



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**UTERİN SERVİKS KANSERİNDE OPERASYON ÖNCESİ PET/BT VE MRG
GÖRÜNTÜLEMELERİNDEKİ LENF NODU POZİTİFLİĞİ İLE OPERASYON
SONRASI PATOLOJİ SONUÇLARINDA TESPİT EDİLEN LENF NODU
METASTAZININ RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ünzüle KORKMAZ

Antalya, 2021



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**UTERİN SERVİKS KANSERİNDE OPERASYON ÖNCESİ PET/BT VE MRG
GÖRÜNTÜLEMELERİNDEKİ LENF NODU POZİTİFLİĞİ İLE OPERASYON
SONRASI PATOLOJİ SONUÇLARINDA TESPİT EDİLEN LENF NODU
METASTAZININ RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ünzüle KORKMAZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tayup ŞİMŞEK

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yürütülmesi sırasında desteğini esirgemeyen danışmanım sayın Prof. Dr. Tayup Şimşek'e ve eğitim ve öğretim sürecimde emeği geçen sayın Prof. Dr. İ.İnanç Mendilcioğlu, Prof. Dr. Mehmet Şimşek, Prof. Dr. Abdullah Boztosun, Prof. Dr. Mete Çağlar, Prof. Dr. N. Utku Doğan, Doç. Dr. E. Kerem Dirican, Doç. Dr. Mehmet Sakıncı, Doç. Dr. Şafak Olgan, Doç.Dr. Cem Yaşar Sanhal, Doç.Dr. Selen Doğan, Doç. Dr. M. İlkin Yeral, Doç. Dr. H. Aykut Tuncer' e teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında destek olduğu için Doç. Dr. Özer Birge ve Uzm. Dr. Mehmet Sait Bakır'a teşekkür ederim. Anabilim dalı sekreterimiz Gülizar Yorulmaz Elduran' a ve bölümde çalışan tüm hemşire, ebe, sekreter ve personellerimize destekleri için teşekkür ederim.

Yoğun çalışmalarım sırasında sabır gösterdiği ve bana her konuda destek olduğu için aileme, özellikle annem Gülsüm Korkmaz, babam Ercan Korkmaz ve kardeşim Osman Ali' ye teşekkür ederim.

Çalışmam sırasında küçük veya büyük yardımını esirgemeyen herkese teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	ix
Şekil Dizini	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Embriyoloji, Histoloji ve Anatomi	9
2.1.1. Serviks Embriyolojisi	9
2.1.2. Serviks Histolojisi	11
2.1.3. Serviks Anatomisi	12
2.1.4. Servikal Fizyoloji	16
2.2.1. Serviksin Normal Varyantları ve Bening Hastalıkları	16
2.2.2. Serviksin Konjenital Anomalileri	20
2.3. Serviksin Premalign Lezyonları	22
2.4. Serviks Kanseri Tarama: Smear, HPV Testi	28
2.5. Kolposkopi-Kolposkopik Değerlendirme	35
2.6. Serviksin Malign Hastalıkları	37
2.6.1. Serviks Kanserinde Etiyopatogenez	40
2.6.2. Serviks Kanserinde Risk Faktörleri	40
2.6.3. Serviks Kanseri Epidemiyolojisi	41
2.6.4. Serviks Kanserinin Moleküler Temeli- Moleküler Patogenezi	41
2.6.5. Serviks Kanserinin Histopatolojik Tipleri	44

2.6.5.1. Skuamöz Hücreli Kanserler	46
2.6.5.2. Adenokanserler	46
2.6.5.3. Nöroendokrin Karsinom	47
2.6.6. Serviks Kanseri Tanısı	48
2.6.6.1. Semptomlar	48
2.6.6.2. Bulgular	48
2.6.6.3. Sitoloji	49
2.6.6.4. Biyopsi	49
2.6.6.5. Kolposkopi	49
2.6.7. Serviks Kanserinde Evreleme	49
2.6.8. Serviks Kanserinin Yayılma Yolları	50
2.6.9. Serviks Kanseri Yaygınlığının Belirlenmesinde Görüntüleme Yöntemleri	50
2.6.9.1. Tümör Boyutunun ve Parametrial İnvazyonun Belirlenmesinde Görüntüleme Yöntemleri	51
2.6.9.2. Lenf Nodu Metastazının Belirlenmesinde Görüntüleme Yöntemleri ve Sentinel Lenf Nodu Örneklemesi	52
2.6.10. Serviks Kanserinde Prognostik Faktörler	53
2.6.11. Serviks Kanserinde Tedavi Yönetimi	55
2.6.11.1. Erken Evre Servikal Kanserin Tedavisi	55
2.6.11.2. Lokal İleri Serviks Kanseri Tedavisi	57
2.6.11.3. Nüks ve Metastatik Servikal Kanserin Tedavisi	58
2.6.11.3.1. Lokal Nükslere Yaklaşım	58
2.6.11.3.2. Uzak Metastazlara Yaklaşım	59
2.6.12. Serviks Kanserinde Cerrahi Tedavi	59
2.6.12.1. Radikal Histerektomi	59
2.6.12.1.1. Radikal Histerektomi Sınıflandırması	59
2.6.12.1.2. Radikal Histerektomi Komplikasyonları	60
2.6.12.2. Fertilite Koruyucu Cerrahi Tedavi	60
2.6.12.3. Pelvik Ekzanterasyon	61
2.6.13. Serviks Kanserinde Radyoterapi	61
2.6.14. Serviks Kanserinde Kemoterapi	62
2.6.15. Serviks Kanserinde Hedefe Yönelik Tedaviler	63
2.6.16. Serviks Kanserinde Takip	64
2.6.17. Gebelik ve Serviks Kanseri	64

3. GEREÇ ve YÖNTEM	67
3.1. Hasta Seçimi ve Takibi	67
3.2. İstatiksel Değerlendirme	68
4. BULGULAR	68
4.1. Hasta Özellikleri	68
4.2. MRG ve PET/BT Sonuçlarının Lenf Nodu Pozitifliği Saptaması Açısından Histopatolojik Sonuçlarla Karşılaştırılması	74
4.3. MRG ve PET/BT'nin Lenf Nodu Metastazını Saptamadaki Duyarlılık Analizleri	75
5. TARTIŞMA	76
6. SONUÇLAR	97
7. ÖZET	97
8. ABSTRACT	99
9. KAYNAKLAR	102
10. EKLER	125

SİMGELER VE KISALTMALAR

DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FIGO	Evrelemede Uluslararası Jinekolojik Onkoloji Federasyonu
ESUR	Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği
ESGO	Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği
ESTRO	Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği
ESP	Avrupa Patoloji Derneği
ACIP,BUDK	Advisory Committee on Immunization Practices, Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi
ACRIN	American College of Radiology Imaging Network , Amerikan Radyoloji Koleji Görüntüleme Ağı
GOG	Jinekolojik Onkoloji Grubu
ASCCP	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ACOG	The American College of Obstetricians and Gynecologists
ACS	American Cancer Society
USPSF	The US Preventive Services Task Force
IFCPC	Uluslararası Servikal Patoloji ve Kolposkopi Federasyonu
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Kanseri Merkezi
GCIG	Gynecologic Cancer Intergroup
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
LAST	Alt genital skuamöz terminoloji
ALTS	ASCUS-LSIL Triyaj Çalışmasında
LMIC,DOGÜ	Düşük ve orta gelirli ülkeler
LACC, LİSK	Lokal ileri serviks kanserinde
HPV	İnsan Papillomavirüs

ORF,AOÇ	Açık okuma çerçevesi
E	Erken
L	Geç
LCR,UKB	Uzun Kontrol Bölgesi
VLP	Virüs Benzeri Partikül
CIN	Servikal İntraepitelyal Neoplazi
SIL	Skumöz İntraepitelyal Lezyon
NILM	Negatif intraepitelyal lezyonlar veya malignite
ASCUS	Önemi Belirsiz Atipik Skumöz Hücreler
ASC-H	Atipik skumöz hücreler, yüksek dereceli skumöz intraepitelyal lezyonu
LSIL	Düşük dereceli skumöz intraepitelyal lezyonlar
HSIL	Yüksek dereceli skumöz intraepitelyal lezyonlar
AIS	Adenokarsinoma In Situ
AGC	Atipik Glandüler Hücreler
RT	Radyoterapi
KT	Kemoterapi
KRT	Kemoradyasyon tedavisi
IMRT	Intensity-modulated radiotherapy, yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi
EBRT	External beam radiation therapy
KRT	Kemoradyoterapi
LEEP	Loop Electrocerrahi Eksizyon Prosedürü
RH	Radikal histerektomi
BSO	Bilateral Salpingooferektomi
LND	Lenf nodu disseksiyonu
LVSI	Lenfovasküler alan invazyon
LMN	Lenf nodu metastazı
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
FDG	Fluorodeoxyglucose
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
ADC	Difüzyon katsayısı
DWI	Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye
EAA	Eğri altında kalan alan

BT	Bilgisayarlı Tomografi
AMH	Anti Müllerian Hormon
DES	Dietilstilbestrol
MRKH	Meyer-Rokitansky-Küater-Hauser
VIN	Vulvar intraepitelyal neoplazi
VAIN	Vajinal intraepitelyal neoplazi
AIN	Anal intraepitelyal neoplazi
TZ	Transformasyon zonu
SKB	Skvamokolumnar bileşke
HLA	İnsan lökosit antijeni
SCC	Skvamöz hücreli karsinom antijeni
FHIT	Fragile histidinetriad
OKS	Oral kontraseptif
RIA	Rahim içi araç
NSD	Normal spontan doğum
CS	Sezaryan section
VKİ	Vücut kitle indeksi
PALN	Para-aortik lenf nodu
PLN	Pelvik lenf nodu
SLN	Sentinel Lenf Nodu
OS	Medyan genel sağkalım
PFS	Progresyonsuz sağkalım
DFS	Hastalıksız sağkalım
EGFR	Epidermal büyüme faktörü reseptör
VEGF	Vasküler epidermal büyüme faktörü
OR	Odds ratio
HR	Tehlike oranı
GP	Gerçek Pozitif
GN	Gerçek Negatif
YP	Yalancı Pozitif
YN,FN	Yalancı Negatif
PPD	Pozitif Prediktif Değer
NPD	Negatif Prediktif Değer
CI	Güven aralığı

SEER,SESS	Surveillance Epidemiology and End Results database,
Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar	
LK	Lokal kontrol
BK	Bölgesel kontrol
DMFS ,UMHK	Uzak metastazsız hayatta kalma
RSF, RHK	Rastgele hayatta kalma
RKÇ	Randomize kontrollü çalışma
Lig.	Ligament
A	Arteria
V	Ven
Ark	Arkadaşları
Rb	Retinoblastoma proteini

TABLO DİZİNİ

Tablo		Sayfa
Tablo 1	FIGO Serviks kanseri evrelemesi -2018	38
Tablo 2	Hastaların klinik karakteristik risk faktörleri	69
Tablo 3	Çalışmamızdaki hastaların smear durumlarının detaylı tablosu	72
Tablo 4	Hastaların detaylı evre tablosu.	73
Tablo 5	Lenf nodu tutulumu ile MRG ve PET/BT arasındaki ilişki.	74
Tablo 6	Görüntüleme yöntemlerinin sensitivite ve spesifisite analizi.	75

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 1	Lenf nodu tutulumunu saptamada MRG ile PET/BT ' karşılaştırılması	76



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri, 2020 yılında dünya çapında tahmini 604.000 yeni vaka ve 342.000 ölümle, en sık teşhis edilen dördüncü kanser ve kadınlarda kanser ölümlerinin dördüncü önde gelen nedenidir. Serviks kanseri 23 ülkede en sık teşhis edilen kanserdir ve 36 ülkede kanser ölümünün önde gelen nedenidir. Serviks kanseri ölümlerinin %90'ı düşük gelirli ve orta gelirli ülkelerde olmaktadır.

