda M, Takamura M, Takeda K. Apparent diffusion coefficients of benign and malignant salivary gland tumors. Comparison to histopathological findings. *J Neuroradiol* 2007;34:183–9.
201. Abdel Razek AA, Soliman NY, Elkhamary S, Alsharaway MK, Tawfik A. Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy. *Eur Radiol* 2006;16:1468–77.
202. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin-echo in the presence of a time dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965;42:288–292.9.
203. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1622–1635.
204. Patterson DM, Padhani AR, Collins DJ. Technology insight: water diffusion MRI—a potential new biomarker of response to cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:220–233.
205. Yeliz Pekçevik, İbrahim Çukurova, and İlker Burak Arslan. Apparent diffusion coefficient for discriminating metastatic lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Diagn Interv Radiol*. 2015 Sep; 21(5): 397–402.
206. Choi HJ, Kim SH, Seo SS, et al. MRI for pretreatment lymph node staging in uterine cervical cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187:W538–W543.
207. Chung HH, Kang KW, Cho JY, 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.e1–5.
208. Scheidler J, Hricak H, Yu KK, et al. Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer: a meta analysis. *JAMA* 1997;278:1096–1101.
209. Nakai G, Matsuki M, Inada Yn, et al. Detection and evaluation of pelvic lymph nodes in patients with gynecologic malignancies using body diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32:764–768.

-
210. Lin G, Ho KC, Wang JJ, et al. Detection of lymph node metastasis in cervical and uterine cancers by diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T. *J Magn Reson Imaging* 2008;28: 128–135.
211. Park SO, Kim JK, Kim KA, et al. Relative apparent diffusion coefficient: determination of reference site and validation of benefit for detecting metastatic lymph nodes in uterine cervical cancer. *J Magn Reson Imaging* 2009;29:383–390.
212. Whittaker CS, Coady A, Culver L, et al. Diffusion-weighted MR imaging of female pelvic Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF et al (2003) Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 348:2491–2499 tumors: a pictorial review. *RadioGraphics* 2009;29:759–774.
213. Choi SH, Kim SH, Choi HJ et al (2004) Preoperative magnetic resonance imaging staging of uterine cervical carcinoma: results of prospective study. *J Comput Assist Tomogr* 28:620–627.
214. Choi HJ, Kim SH, Seo SS et al (2006) MRI for pretreatment lymph node staging in uterine cervical cancer. *AJR Am J Roentgenol* 187:W538–W543.
215. Bellomi M, Bonomo G, Landoni F et al (2005) Accuracy of computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of lymph node involvement in cervix carcinoma. *Eur Radiol* 15:2469–2474.
216. Kim JH, Beets GL, Kim MJ et al (2004) High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol* 52:78–83.
217. Roy C, Le Bras Y, Mangold L et al (1997) Small pelvic lymph node metastases: evaluation with MR imaging. *Clin Radiol* 52:437–440.
218. Yang WT, Lam WW, Yu MY et al (2000) Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 175:759–766.
219. Hricak H, Lacey CG, Sandles LG et al (1988) Invasive cervical carcinoma: comparison of MR imaging and surgical findings. *Radiology* 166:623–631.
220. Kim SH, Choi BI, Han JK, et al. Preoperative staging of uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MRI in 99 patients. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:633–640.
221. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2491–2499.
222. Choi SH, Kim SH, Choi HJ, Park BK, Lee HJ. Preoperative magnetic resonance imaging staging of uterine cervical carcinoma: results of prospective study. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:620–627.136.
223. Sironi S, Buda A, Picchio M, et al. Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/CT. *Radiology* 2006;238:272–279.

-
224. Chou HH, Chang TC, Yen TC, et al. Low value of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in primary staging of early-stage cervical cancer before radical hysterectomy. *J Clin Oncol* 2006;24:123–128.
225. Unger JB, Ivy JJ, Ramaswamy MR, Charrier A, Connor P. Whole-body [18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography scan staging prior to planned radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:1060–1064.
226. Kodaira T, Fuwa N, Toita T et al (2003) Comparison of prognostic value of MRI and FIGO stage among patients with cervical carcinoma treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:769–777.
227. Sumi M, Sakihama N, Sumi T et al (2003) Discrimination of metastatic cervical lymph nodes with diffusion-weighted MR imaging in patients with head and neck cancer. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:1627–1634.
228. Yang WT, Lam WW, Yu MY et al (2000) Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *AJR Am J*.
229. Hoehn-Berlage M, Eis M, Schmitz B. Regional and directional anisotropy of apparent diffusion coefficient in rat brain. *NMR Biomed* 1999;12:45–50.
230. Abdel Razek AA, Soliman NY, Elkhamary S, AlsharawayMK, Tawfik A. Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy. *Eur Radiol* 2006;16:1468–1477.
231. Sumi M, Van Cauteren M, Nakamura T. MR microimaging of benign and malignant nodes in the neck. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:749–757.
232. Dhanda S, Thakur M, Kerkar R, Jagmohan P. Diffusion-weighted Imaging of Gynecologic Tumors: Diagnostic Pearls and Potential Pitfalls. *Radiographics*. 2014; 34: 1393-1416.
233. Low RN. Diffusion-weighted MR imaging for whole body metastatic disease and lymphadenopathy. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2009; 17:245–261.
234. Nougaret S, Tirumani SH, Addley H, Pandey H, Sala E, Reinhold C. Pearls and pitfalls in MRI of gynecologic malignancy with diffusion-weighted technique. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(2): 261–276.
235. Bley, T. A., Wieben, O., François, C. J., Brittain, J. H. and Reeder, S. B. Fat and water magnetic resonance imaging. *J. Magn. Reson. Imaging* 2010; 31: 4–18.