Sosyodemografik faktörler, gelişmişlik düzeyi, servikal neoplazilerin etkili taramasının mevcudiyeti, prekanseröz lezyonların tanınması tedavisi ve erken tanıya erişim, invaziv kanser için etkili tedavi serviks kanseri insidansında büyük farklılıklara neden olmaktadır. Yüksek gelirli toplumlarda popülasyon ağırlıklı ve fırsatçı tarama programlarını nedeniyle serviks kanseri insidansı azalmaktadır. Son yıllarda dünyanın çoğu bölgesinde insidans ve ölüm oranları azalmıştır. Düşüşler; artan ortalama sosyoekonomik düzeylere, genital hijyen, azalmış parite, cinsel yolla bulaşan hastalık prevalansındaki azalmaya bağlı yüksek riskli HPV (insan papillomavirüs) ile azalan kalıcı enfeksiyon riski ile ilişkilendirilebilir.

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) küresel olarak serviks kanserini ortadan kaldırmak için bir strateji geliştirmiş ki üçlü müdahale kapsamını içeren 2030 hedefleridir: 1) 15 yaşına kadar tüm kızların %90'ının aşılınması, 2) 35 ila 45 yaş aralığındaki kadınların %70'inin iki kez taranması ve 3) Tarama sırasında tespit edilen tüm kanser öncesi lezyonların en az %90'ının tedavi edilmesidir.

Serviks kanseri tarama programları, Avrupa, Okyanusya ve Kuzey Amerika'daki birçok ülkede, Japonya'da daha genç kuşak kadınlarda risk artmasına rağmen, tarama programları düşüşleri hızlandırmıştır (1).

HPV, serviks kanseri için gerekli bir neden; ama yeterli bir neden değildir. Diğer önemli kofaktörler arasında cinsel yolla bulaşan bazı enfeksiyonlar (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü ve Chlamydia trachomatis), sigara kullanımı, daha fazla sayıda doğum ve uzun süreli oral kontraseptif kullanımı yer almaktadır.

Papillomavirüsler, türe özgü bir şekilde çok çeşitli yüksek omurgalılarda mukozal ve kutanöz epiteliyi enfekte eden ve hücrel çoğalmaya neden olan küçük, zarfsız, epiteliyotropik, çift sarmallı DNA virüsleridir. HPV sadece insanları

enfekte eder. Tüm HPV türlerinin genomları, tümü tek bir DNA zincirinden kopyalanan yaklaşık sekiz açık okuma çerçevesi (AOÇ) içerir. AOÇ, üç fonksiyonel kısma ayrılabilir:

- 1) Viral replikasyon için gerekli proteinleri (E1 – E7) kodlayan erken (E) bölge
- 2) Virion birleşmesi için gerekli olan yapısal proteinleri (L1 – L2) kodlayan geç (L) bölge
- 3) Viral DNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonu için gerekli cis elemanlarını içeren ve uzun kontrol bölgesi (UKB) olarak adlandırılan büyük ölçüde kodlamayan bir kısımdır.

HPV'nin E1 ve E2 proteinleri, replikasyonun kaynağını tanıyan faktörler olarak hareket eder; E2 proteini aynı zamanda viral gen transkripsiyonunun ana düzenleyicisidir. E4 virüsün yaşam döngüsünün son aşamalarında yer aldığına inanılmaktadır. E5, hem erken hem de geç aşamalarda işlev görebilmektedir. E6 ve E7 proteinleri, hücre döngüsünün bir dizi negatif düzenleyicisini, sırasıyla retinoblastoma proteini (Rb) ve p53'ü hedefler. Viral yaşam döngüsü sırasında, E6 ve E7, viral epizomların kararlı bir şekilde sürdürülmesini kolaylaştırır ve farklılaşan hücreleri S fazına yeniden girmeleri için uyarır. L1 ve L2 daha yüzeysel epitel katmanlarında eksprese edilir. L1 ve L2 proteinleri, soy viryonlarının oluşumu sırasında viral genom etrafında ikosahedral kapsidler oluşturan kapsomerler içinde toplanır. Hücre kültürü sisteminde rekombinant olarak ekspre edilen L1 proteini, virüs benzeri bir partikül (VBP) oluşturmak üzere viral genom yokluğunda kendiliğinden oluşur. L1 VBP, HPV aşılarında kullanılan immünojendir. L2 ise L1'in yanı sıra HPV infektivitesine aracılık eden minör kapsid proteindir. Virüsün replikasyon dengesi, entegre olarak epitelyal diferansiyasyona yani keratinosidin matürasyonu bağlıdır. Bazal kök hücrenin başlangıç enfeksiyonu, epitelyumun mikroskobik olarak parçalanmasının sonucu olarak oluşur. Enfekte edici HPV virionunun dokuya özgü heparan sülfat proteoglikanları üzerinden bazal kök hücreye bağlanır (2-6).

HPV ile ilişkili serviks kanseri bağlamında, viral yaşam döngüsü iki temel yoldan bozulur:

- 1) Servikal epitelde ortaya çıkan ilerleyici histopatolojik değişiklikler, terminal farklılaşma kaybını içerir. Farklılaşma sürecinin bu engellenmesi, tüm viral yaşam döngüsünü destekleyemeyen hücresel bir duruma yol açar.
- 2) Normalde bir nükleer plazmid olarak bulunan dairesel viral DNA genomu, sıklıkla konakçı genomuna entegre hale gelir ve böylece bozulur ve replikasyonu kusurlu hale gelir.

Enfeksiyonların çoğu asemptomatik olmasına ve 2 yıllık bir süre içinde temizlenmesine rağmen, genital HPV enfeksiyonu, anogenital siğiller, servikal neoplazi, serviks kanseri ve diğer anogenital kanserler dahil olmak üzere klinik hastalıklara yol açabilir. Enfeksiyonun kalıcılığı ve 40'tan fazla genital HPV tipinin 3. derece servikal intraepitelyal neoplaziye (CIN3) ve kansere ilerleme riski büyük ölçüde farklılık gösterir. Karsinojenik HPV'ler ile kalıcı enfeksiyon, hemen hemen tüm serviks kanseri vakalarında ortaya çıkar. HPV'nin bazen cinsel aktivite dışındaki yollarla bulaşabileceği bildirilmiş; dikey geçiş, fomitler ve cilt temasını içerir. Perinatal geçişin genellikle nadir olduğu konusunda fikir birliği vardır.

HPV enfeksiyonunun sonucu olduğu düşünülen ve genellikle hafif displazi, yassı kondiloma veya CIN1 olarak adlandırılan bu lezyonlar, düşük dereceli CIN olarak adlandırılmıştır. Kanser gerçek potansiyel öncüleri olduğu düşünülen ve tedavi gerektirdiği düşünülen daha şiddetli sitolojik atipi (CIN2 ve CIN3) içeren bu lezyonlar, yüksek dereceli CIN olarak adlandırılır. 1991 Bethesda sınıflandırmasını değerlendirmek ve güncellemek için 2015 Bethesda sistemi kurulmuştur. Skuamöz intraepitelyal lezyonlar (SIL), düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL) ve yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL) olarak ikiye bölünmesi, LSIL daha sık olarak geçici bir HPV enfeksiyonunun bir sonucu olduğu, HSIL daha sıklıkla viral kalıcılık ve yüksek ilerleme riski ile ilişkili olduğu virolojik, moleküler ve klinik gözlemlere dayanmaktadır. LSIL, kondilomatöz atipi ve CIN1 arasındaki ayrımı ortadan kaldıran, esas olarak HPV enfeksiyonunu yansıtan değişiklikleri içerirken; HSIL kanser öncüleri dahil olmak üzere daha yüksek riskli lezyonları içerir. Ayrıca önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASCUS) olarak adlandırılan lezyonlar, kesin lezyonlardan daha yaygındır ve bu lezyonların yaklaşık yarısı HPV enfeksiyonu ile ilgilidir. HSIL genellikle yüksek

riskli HPV tipleri ile ilişkilidir ve LSIL'in aksine monoklonal ve anöploiddir. İn situ adenokarsinom, normal endoservikal bezlerde ortaya çıkan karmaşık bir bez oluşumu, sitolojik atipi, artmış mitotik hız ve bez içinde bez modeli ile karakterizedir. Neredeyse tüm in situ ve serviks adenokarsinomlarında yüksek riskli HPV'ler bulunur, HPV 18, bu hastalıkta skuamöz hücreli karsinomdan daha sıktır.

Serviksin mikroinvazif skuamöz hücreli kanseri, bazal lamina düzlemini kıran ve servikal stroma veya epitelyal lamina propriayı işgal eden tek veya çok sayıda düzensiz neoplastik skuamöz epitelinden oluşur. Karakteristik olarak, mikro invazyon alanları, en yaygın olarak ortaya çıktıkları yüksek dereceli CIN alanlarından daha iyi ayırt edilir. Mikroinvazyon alanları düzensiz bir şekilde infiltre olur ve kollajen demetleri bölünür. Mikroinvazif odaklara genellikle enflamatuvar ve desmoplastik bir yanıt eşlik eder. Mikroinvazyon, servikal stromayı 5 mm'den fazla olmayan bir derinliğe kadar işgal eden bir lezyon olarak tanımlanır; açık invaziv kanser, mikroinvaziv kansere benzer histolojik bir görünüme sahiptir, ancak servikal stromayı 5 mm'den fazla işgal etmiştir. Adenokarsinoma in situ (AIS) esas olarak endoservikal kanalda lokalizedir; temsili hücreler bu nedenle sitolojik örneklerde nadirdir veya yoktur, sitoloji ile nadiren tanı konulabilir (7,8).

Serviks kanseri, oldukça etkili birincil (HPV aşısı) ve ikincil (tarama) önleme yöntemleri ile neredeyse tamamen önlenabilir. Ancak bu önlemler ülkeler arasında ve ülkeler içinde eşit olarak uygulanmamıştır. Mayıs 2020 itibarıyla, düşük gelirli ülkelerin >% 80'ine kıyasla, düşük maliyetli orta gelirli ülkelere <% 30'u ulusal HPV aşılama programlarını uygulamıştır. Düşük ve orta gelirli ülkelerdeki (DOGÜ) kadınların sadece % 44'ü serviks kanseri için taranmış, en düşük prevalans Sahra altı Afrika'daki kadınlar arasında, >% 60 yüksek gelirli ülkelere taranmıştır (1).

HPV aşılama programı, serviks kanserinin gelecekteki uzun vadeli yükünü azaltabilir ve DSÖ' ye göre 9 ile 13 yaşları arasındaki kızların 2 doz aşılmasını en etkili ve en uygun müdahalelerdir. HPV enfeksiyonun önlenmesi; davranışsal önlemler, kondom kullanımı ve aşılardır. Aşılar profilaktiktir. Birçok HPV aşısı çalışması aşının potansiyel yararlarının yanında, önerilen yaş aralığında aşı yapılıncaya maliyet-etkinlik açısından da oldukça etkin olduğunu vurgulamıştır. HPV

enfeksiyonlarındaki azalmaların aynı zamanda aşılammamış gruplarda da gözlenmiş olması toplum bağışıklanmasını düşündürmektedir. Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP) erkeklere ve kızlara rutin HPV aşısını önermekte, 11-12 yaşlarında kızlarda aşıya (9 yaşından itibaren) başlanabilir, atlanması ya da tamamlanamaması durumunda 13-26 yaş arasında da yapılabilir. Erkeklerde de 9 yaşından itibaren başlanabilir, atlanması ya da tamamlanamaması durumunda 13-21 yaş arasında yapılabilir. 22-26 yaş arasındaki homoseksüel veya immünsuprese erkeklerde de önerilmekte, ayrıca bu yaş aralığında isteğe bağlı da yapılabilir. Önerilen yaş grubunda cinsel ilişkiye başlamadan önce yapılması en idealidir. 4 lü HPV aşısı (Gardasil); HPV 6,11,16,18' i hedef alır. 9 lu HPV aşısı (Gardasil9); 4 lü aşı ile aynı HPV tiplerine ek olarak HPV 31,33,45,52,58 tiplerini hedef alır. 2 li HPV aşısı (Cervarix); HPV tip 16,18' i hedef almaktadır.

HPV aşıları diğer aşılarla güvenli bir şekilde farklı uygulama yerlerinden yapılabilir. Unutulan aşı dozlarına, aradan geçen zamandan bağımsız olarak kaldığı yerden devam edilir. HPV aşıları güvenliği açısından kısıtlı bilgilerden dolayı gebelikte önerilmemektedir. Emzirenlerde rahatlıkla uygulanabilir (9-14).

Aşılammamış kadınlarda serviks kanserini önlemek ve aşının kapsamadığı onkojenik alt tipler için yüksek kaliteli tarama programları da önemlidir. DSÖ, 30 ile 49 yaşları arasındaki kadınların her 3 ile 5 yılda bir Papanicolaou testi (servikal sitoloji) veya her 5 yılda bir HPV testi ile taranmasını önermektedir (1,15-19).

Amerikan Kanser Derneği'nin 2020 kılavuz güncellemesi, kadınların 25 yaşında serviks kanseri taramasına başlamasını ve 65 yaşına kadar her 5 yılda bir birincil HPV testine girmesini önermektedir (tercih edilen). Birincil HPV testi mevcut değilse, 25 ile 65 yaşları arasındaki bireyler her 5 yılda bir kotest (sitoloji ile birlikte HPV testi) veya 3 yılda bir tek başına sitoloji ile taranmalıdır (kabul edilebilir, güçlü öneri) (20).

Erken evre serviks kanserleri genelde asemptomatik, rutin tarama sırasında ya da da pelvik muayenede tespit edilebilir. Semptomlar, post koital vajinal kanama, anormal vajinal kanama, kötü kokulu vajinal akıntı olabilir. Alt ekstremitelerde ödem, pelvik ağrı ve siyatik ağrı triadı pelvik yan duvar invazyonunu düşündürür. Vajenden idrar gelmesi vezikovajinal fistül ve mesane invazyonunu

düşündürür. Vajenden gayta gelmesi ise rektovajinal fistül ve rektum invazyonunu düşündürür.

Servikal kanser tanısı servikal biyopsi ile histopatolojik tanıya dayanır. Semptomatik olanlara pelvik muayene yapılmalı; spekulum ile vajinal mukoza, serviks değerlendirilmeli ve servikal sitoloji alınmalıdır. Mikroinvaziv veya endoservikal kanal lezyonlarında serviks normal gözlenebilir. Serviks kanseri pelvik, paraaortik, mediastinal, supraklavikular ve inguinal lenf nodalarına lenfatik yolla metastaz yapabilir. Büyümüş, sertleşmiş inguinal ve supraklavikular lenf nodları ileri evrede palpe edilebilir. Klinik olarak veya sitoloji maligniteden şüpheleniliyor ise servikal kolposkopi ve biyopsi yapılmalı; ama histopatolojik olarak saptanamamış ise konizasyon yapılmalıdır. Konizasyonda derinlik >1,5 cm olmalıdır.

Evreleme klinik, endoskopik prosedürler ve görüntüleme yöntemleri ile yapılmaktadır. Klinik olarak tümörün boyutu ve pelvik yayılımına göre yapılır. İnvaziv olmayanlarda cerrahi evreleme yapılırken metastatik paraaortik lenf nodu metastazı olanlarda serviks kanseri tedavileri, kanserin evresi, kanserin diğer organlara metastaz yapıp yapmadığı, tümörün boyutu, hastanın yaşı ve genel sağlığı dahil olmak üzere birçok faktöre göre belirlenir. Tedavi cerrahi, radyoterapi (RT), kemoterapi (KT) ya da kombinasyon şeklindedir, fertilitenin korunup korunmamasına göre değişir. Bir kadın gebeyse, tedavi gebelik dönemine ve serviks kanseri evresine bağlıdır ve hasta ile işbirliği içinde belirlenmelidir. Gebeliğin üçüncü trimesterinde veya kanser metastaz yapmamış erken evrede ise tedavi doğuma kadar ertelenebilir.

Prekanseroz lezyonlarda (karsinoma in situ) kriyoterapi, lazer cerrahi, LEEP (Loop Electrocerrahi Eksizyon Prosedürü) tercih edilebilir. Servikal invazif lezyonlarda fertilitate korunacaksa trakelektomi ya da fertilitate korunmayacaksa radikal cerrahi yapılabilir. Primer cerrahiye takiben, histopatoloji durumuna (örneğin; derin vazyon, lenfovasküler invazyon, parametrial tutulum veya nodal metastaz) göre adjuvan radyasyon veya kemoradyoterapi gerekebilir. Rekürrenslerde pelvik egzenterasyon yapılabilir. Laparoskopik retroperitoneal lenf

nodu diseksiyonu, cerrahiyi planlamaya ve hastalık metastazlarının derecesini belirlemeye yardımcı olması için yapılabilir.

Çok büyük lezyonlar (4 cm'den büyük) veya metastatik servikal kanserde, eşzamanlı olarak KT ile RT genellikle birincil tedavidir. Serviks kanserinde RT'nin 3 türü; eksternal RT, yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi (IMRT), internal RT (brakiterapi) dir. Kemoterapi genellikle daha ileri veya tekrarlayan bir hastalık için kullanılır. İmmünoterapide, kanser hücrelerini tanımak ve yok etmek için kişinin kendi bağışıklık sistemini uyaran ilaçları kullanır. Bir bağışıklık kontrol noktası inhibitörü, pembrolizumab, standart kemoterapi sırasında veya sonrasında ilerlemeyi takip eden (rezektabl ve/veya metastatik) servikal kanserli kadınlarda kullanılmak üzere Amerika Birleşik Devleti Gıda ve İlaç İdaresi tarafından 12 Haziran 2018'de hızlandırılmış onay almıştır. Pembrolizumab, servikal kanser tedavisi için onaylanan ilk bağışıklık kontrol noktası inhibitörüdür.

Orta risk altındaki kadınları tanımlamak için kullanılan nihai patolojik kriterleri (Sedlis kriterleri) kullanılabilir. Bunlar lenfovasküler alan invazyon (LVSI), stromal invazyon derinliği ve tümör boyutudur. Bu faktörlerin varlığında nüks ve ölüm riski, tek başına cerrahiyi takiben % 30'a kadar çıkmaktadır. Hasta komorbiditelerinin yokluğunda, kemoradyasyonu tek başına RT veya KT yerine orta riskli hastalığı olanlar için adjuvan tedavi olarak önerilmektedir.

Yüksek riskli hastalık (Peters'in kriterleri) son patolojik incelemede pozitif cerrahi sınırlar, pelvik lenf düğümlerinin patolojik olarak doğrulanmış tutulumu ve parametriumun mikroskobik tutulumu mevcutsa, kadınlar yüksek risk altında kabul edilir. Yüksek risk faktörleri olanlar için nüks riski yaklaşık % 40'tır ve tek başına ameliyatı takiben ölüm riski % 50 kadardır. Yüksek nüks riski olanlara adjuvan kemoradyoterapi yapılır.

Lokal ileri serviks kanseri olanlar (evre IB3 ile IVA), erken evre hastalığı olanlara göre (evre IA ile IB2) daha yüksek bir nüks oranına ve daha kötü sağkalıma sahiptir. Yalnızca ameliyattan sonra, nüks oranı en az %30'dur ve beş yıllık sağkalım oranları, evre IB hastalığı için % 80'den evre III hastalık için % 30'a kadar değişmektedir.

TJ Selman ve ark. yapmış olduğu 72 çalışmayı içeren bir meta analizde 5042 hasta değerlendirilmiştir. PET' in lenf nodları saptamadaki sensitivitesi %75, spesifitesi %98, MRG' ın sensitivitesi %56, spesifitesi % 93, BT' nin sensitivitesi %58, spesifitesi % 92' dir (21).

LJ Havrilesky ve arkadaşlarının 136 hastayı kapsayan 4 çalışmayı içeren derlemelerinde PET'in ilgili para-aortik nodları saptamak için duyarlılığı ve özgüllüğü %79 ve %99, pelvik nodal metastazın saptanması için %84 ve %95 idi. Evre 3B ve 4A için cerrahi ve klinik evreleme arasında güçlü ilişki var. Parametrium ve lenf nodu değerlendirilmesi BT ya da MRG olmadan klinik evrelemeyle mümkün değildir (22).

Pandharipande Pari V ve ark. yaptıkları çalışmada serviks kanseri hastalarının tedavi öncesi görüntülemesi, uygun tedaviye göre triyajı optimize edebilir. Görüntüleme sağkalımı iyileştirmiyor gibi görünse de, PET/BT tedaviyi düzeltmek için hasta triyajını en üst düzeye çıkarmakta ve kombine MRG ve PET/BT çoğu hastayı gereksiz cerrahi morbidite ve mortaliteden kurtarabilmektedir (23).

American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) ve Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) tarafından yürütölen çok merkezli bir çalışmada, parametrial tutulum için ortalama MRG duyarlılığı ve özgüllüğü %47 (30 hastadan 14'ü) ve %79 idi. Lenf nodu tutulumu için ortalama MRG duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %37 (54 hastanın 20'si) ve %94 idi (24)

Hricak H. ve ark. yapmış olduğu prospektif çok merkezli çalışmada, kombine MRG ve PET/BT stratejisi için, parametrial invazyona yönelik duyarlılık ve özgüllük MRG de üstündür (25). PET/BT de lenf nodu tutulumu için duyarlılık ve özgüllük, lenf nodu tutulumu için genel test performans özellikleri göz önüne alındığında MRG'den daha üstündür.

İki bin on sekiz yılında revize edilen servikal kanser evrelelendirmesinde radyolojik görüntüleme yöntemlerinin önemi ortaya konulmuştur. Bu yüzden özellikle gelişmiş ölkelerde etkin radyolojik yöntemler sayesinde serviks kanseri evrelemesi ve sonrasında tedavisi etkin şekilde düzenlenmektedir. Bizde bu

çalışmada MRG ve PET/BT yöntemlerinin preop lenf nodu metastazını tespit etmedeki etkinliğini belirlemeyi ve cerrahiye bağlı komplikasyonları en aza indirmeyi ön planda tutarak tüm bu verilerimizi literatür bilgileri ışığında ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji, Histoloji ve Anatomi

2.1.1. Serviks Embriyolojisi

Vajenin üstü, serviks ve uterin korpusun prekürsörü olan uterovajinal kanallar, fertilizasyondan yaklaşık 54 gün sonra müllerian kanal çiftinin orta hatta füzyonu ile oluşur. Uterovajinal kanalın kaudal ucu aşağı doğru ilerleyerek ürogenital sinüs ile birleşir ve müllerian tüberkül oluşur. Sonunda vajinal orifis ve himen olur. Yaklaşık 66. günde, bu bölgedeki hücrelerin tabakalaşması sinovajinal bulbusu oluşturur. 77. günde katı bir vajinal plaka oluşturmak üzere çoğalır. Vajinal plakanın merkezi hücreleri daha sonra vajinal lümeni oluşturmak üzere ayrılır. Endoservikal bezleri ve vajinal forniksleri embriyolojik olarak 91 günde olur (13. hafta ile 15. hafta arasında), böylece serviksin ilk taslakları oluşmuş olur.

5.haftada, mezonefrozlara medialinde birer kabartı oluşur. Genital kabartı ya da gonadal kabartı denilen bu kabartılar, farklanmamış gonadı oluşturur. Eğer embriyo XX seks kromozomuna sahipse farklanmamış gonad ovaryum, XY seks kromozomuna sahipse testis olur.

Her iki cins embriyo da iki çift genital kanala sahiptir. Mezonefrik kanallardan (Wolf kanalları) erkek üreme sistemi, paramezonefrik kanallardan (müllerian kanalı) dişi üreme sistemi gelişir. Dişi embriyoda testosteron olmadığı için mezonefrik kanallar gerilerken anti-müllerian hormon yokluğu nedeniyle paramezonefrik kanallar gelişir. Dişide anti müllerian hormon (AMH) yokluğu

müllerian kanalın persistansına yol açar. Paramezonefrik kanalların kranial uçlarından tuba uterinalar ve uterus gelişir. Kaudal uçları birleşerek uterovajinal kanalı oluşturur. Bu kanaldan uterusun epiteli ve bezleri ile vajinanın üst bölümü gelişir. Endometrium, myometrium ve vajinanın fibromusküler dokusu, uterovajinal kanalın mezenşiminden gelişir. Mezonefrik mezenkimdeki WNT4 ekspresyonu, müllerian kanal progenitor hücrelerinin invajinasyonuna başlamasında önemlidir. Müllerian kanal uzaması, Wolf kanalına yakın yerde devam eder, daha sonra Müllerian kanal Wolf kanallarını ventral olarak çaprazlar ve ürogenital sinüsün yakınında merkezi bir şekilde kaynaşırlar. Testosteron yokluğunda wolf sistemi regresyona uğrar. Müllerian kanal kranial uca huni şeklinde çölmik boşluğa açılırken kaudal yönde Wolf kanalının lateralinde seyrederek mediale yönelir ve orta hatta diğer müllerian kanal yaklaşarak birleşir. Kranial kısmından uterus tüpleri gelişir. Başlangıçta bir septum ile birleşmiş haldeki kaudal kanüller yapı, septumun rezorbe olması ile uterusu dönüşür. Birleşmiş olan kanalların kaudal ucu ürogenital sinüs arka duvarına birleşerek müllerian tüberkülü oluşturur. Kaynaşmış olan müllerian kanallardan uterusun fundus ve serviksi gelişirken bir mezenkim örtü ile sarılarak myometrium ve perimetrium oluşturulur. Müllerian kanalın ucu ürogenital sinüse ulaştınca sinovajinal bulbus denen iki tane çıkıntı oluşturur, bu dokulardan solid vajinal plak gelişir. Solid vajinal plak doku 5.ayda rezorbe olarak tamamen kanaliküler hale döner. Vajen üst kısmı embriyolojik olarak müllerian kanaldan köken alırken alt kısmı ürogenital sinüsten köken alır. Vajen lümeni bitişinde ürogenital sinüs epitelinden ince bir plak gelişerek vajen ile ürogenital sinüsü birbirinden ayırır ki bu doku himendir. Himenal doku sonrasında bir miktar rezorbe olarak küçük bir açıklık oluşturur.

Embriyonel hayatın dördüncü haftasının başlarında, her iki cinste klokal membranın kranial ucunda, mezenşimin proliferasyonu ile bir tüberkül oluşur. Genital tüberkül (fallus) denilen bu tüberkülden, dişi fetüste clitoris oluşur. Klokal membranın her iki tarafında gelişen; labioskrotal kabartılardan dişi fetüste labium majus pudendi, ürogenital plikalardan ise labium minus pudendi oluşmaktadır (26,27).

2.1.2. Serviks Histolojisi

Uterus serviks ve gövde olmak üzere iki bölge halinde içten dışa endometrium, myometrium ve perimetrium olmak üzere 3 tabaka halindedir. Perimetrium, uterusun dışta kalan seöz tabakasıdır ve visseral periton tarafından oluşturulur. Tek katlı yassı epitel yapısındaki mezotelyumdan ve bunun altında yer alan ince bir gevşek bağ dokusu tabakasından ibarettir. Perimetrium uterusun posterior yüzeyini tamamen örter. Anterior yüzeyin bir kısmı visseral periton ile kaplıdır. Kalan kısım çevre bağ dokusu ile devamlılık gösterir ve adventisya olarak adlandırılır.

Myometrium düz kas yapısındaki üç kas tabakasından meydana gelir ve uterusun en kalın tabakasıdır. Kas tabakaları arasındaki sınır belirgin değildir. Serviks, gövdeye göre daha fazla bağ dokusu ve daha az düz kas içerir. Endometrium, stratum fonksiyonale ve stratum bazale olarak iki tabaka içermektedir. Endometriumun yüzeyi tek katlı prizmatik epitel ile döşelidir. Epitel sekretuar hücreleri ve silli hücreleri içerir. Epitel hücreleri, altlarında yer alan lamina propriaya (endometrial stroma) doğru invajinasyon yaparak uterus bezlerini meydana getirir. Bu basit tübüler bezler, endometriumun derin bölgesinde dallanırlar. Endometriumun stroması oldukça selülerdir ve bol miktarda interselüler esas madde içerir.

Serviks, endoservikal kanal ve ektoserviks olarak adlandırılan iki komponentten meydana gelir. Endoservikal kanal, mukus salgılayan tek katlı prizmatik epitel ile döşelidir. Ektoserviks ise çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Esasen muskuler bir organ olan uterusun aksine serviks, ağırlıklı olarak kollajen, elastik doku ve %15 düz kas dokusu içeren bir organdır. Serviksin porsiyosu vajinal kısmı, tıpkı vajinanın vulvayla sınırı gibi düz, pembe, çok katlı keratinize olmayan skuamöz epitel ile kaplıdır. Servikal kanal glandüler kolumnar epitel ile döşelidir. Skuamokolumnar bileşke, porsiyon vajinalisin skuamöz epitelin servikal kanalın kolumnar epiteliyle birleştiği geçiş noktasıdır. Skuamokolumnar bileşke, parlak kırmızı kolumnar epitel ile soluk pembe çok katlı epitelle örtülü porsiyon vajinalis epiteli arasında, demarkasyon hattı şeklinde tanınabilir. Eksternal ostiuma yakın,

kanalı döşeyen kolumnar epitel, porsiyö vajinalis yüzeyine geldiğinde çok katlı yassı epitele dönüşür.

Mukus üreten kolumnar epitel içeren servikal ve vajinal epiteli, östrojen ve progesteron konsantrasyonlarındaki değışikliklere duyarlıdır. Östrojen varlığında bol, sulu, alkali mukus üretimini uyarır, progesteron ise kalın, az miktarda, asidik bir mukusa neden olur.

Puberte döneminde artan östrojen etkisiyle skuamöz epitelde glikojen depolanır, normal floradaki laktobasillerin glikojeni metaolize etmeleri sonucunda laktik asit üretilir ve vajen ph'sı 3.5-4.5 olur. Vajinanın asit ortamıyla karşılaşan evertte olmuş kolumnar epitelin altındaki subkolumnar rezerv hücrelerinde proliferasyon başlar ve immatür skuamöz metaplazi gelişir. İmmatür epitelin glikojenizasyonu ile matür skuamöz epitel oluşur ve bu bileşkenin orijinalinden çıplak gözle ayrımı zordur. Metaplazi sonucunda skuamokolumnar bileşke yukarıya doğru kayar ve aktif skuamokolumnar bileşke meydana gelir. Orjinal ve aktif skuamokolumnar bileşkeler arasında kalan bölgeye ise transformasyon zonu (TZ) denir. TZ, CIN ve servikal kanserin en sık geliştiğı bölgedir.

Reproduktif çağlarda özellikle adölesan, gebelik ve kombine oral kontraseptif kullanımı durumlarında skuamokolumnar bileşke ektoservikse doğru evertte olmaktadır. Menopozal dönem, uzun süreli progestinli kontraseptif kullanımı ve uzamış laktasyon dönemleri gibi düşük östrojenik dönemlerde skuamokolumnar bileşke endoservikal kanala doğru regrese olmaktadır.

2.1.3. Serviksin Anatomisi

Uterus; paramezonefrik kanallardan derive olur. Ortalama 7.5 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde ve 2.5 cm kalınlığında, armut şeklinde fibromusküler bir organdır. Servikal kanal çapı nulliparlarda 5 mm, multiparlarda 8 mm çapındadır. Yaklaşık olarak 30-40 gram ağırlığındadır. Mesane ile rektum arasında, küçük pelvistedir. Peritoneum, mesane, rektum ve uterus arasında iki tane çıkmaz oluşturur. Rektum ile uterus arasındaki çıkmaza excavatio rectouterina (Douglas çıkmaz), mesane ile uterus arasında olana ise excavatio vesicouterina

denir. Excavatio rectouterina, periton boşluğunun kadındaki en derin noktasıdır. Uterusun corpus uteri ve serviks uteri denilen iki bölümü vardır. Corpus uteri; uterusun 2/3 üst bölümünü yapar. Tuba uterinaların uterusu girdiği yere cornu uteri denir. Cornu uterilerin yukarısında kalan corpus uteri bölümüne fundus uteri denir ve tamamen peritonla örtülü olup ince barsak kıvrımları ile komşudur. Her iki tarafta cornu uterinin hemen arka alt tarafında ligamentum ovarii proprium (ligamentum uteroovaricum), ön alt tarafında da ligamentum teres uteri bulunur. Corpus uteri içinde cavitas uteri denilen yaklaşık 6 cm uzunluğunda bir boşluk vardır. İsthmus uteri (alt uterin segment), yaklaşık 1 cm uzunluğundadır. Serviks uterinin hemen yukarısında kalan corpus uterinin dar bölgesidir. Isthmus uteri ile serviks uterinin birleşme yerinde bulunan ağıza ostium anatomicum uteri internum (internal os) denir.

Serviks uteri; uterusun daha dar ve silindirik olan 1/3 alt parçasıdır. Serviks en dar kısımları internal ve external os lar ile fuziform şeklinde bir organdır. Yaklaşık 2,5 cm uzunluğundadır. Prepubertal kızlarda serviks, uterin korpusun iki katı uzunluğundadır; bu oran yaşla birlikte tersine döner. Menarştan sonra serviks, uterus uzunluğunun yarısı ile üçte biri arasındadır, 3 - 5 cm uzunluğunda, 2 - 3 cm çapındadır. Mesane ve rektum arasındadır. Uterusun en sabit ve en az hareketli bölümüdür. İçinde yukarıda cavitas uteri, aşağıda vajina ile devam eden bir kanal bulunur. Canalis serviks uteri denilen bu kanal, isthmus uteri ile ostium uteri arasındadır. Servikal kanal, ortalama 3 cm uzunluğunda ve birkaç milimetre genişliğinde, uterin kavite ile vajinayı birbirine bağlar. Kanalin mukozasında plicae palmatae denilen pikalar bulunur. Serviks uterinin mukozasında bulunan bezlere gll. cervicales denir. Kanalin vajinaya açılan ağzına ostium uteri (eksternal os) denir. Canalis serviks gebelik boyunca kristaller mukus tıkaçı(nişane) ile kapatılır. Serviks uterinin vajina içindeki bölümüne portio vaginalis cervicis (exocervix), vajina üstünde kalan bölümüne portio supravaginalis cervicis (endocervix) denir. External servikal os nullipar kadınlarda küçük, yuvarlak ve santral olarak yerleşmiştir. Doğum yapmış kadınlarda, daha çok, enine uzanan ince yırtıklarla yayvan bir açıklık (emmet yırtığı) olma olasılığı daha yüksektir. Normal bir antevort uterus ile vajen arasındaki açı 90 derece olup bu nedenle external servikal os, arka vajen duvarı ile temas halindedir. Sagital ekseninde, serviks mesane ve

rektum arasında yer alır. Supravajinal serviks, vajinal kubbenin bağlanma noktasının üzerinde yer alan serviksin intra abdominal kısmıdır; supravajinal serviksin posteriorunu saran periton kısmına Cul de sach (Douglas poşu) denir. Portio supravajinalis, arkada peritoneum ile örtülüdür ve rektumla komşudur (excavatio rektouterina). Önde mesaneden bir bağ dokusu ile ayrılır.

Parametrium, cervix uterinin yan taraflarına ve lateralde ligamentum latum uterinin iki yaprağı arasına uzanır. Arteria uterina, parametrium içinde cervix uterinin yan tarafına gelir, cervix uteriye yaklaşık 2 cm mesafede üreteri üstünden (önünden) çaprazlar. Paracolpium, vajina etrafındaki bağ dokusudur.

Uterusun içten dışa doğru üç tabakalı bir yapısı vardır. Endometrium (tunica mucosa),mukoza tabakasıdır. Glandulae uterinae denilen bezler içerir. Myometrium (tunica muscularis),kas tabakasıdır. Uterus duvarının büyük bölümünü yapar. Kalınlığı yaklaşık 1.5-2.5 cm. Perimetrium (tunica serosa), peritoneumdur.

Serviks uterosakral ligamentler ve kardinal ligamentler tarafından desteklenir. Uterosakral ligament, serviks ve vajinayı çevreleyerek 2-4.sakral vertebralara doğru uzanır. Servikal ligamentler; pelvis tabanında yer alan bağ dokusu yoğunlaşmalarıdır. Serviks uteriden pelvis duvarına uzanan üç çift ligamenttir. Esas olarak uterusun mekanik desteğinden sorumludur. Lig. kardinale (lig. transversum cervicis, Mackendrodt ligamenti); serviks uteri ve lateral fornixten, pelvis yan duvarlarına transvers olarak uzanır. Lig. latum uteri içindeki bağ dokusu (parametrium) kalınlaşmasıdır, uterusun pasif desteğinde rolü olan en önemli ligamenttir. Uterusun aktif desteğini diaphragma pelvis sağlar. A. uterina, uterusu giderken bu ligament içinden geçer ve burada üreteri önden üstten çaprazlar. Lig. pubocervicale; uterusun ön duvarı ve vajinanın üst bölümünden öne doğru uzanarak pubis kemiğinin arka yüzüne tutunur. Lig. rectouterinum (lig. sacrouterinum, Petit ligamentleri); serviks uterinin her iki yan tarafından arkaya doğru uzanır. Rektumun yan tarafından geçip sacruma tutunur. Plica rectouterinanın (Douglas plikası, plica sacrouterina) içindeki bağ dokusudur. Plexus hypogastricus inferiora ait dallar içerir. Ligamentin insersiyon yerinin proksimalinden üreter geçer.

Arterleri: Serviksin kanlanması uterin arterin inen bir dalından gelir. Uterusun esas arteri a.iliaca internanın dalı olan a.uterinadır. A.uterina, a.ovarica ve a.vajinalis ile anastomoz yapar. A. uterina; embriyonik olarak erkekteki a. duktus deferentisin karşılığıdır. Lig. latum uterinin içinde seyreder. Serviks uterinin yaklaşık 2 cm yakınında üreteri önden üstten çaprazlar. Hilum ovariide a. ovarica ile anastomoz yaparak sonlanır. Vajina üzerinde aşağıya doğru seyreden dalları, a. vajinalisin dalları ile anastomoz yaparak birisi vajinanın önünde diğeri arkasında bulunan iki tane longitudinal damar ağını oluşturur. Bunlara a. azygos vajinae denir. A. uterinanın myometriumdaki kıvrıntılı terminal dallarına rr. helicini denir. A. uterina, uterusu yaklaşıncı iki dala ayrılır; a. arcuata, a. radiata, arteriola basilaris, arteriola spiralis olarak dallanır.

Venleri: Uterusun venleri, serviks uterinin her iki yanında plexus venosus uterinus denilen plexus oluşturur. Bu plexustan başlayan uterin venler v. iliaca internaya açılır.

Lenfleri: Lenfatik drenaj parametrial düğümlere, ardından obturator, internal iliak ve eksternal iliak düğümlere ve oradan da presakral, common iliak ve para-aortik lenf düğümlerine olur. Endometrium kanseri ile serviks kanserinin ilk metastaz yeri pelvis minördeki lenf düğümlerine olur.

Sinirleri: Uterusun sinirleri lig. latum içerisinde bulunan plexus uterovajinalisten gelir. Otonom sinir sistemi ile innervasyonu (sempatik ve parasempatik) olur. Sinirler her iki taraftan üst servikse girer ve presakral plexusun bir terminal parçası olan Frankenhäuser plexus, iki lateral yarım daire plexustan oluşur. Plexusu hipogastricus inferiordan derive olur, Frankenhauser ganglionu. Parasempatikleri S2-4' ten, sempatikleri T12-L1(2)' den gelir. Parasempatikler corpus uteride gevşeme, serviks uteride kasılma yapar. Sempatikler ise corpus uteride kasılma, servikste gevşeme yapar. Corpus uterinin ağrısı sempatiklerle serviks uterinin ağrısı parasempatiklerle taşınır.

2.1.4. Servikal Fizyoloji

Serviks; fizyolojik olarak vajina ve uterus gövdesini birbirine bağlayan dar musküler bir yapıdır. Servikte prizmatik epitel yapısında olan ve östrojenin etkisi altında bol miktarda mukus salgılayan bezler bulunur. Serviks mukozasında aralıklı dökülme olmaz; ama serviksin mukus salgısında düzenli değişiklikler olur. Östrojen mukusa bol daha ince ve daha alkali akışkan non-visküz ve berrak bir yapı kazandırarak spermin yaşaması ve taşınması için uygun ortam sağlar. Progesteron ise servikal mukusu kalın, yapışkan hücre içeren bir hale getirir. Ovulasyon sırasında mukus; sulu bol miktarda ince yapıda spinnbarkeit denilen ve esnekliği o kadar artar ki döngünün tam ortasında mukus 8-12 cm veya daha fazla uzunluğa erişebilen uzun ve ince bir iplikçik haline gelene kadar uzatılabilir. Mukus, ovulasyon sonrasında ve gebelik sırasında kalınlaşır.

2.2.1. Serviksin Normal Varyantları ve Benign Hastalıkları

Pelvik muayene sırasında serviksin normal varyantları ve benign hastalıkları ile karşılaşılabılır. Bir lezyonun iyi huylu olup olmadığına dair şüphe varsa biyopsi alınmalı ve dışlanmalıdır. Servikal neoplazmalar asemptomatik olabilir, ancak vajinal lekelenme (özellikle postkoital), vajinal akıntı veya dispareni ile de ortaya çıkabilir.

Ektropion: Reprodüktif dönemde endoservikal kolumnar epitelin ektoservikse doğru evert olmasıdır. Evert olan epitel, granülasyon dokusuna benzer kırmızımsı bir görünüme sahiptir ve sarı bulanık bir akıntı ile kaplanabilir. Ektropion, erozyondan farklıdır. Erozyon, çok katlı yassı epitelin dökülerek alttaki dokunun ortaya çıkmasıdır. Birçok erozyon, serviksin vajinal porsiyosunda ve kolumnar epitelin üzerini kaplayarak büyümesi şeklinde gözlenir (skvamöz metaplazi). Ektropion adölesanlarda yaygındır ve hamile olan, östrojen-progestin kontraseptif kullanan, doğum ve doğum sırasında servikal laserasyon olanlarda görülebilir. Çok rahatsız edici lekelenmeler dışında ektropionun tedavi edilmesine gerek yoktur. Bu gibi durumlarda, herhangi bir tedavi uygulanmadan önce malignite dışlanmalıdır.

Servikal kistik lezyonlar: Genelde asemptomatik; ama dispareni, basınç hissine neden olabilirler.

Naboth kistleri: Müsinöz retansiyon kistleri, epitelyal inklüzyon kistleri olarak da adlandırılırlar. Transformasyon zonundaki epitel matürleştikçe hücreler daha fazla glikojen depolar ve histolojik olarak orijinal skuamöz epitele benzerler. Matürasyon esnasında kolumnar epitel villusları silinir, füzyona uğrar ve düzleşir. Her bir lezyon, kolumnar epiteldeki herhangi bir çatlak veya yarığı takiben buranın çok katlı yassı epitel ile örtülmesi ve altta kalan kolumnar epitelin mukoid materyal üretmeye devam etmesi ile olur. Yassı epitel endoservikal kanala doğru ilerlerken buradaki endoservikal bezlerin ağızlarını tıkayarak retansiyon kistlerine neden olur ki bunlara nabothi kisti denir. Bu kistler makroskopik olarak sarı-beyaz renkte görülür. Pelvik muayenede sık görülen bir bulgudur. Kistler, mikroskopik boyuttan birkaç santimetreye kadar değişir. Naboth kistleri küçük travma veya doğum sonrasında ortaya çıkabilir. Naboth kistleri tipik olarak asemptomatiktir. Tedavi için tek endikasyon ağrının giderilmesi veya vajinada rahatsız edici bir dolgunluk hissidir; tanı net değilse de kist açılabilir, drene edilebilir ve bir kısmı veya tamamı patolojik değerlendirmeye gönderilebilir. Elektrocerrahi kullanılarak kistin ablasyonu olağan yaklaşımdır; ancak tanı kesin değilse servikal neoplaziyi değerlendirmek için eksizyon önerilir. Cerrahi tedavinin ana dezavantajı, dispareni veya servikal stenoza yol açabilen skar dokusuna neden olma olasılığıdır.

Mezonefrik kistler: Mesometanefrik (Wolffian) kanalın servikal stroma içerisindeki mikroskopik embriyolojik kalıntılarıdır. Konizasyon sırasında çıkarılan doku patolojik olarak incelendiğinde servikal stromanın derinliklerinde bulunabilir. Bazen bu kalıntılardan bir veya daha fazlası, Naboth kistleri ile karıştırılabilen bir kist oluşturur. Mezonefrik kistler nadiren 2,5 cm'den büyük bir boyuta ulaşır. Asemptomatik kadınlarda müdahale gerekli değildir. Hastanın rahatsız edici semptomları varsa naboth kistleri için önerilene benzer tedavi endikedir. Büyük bir kist ise marsupilize edilebilir.

Serviksin kistik olmayan lezyonları:

Servikal polip: Genellikle reproduktif dönemde, özellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkar. Etiyoloji bilinmemektedir. Endometriyal hiperplazi ve servikal

polipler beklendiğinden daha sık bir arada bulunduğundan, servikal kanalın kronik inflamasyonu, hormonal faktörler rol oynayabilir. Ayırıcı tanı endometrial polip veya prolabe olmuş leiomyomu içerir. Tek veya çoklu servikal polipler genellikle endoservikal kanaldan kaynaklanır, ancak porsiyodan da kaynaklanabilir. Gözyaşı şeklindeki veya lobüler yapılar, mevcut damarlanma konjesyonuna ve tıkanıklığa bağlı olarak kırmızı, mor veya ten rengi görünür ve genellikle sulu, parlak görünür. Boyut tipik olarak 3 cm'den küçüktür; ancak vajinayı dolduracak kadar büyük veya introitustan ortaya çıkan polipler tanımlanmıştır. Pedikül genellikle uzun ve incedir; ancak kısa ve geniş tabanlı olabilir. Histolojik olarak, servikal polipler, kolumnar, skuamöz veya skuamokolumnar olabilen epitel ile kaplı vasküler bağ dokusu stroması ile karakterize edilir. Polipler semptomatik (örneğin kanama, aşırı akıntı), büyük (≥ 3 cm) veya atipik görünüyorsa çıkarılmalıdır. Malignite servikal polipte nadiren bulunur; ancak çıkarılan polipler histolojik inceleme için laboratuvara gönderilmelidir (28, 29).

Endometriozis: Çok nadir görülen servikal endometriozis, kompresyon ile beyazlamayan kırmızı veya kahverengimsi/siyahımsı alanlar ("barut yanıkları") veya serviks porsiyosunda üzerinde sert nodüller olarak görülür. Asemptomatik olabilir veya akıntı, dismenore, dispareni olabilir. Akıntı dışındaki klinik belirtiler büyük olasılıkla over veya uterosakral ligamentler gibi pelvisteki diğer bölgelerdeki implantlardan kaynaklanır. Histolojik olarak bu lezyonlar diğer bölgelerdeki endometriozis ile aynıdır. Eksizyon veya biyopsi ve patolojik değerlendirme kesin tanının anahtarıdır. Yüzeyel endometriozis, sadece biyopsi ile dışlanabilen endoservikal glandüler displazi ve adenokarsinom ile karıştırılmaktadır. Ayırıcı tanı ayrıca servikal gestasyonel trofoblastik hastalığı ve erken gebelikle ilişkili normal hiperemiye de içerir ve her ikisi de insan koryonik gonadotropin testindeki negatif sonuçlarla dışlanabilir. Asemptomatik lezyonlar tedavi gerektirmez. İmplantlar hassas ve dispareniye neden oluyorsa elektrocerrahi ablasyonu tedavi edicidir.

Adenozis: Servikal adenozis, fibromusküler stroma ile çevrili kolumnar epitelden oluşan bir lezyondur. Genellikle serviksin derinlerinde oluşsa da yüzeysel olarak da ortaya çıkabilir. Adenozis, intrauterin dietilstilbestrol (DES) maruziyeti ile ilişkili olabilir veya normalin bir varyantı olabilir. Yüzeysel adenozis kiraz

kırmızısı noktalar olarak görünür. Kolposkopik olarak, bu kırmızı noktalar, transformasyon bölgesinin yakınında gözlenen bez açıklıklarına benzer görünür. Lezyonlar genellikle asemptomatiktir; ancak berrak veya beyaz akıntıda artış, nadiren dispanoni ile ilişkili olabilir. Elektrocerrahi ablasyonu sadece semptomlar rahatsız edici ise endikedir.

Papillomlar: Serviks papillomları nadirdir. Skuamokolumnar bileşkeye yakın ektoserviksten çıkarlar ve genellikle 1 cm'den küçüktürler. Mikroskopik olarak, merkezde bulunan bağ doku nüvesi ve bunu çevreleyen çok katlı yassı epitel izlenir. Papillomun sapı uzunsa forsepsle aynı yönde döndürülerek çıkartılabilir. Papillomlar ayrıca biyopsi forsepsi, lazer veya LEEP kullanılarak da çıkarılabilir; seçim, boyutlarına ve serviks üzerindeki konumuna bağlıdır. Papillomlar nadiren maligndir; yine de, çıkarılan herhangi bir doku histopatolojik analiz için gönderilmelidir. Ayırıcı tanıda obstetrik yaralanmalara bağlı epitelyal sarkıntılar, kondiloma aküminata veya ekzofitik skuamöz hücreli karsinomlar yer alır.

Leiomyomlar: Leiomyomlar uterusun en sık görülen tümörleridir, ancak servikse izole olmaları nadirdir. Serviksin leiomyomları subserozal, intramural veya submukozal olabilir; servikal kanalı veya üst vajinayı bozabilir. Serviksin leiomyomları genellikle spekulum muayenesinde görünmez; ancak bimanuel muayenede palpe edilebilir. Ayrıca görüntüleme veya pelvik cerrahi sırasında da tespit edilebilirler. Serviks boyunca uzanan saplı bir lezyon, bir servikal polip, uterus kavitesinden prolapsus myom veya servikal bir myom olabilir. Saplı leiomyomlar genellikle torsiyone, enfarktüs veya kanama eğilimleri nedeniyle çıkarılır. Rahatsız edici semptomlar (kitle yer değiştirmesi, kanama, dispanoni nedeniyle mesane veya bağırsak disfonksiyonu) varsa veya leiomyom serviksin yeterli değerlendirmesini engelliyorsa myomektomi endikedir. Büyük, intramural servikal miyomların çıkarılması, mesane, bağırsak veya üretere yakınlık nedeniyle zor olabilir. Fertilitatesini tamamlamışsa servikal kitle büyük ve semptomatikse histerektomi düşünülebilir.

Kondilomlar: Vulvar, perineal ve anogenital kondilomlar sıklıkla vajinal ve servikal lezyonlarla ilişkilidir. HPV enfeksiyonuna bağlı tek veya çoklu kondiloma aküminataları gros olarak görülebilir ve asemptomatik olabilir. Servikal

kondilomlar anogenital kondilomların aksine genellikle düzdür. % 3 ile 5 asetik asit solüsyonuyla silindiğinde beyazlaşırlar ve böylece çıplak gözle daha görünür hale gelirler. Sitoloji/kolposkopi skuamöz intraepitelyal neoplaziyi ortaya çıkarabilir.

Servikal Ülserler: Cinsel yolla bulaşan hastalıklarla ilgili genital ülserler tipik olarak dış genital organlarda görülür; ancak serviks de tutulabilir. Sifilitik şankır ilk olarak inokulasyon bölgesinde gelişir ve bu bölge serviks olabilir. Yumuşak şankır ve Herpetik şankıra nazaran ağrısızdır.

2.2.2. Serviksin Konjenital Anomalileri

Uterusun konjenital anomalileri sıklıkla asemptomatiktir, bundan dolayı hemen tanı alamazlar. Menarş dönemindeki ağrı ya da rutin kontrol sırasında saptanabilir. Normal reproduktif sonuçları olan fertil kadınların %2-4 ünde uterin anomali bulunmaktadır. Prevelans kötü obstetrik sonuçları olanlarda daha yüksektir. İnfertil kadınlar ise normal reproduktif sonuçları olan fertil kadınlar ile aynı prevelansa sahip; % 35 septum, %26 bikornus, %18 arcuat, %10 unicornus, % 8 didelfis ve % 3 agenezidir. Meyer-Rokitansky-Küater-Hauser (MRKH) sendromu kısmi uterus gelişimi (hemi uterus ya da uterin horn, serviks yokluğu veya uterus yokluğu) ile beraber konjenital vajina yokluğudur. Lateral füzyon defektleri, müllerian defektlerin en yaygın şeklidir. Etkilenen organlar simetrik-asimetrik ve obstrükte-nonobstrükte olabilirler. Müllerian kanallardan birinin oluşumunda, migrasyonunda, füzyonunda ya da septumun absorpsiyonunda yetersizlik nedeniyle oluşur. Septum en yaygın defektidir, rezorpsiyon defektine bağlı olarak kısmi ya da komplet olabilir. Septat uterus, iki endometrial kaviteye rağmen normal dış görünüme sahiptir. Arcuat uterus, hafif ve geniş bir fundal girinti içeren minimal septum görünümüdür. Unicornuat uterus, asimetrik lateral füzyon defekti ile olur. Bicornuat uterus, uterus fundusunun girintili (> 1cm) olmasıdır, vajina genellikle normaldir. Müllerian kanallarının yalnızca kısmi füzyonu nedeniyle oluşur. Uterus didelfis, iki müllerian kanalın füzyon defekti ile olur. Dolayısıyla reproduktif yapıların duplikasyonu söz konusudur. Genellikle duplikasyon uterus ve serviks ile sınırlıdır.

Vertikal füzyon defektleri ya müllerian kanalın kaudal ucunun defektif füzyonu ya da ürogenital sinüs veya vajjinal kanalizasyonu sorunları nedeni ile olur. Vajinal septum ya da servikal agenezi / disgenezi veya nonobstrükte olabilir Mesometanefrik kanal anomalileri sıklıkla müllerian kanalların anomalileri ile birlikte ortaya çıktığı için vajina, uterus ve üriner sistem anomalileri sık görülür (30-34).

Duplikasyon: Serviksin duplikasyonu iki farklı serviks veya iki kaynaşmış serviks ile sonuçlanabilir. Pelvik muayenede iki ayrı serviks mi yoksa septumlu tek serviks mi olduğunu ayırt etmek ve belirlemek zor olabilir. Servikal duplikasyon genellikle iki uterus ile birlikte meydana gelir, ancak iki uterin kavite ve iki serviks ile tek bir uterus yapısı ile ortaya çıkabilir. İki serviks durumunda kaynaşsa bile servikal yetmezlik riskinden dolayı iki servisin birleştirilmesi prosedürü uygulamadan önce çok düşünülmelidir. Serviksin nonobstrüktif duplikasyonu genellikle asemptomatiktir ve müdahale gerektirmez. Obstrüktif lezyonlar, hematometra veya pyometra oluşursa cerrahi müdahale gerektirir. Bu hastalarda pelvik ağrı, düzensiz ve uzamış vajinal kanama (septumda fenestrasyon varsa) veya tıkanmış kan ürünleri enfekte olursa ateş olabilir. Longitudinal bir vajinal septum veya obstrüktif bir hemivajina ile birlikte olan servikal duplikasyon vakalarında, septum çıkarılırken tek olan bir servikse giden kan akışını tehlikeye atmamak için büyük özen gösterilmelidir.

Servikal Agenezi / hipoplazi: Servikal agenezi ve hipoplazi nadirdir. Komplet agenezide hem serviks hem de üst vajina bulunmamalıdır; çünkü vajinanın proksimal kısmı embriyonik gelişim sırasında serviksin yokluğunda oluşmaz. Ama serviks hipoplazik bile olsa ve mevcutsa o zaman üst vajina gelişim gösterebilir. Servikal hipoplazi tipik olarak menarşta tanınır. Adölesanlarda primer amenore, siklik veya kronik abdominopelvik ağrı veya pelvik kitle (hematometra, hematosalpenks) olabilir. Ultrason ve manyetik rezonans ile görüntüleme anatomiye tanımlamada yardımcı olur. Hastalar servikal hipoplazi derecelerinde büyük farklılıklar gösterdiğinden, klinisyenler cerrahi prosedürü dikkatli bir şekilde seçmeli ve tanıdan emin olmalıdır (örneğin, yüksek transvers vajinal septum ile servikal agenezi arasında ayırım yapmalıdır).

Dietilstilbestrol kaynaklı değişiklikler: Sentetik bir nonsteroidal östrojen olan dietilstilbestrol'e intrauterin maruziyet, konjenital servikal anomalilere, vajinal ve servikal kanser riskinde artışa neden olur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 1940'tan 1971'e ve diğer bazı ülkelerde 1980'lerin başına kadar DES, gebelik kaybı ve komplikasyon riskini azaltacağı yanlış inancıyla gebelere verilmiştir. 1971'de DES'in kızlarda ve bu ilaca inutero maruz kalan kadınlarda nadir görülen bir vajinal tümör olan berrak hücreli karsinomaya neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca DES'in teratojenik ve servikal hipoplazi, servikal daralma, kapak şekilli serviks gibi birçok teratojenik etkisi vardır. DES ile ilişkili yapısal servikal anormallikler tedavi gerektirmez. Hamilelik sırasında servikal yetmezlik riski artabilir; bu kadınlar doğum öncesi yakın izlem gerektirir ve serklaj yerleştirmeye aday olabilirler.

2.3. Serviksin Premalign Lezyonları

Bethesda sistemi 1988' de tanımlanmış, 1991, 2001 ve 2015'te son şekli verilmiştir. Bu sistemde sitolojik (pap test) ve histolojik (biyopsi) bulgular için farklı terimler kullanılmaktadır. Serviks kanserinin sitolojik inceleme ile tanınabileceği düşüncesi ilk kez 1927' de Babes tarafından ileri sürülmüştür. Aynı yıllarda Papanicolaou serviks kanserli hastalarda vajinal sıvıda tümör hücrelerini fark etmiş ve bu inceleme yöntemini Pap smear olarak tanıtmış, sitolojik materyaldeki hücreleri, malignite kuşkusuna göre derecelendirmiştir. Daha sonra bu sınıflamanın histopatolojik karşılığı belirgin olmadığından ve özellikle preinvaziv lezyonların tanımlanmasında sorunlar yaşandığından 1950'lerde normal servikal epitel ile in situ karsinom arasında kalan epitel değişiklikleri, displazi olarak adlandırılmıştır. 1960' larda ise in situ karsinom ve displazinin aynı spektrum içinde yer aldığı, ağır displazi ve in situ karsinomun aynı histopatolojik bozukluğa karşılık geldiği kabul edilmiştir. CIN, kanser öncüsü kabul edilen ancak invaziv özelliği olmayan skuamöz epitelyal lezyonlara karşılık gelmektedir. İntraepitelyal lezyonun şiddeti bazal membran üzerinden yüzeye doğru etkilenen epitel oranına göre sınıflandırılır:1) CIN1, hafif derece displazi; anormal epitel skuamöz epitelin 1/3 alt kısmında (bazal membrana yakın) sınırlıdır. 2) CIN2, orta

derece displazi, 1/3 orta kısma uzanım gösterir.3) CIN3 ağır displazide, tüm katlarda lezyon gözlenir. Serviksin skuamöz epitelinde tanımlanan bu neoplastik süreç, kolumnar epitelde gösterilemediğinden kolumnar epitelle ilgili histolojik anormallikler AIS ya da adenokarsinoma olarak adlandırılır.

ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) 2012'de HPV'ye bağlı anogenital yolda gelişen skuamöz lezyonları tanımlamak için alt genital skuamöz terminoloji (LAST) başlığı altında değişiklikler önermiştir. Sitolojik bulgular "skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL)", histolojik değişiklikler ise "servikal intraepitelyal neoplazi (CIN)" terimi ile tanımlanır. CIN1, önceki terminolojik sistemde olduğu gibi SIL içinde yer almıştır. CIN2, p16 immün boyanmanın tabakalanmasına göre prekanseröz açıdan değerlendirilmiştir. CIN2 lezyonları zayıf tekrarlanabilirlik ve muhtemelen CIN1,3 olarak sınıflanabilecek mikst heterojen bir yapı oluşturdıklarından CIN2 lezyon spesmenleri p16 negatif ise LSIL, p16 pozitif ise HSIL olarak adlandırılmıştır. CIN3, HSIL olarak adlandırıldı. Kadınlarda alt genital sistemin premalign lezyonları sıklıkla multifokaldır. Embriyolojik olarak, ortak anogenital epiteliden kaynaklandıklarından, karsinojen etkene karşı pek çok alan aynı anda etkilenebilmektedir. Bu duruma tarla etkisi denilmektedir. CIN olanların % 10'unda senkron veya metakron olarak vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN),vajinal intraepitelyal neoplazi (VAİN) veya anal intraepitelyal neoplazi (AİN) gözlenmektedir (35,36).

Transformasyon zonu (TZ), distalde orijinal skuamokolumnar bileşke (SKB), proksimalde yeni SKB arasında kalan, metaplazik alanıdır. Yaşa göre ve farklı fizyopatolojik durumlara göre transformasyon zonu 3 şekilde karşımıza çıkar. Tip 1 TZ, tamamen ektoservikal ve görünüyor, küçük büyük olabilir. Tip 2 TZ, endoservikal komponenti var, tamamen görünüyor, ektoservikal komponent küçük büyük olabilir. Tip 3 TZ, endoservikal komponent var, tamamen görünmüyor, endoservikal komponent küçük büyük olabilir. TZ değişik derecelerde maturasyon gösterdiğinden onkojenik etkenlere daha duyarlıdır. Skuamöz metaplazinin en aktif olduğu dönem adölesan ve gebelik sürecidir. Bu nedenle erken yaşta başlayan cinsel ilişki ve beraberinde getirdiği riskler, erken yaşlarda gerçekleşen gebelikler serviks kanseri için risk faktörleridir.

Servikal intraepitelyal neoplazinin epidemiyolojisi: ABD’de serviks kanseri taraması yapılanlarda % 7 lik epitelyal anormallik saptanmakta ve yaklaşık bunların yarısında da CIN tespit edilmektedir, bunların da CIN1 için yıllık insidans % 4, CIN2-3 için % 5’ tir. Yüksek dereceli lezyonlar tipik olarak 25-35 yaş arası kadınlarda teşhis edilirken invaziv kanser daha yaygın olarak 40 yaşından sonra tanı almaktadır. CIN1’de invaziv servikal kansere dönüşüm % 1 iken, CIN2 ve 3’te daha yüksektir.

Patogenezi:

HPV: HPV ve servikal neoplazi arasındaki ilişki o kadar güçlüdür ki, diğer davranışsal, cinsel ve sosyoekonomik değişkenlerin çoğunun HPV enfeksiyonuna bağlı olduğu ve bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilmediği bulunmuştur. Yüksek dereceli CIN ve serviks kanseri gelişimi ile ilişkili iki ana faktör; yüksek riskli HPV'nin alt tipleri ile persiste enfeksiyon ve çevresel faktörleri (örneğin, sigara içimi) de içeren ve konağın immünolojik durumunun da rol oynadığı görülmektedir (37,38).

HPV 6 ve 11, düşük dereceli lezyonların %10'unu ve kondilomatöz genital siğillerin % 90'ını oluşturur. 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58 gibi yüksek riskli HPV tipleri, yüksek dereceli lezyonlar (CIN2,3) ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve invaziv kansere ilerleyebilir; ancak düşük dereceli lezyonlar ile ilgili de olabilirler. HPV 16 ve 18, CIN3 veya üstü lezyonları geliştirme riski en yüksek olanlardır, düşük dereceli lezyonların %25'ini, yüksek dereceli lezyonların % 50 ile 60'ını ve tüm serviks kanserlerinin %70'ini oluştururlar. İki yıllık kümülatif CIN 3 veya daha kötü gelişme riski, HPV 16 enfeksiyonu olan hastalarda diğer yüksek riskli HPV alt tiplere sahip olanlardan daha yüksektir (% 8 ile 10'a karşı % 30 ile 40). HPV 18'in orantısız olarak yüksek kanser riskine sahip olduğu da gösterilmiştir (39,40).

Bir prospektif popülasyon temelli kohort çalışmasında, 12 aydan uzun süredir devam eden yüksek oranda onkogenik HPV enfeksiyonu olan hastaların % 21'inde 30 aylık takipte CIN 2 veya daha üstü lezyon gelişmiştir. Ancak CIN gelişen hastalarda bile lezyon yaygın olarak temizlenmiştir. CIN 2'li 13-24 yaş arası hastaların bir analizinde, % 38'inde 1 yıl içinde, % 63'ünde 2. yılda ve % 68'inde 3. yılda gerileme saptanmıştır. Yaşı büyük olanlarda yüksek riskli HPV

enfeksiyonlarının %50'si 55 yaşından büyük hastalarda devam ederken, 25 yaşın altındaki hastalarda % 20'lik bir kalıcılık oranı vardır, HPV enfeksiyonu ne kadar uzun süre sebat ederse kalıcılığı o oranda artar (ASCUS-LSIL Triyaj Çalışmasında (ALTS), en az 18 ay boyunca gözlenen enfeksiyonların % 65'i altı ay daha devam ederken, yeni gözlenen HPV enfeksiyonlarının %37'si altı ay boyunca devam etmiş), yüksek onkojenik HPV alt tiplerinde HPV enfeksiyonu kalıcılığı daha yüksektir (3,41-43).

Cinsel bulaşma: HPV cinsel temas yoluyla bulaşır. Risk, yaşam boyu seks partneri sayısı ile ilişkilidir, ancak tek partneri olanlarda bile nispeten yüksektir (% 4 -20). Cinsel olarak aktif hastaların en az %75-80'i 50 yaşına kadar bir genital HPV enfeksiyonu geçirebilirler (44).

Servikal transformasyon bölgesi: HPV'nin onkojenik alt tipleri ile enfeksiyonun aracılık ettiği karsinogenez bölgesidir. Karsinojenik HPV ile ilişkili CIN ve serviks kanserinin birincil bölgesinin tüm transformasyon bölgesi olmadığını, skuamokolumnar bileşkedeki küçük bir küboidal hücre grubu olduğunu düşündürmektedir. Bu hücre grubu, skuamöz ve glandüler yüksek dereceli CIN ve karsinomlarda bulunana benzer bir gen ekspresyon profiline sahiptir (45).

Moleküler mekanizma: Virüs insan genomuna entegre olduğunda yüksek dereceli lezyonlar ve kanser gelişebilir. Bu süreç akut enfeksiyondan yıllar sonra ortaya çıkar. Enfeksiyonu takip eden erken evrelerde önemli bir faktör, konağın bağışıklık sistemi tarafından belirlenen onkojenik HPV tiplerine duyarlılığıdır. Konak genomuna viral entegrasyon, E1 ve E2 açık okuma çerçevelerinin bozulmasına neden olur ve bu onkoproteinlerin aşırı ekspresyonu ile sonuçlanan E6 ve E7'nin transkripsiyonel regülasyonunun kaybıyla da sonuçlanır. HPV E6 proteini, p53'e bağlanır ve p53'ün hücresel bozulmasını indükler. E7, transkripsiyon faktörü E2F'nin ayrışmasına ve hücre döngüsü ilerlemesinin desteklenmesine yol açan retinoblastoma proteini (Rb) ile etkileşime girer. Bu iki ana tümör baskılayıcı genin, p53 ve Rb'nin devre dışı bırakılmasının, HPV tarafından indüklenen konak hücre transformasyonu ve enfekte olmuş hücre hatlarının ölümsüzleştirilmesi için merkez olduğu düşünülmektedir. Hücre dışı E7'nin varlığı ayrıca servikal endotel hücrelerini aktive ederek, kanserlerin %

80'inden fazlasında CIN 2,3'ün belirgin maligniteye ilerlemesi ile ilişkili iki sitokin olan interlökin 6 ve 8'in aşırı üretimine neden olur (46,47).

Patogeneizde Kofaktörler:

İmmümsüpresyon: HIV'li hastalarda CIN insidansı artar. Artan CIN riski, HPV enfeksiyonu prevalansının daha yüksek olmasıyla ilişkili görünmektedir (HIV enfeksiyonu olmayan hastalarda % 27'ye karşı % 64). Hem HPV enfeksiyonu hem de CIN riski, artan immünosupresyon dereceleriyle artar (düşük CD4 sayıları ve daha yüksek HIV RNA yükü ile ölçüldüğü gibi). HIV'li hastaların, HIV enfeksiyonu olmayan hastalara göre (% 79'a karşı % 48) altı yıllık bir süre boyunca tekrar tekrar HPV pozitif olma olasılığı daha yüksektir. CD4 sayıları 200/microL'den daha az olanlarda da tekrar tekrar HPV pozitif olma olasılığının daha yüksek olduğu bilinmektedir.

İmmünosupresif tedavi: Uzun süreli immünosupresif tedavi gerektiren kronik rahatsızlıkları olan hastalarda CIN geliştirme riski artmaktadır. Bu ilişki, transplant alıcılarında ve sistemik lupus eritematozuslu hastalarda tanımlanmıştır (48-50).

Sigara içimi: Sigara içimi ve HPV enfeksiyonunun CIN ve serviks kanseri gelişimi üzerinde sinerjik etkileri vardır. HPV negatif sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığı bir çalışmada; yalnızca sigara içimi, tek başına HPV enfeksiyonu ve hem sigara içimi hem de HPV enfeksiyonu ile CIN 2,3 riskinin sırasıyla yaklaşık 2 kat, 15 kat ve 66 kat arttığı bildirilmiştir. Sigaraya kümülatif maruziyetin CIN riski ile güçlü bir ilişkisi vardır. HPV pozitif hastalarla ilgili bir başka çalışmada; sigara içenlerde serviks kanseri riski, içmeyenlere göre 2 ile 4 kat arasındaydı. Nikotin, kotinin ve nikotin türevli nitrozamin keton (NNK; yani 4-[metilnitrosamino]-1-[3-piridil]-1-butanon) gibi sigara dumanının parçalanma ürünleri servikal mukusta konsantredir ve burada servikal epitelde hücreler anormallikleri indükleyebilir ve lokal bağışıklığı azaltabilir. Bozulmuş konak bağışıklığı daha sonra onkojenik virüsün kalıcılığına izin verebilir (51,52).

Herpes simpleks virüsü ve klamidy: Klamidy, herpes simpleks virüsü veya diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, nedensel bir faktörün kendisinden

ziyade HPV'ye maruz kalmanın bir belirtici olabilir. Alternatif olarak, bu enfeksiyonlar konak bağışıklığını modüle edebilir ve böylece onkojenik HPV'nin kalıcılığını kolaylaştırabilirler (53,54).

Oral kontraseptifler: Uzun süreli oral kontraseptif (OKS) kullanımı, HPV pozitif hastalarda servikal karsinom riskini artıran bir kofaktör olarak gösterilmiştir. OKS kullanımı nedensel bir faktörden ziyade HPV'ye maruz kalmanın bir belirtici olabilir. OKS'lerin kesilmesinden sonra serviks kanseri riski azalır ve 10 yıl içinde kullanmayanlarda başlangıç riskine geri döner (51,55).

Diğer: Çoğunlukla genetik, ailevi, diyet ve endojen hormonal faktörlerin CIN veya serviks kanseri gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Skuamöz hücreli serviks kanserinin patogenezeine ilişkin bazı çalışmalarda ailesel faktörler dahil edilmiş olsa da ortak çevresel maruziyetlere bağlı ailesel agregasyon göz ardı edilememiştir. Birkaç çalışma, belirli insan lökosit antijeni (HLA) tiplerinin HPV edinme riskini etkileyebileceğini ve bu nedenle bazı hastaları genetik bir faktöre dayalı olarak HPV enfeksiyonuna daha duyarlı hale gelebileceğini bildirmiştir. Diyetle ilgili veriler çok belirgin olmamakla birlikte A, C, E, beta karoten ve folik asit gibi vitamin defektlerinin, hücrel immüniteyi zayıflatarak viral enfeksiyonunun persistensini ve servikal karsinogenezi arttırdığı düşünülmektedir. Erken yaşta evlilik, yüksek parite, gebeliklere bağlı immünsüpresyonun, servikal epitelde hormonal etkiler sonucu ve vajinal doğumlara bağlı fiziksel travmanın servikal karsinogeneze rolü olabileceği düşünülmektedir. Yüksek paritenin HPV pozitif hastalarda serviks skuamöz karsinomu riskini arttırdığı bulunmuştur. CIN'de esrar içiciliğinin rolüne ilişkin çok az veri vardır. CIN'nın önlenmesine yönelik birincil yaklaşım, onkojenik HPV enfeksiyonuna karşı aşılama. HPV cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon olmasına rağmen, prezervatifler sadece kısmen koruyucudur. Sekonder önleme amacıyla CIN'li hastalar için, malign hastalığa ilerlemeyi önlemek için uygun izleme ve tedavi kullanılır (56,57).

2.4. Serviks Kanseri Tarama: Smear, HPV testi

Serviks kanseri insidansı ve mortalite oranları, 20. yüzyılın ortalarında Pap testinin başlamasından bu yana azalmış ve düşmeye devam etmektedir.

Araştırmalara göre yüksek riskli HPV hemen hemen tüm servikal kanser vakalarının gelişimi için gerekli ama yeterli bir koşul değildir. Bu nedenle serviks kanseri önleme stratejileri HPV bulaşmasını önleme ve HPV ile enfekte olan ve dolayısıyla serviks kanseri geliştirme riski yüksek olanların tespit edilmesine bağlıdır (58-60).

Bin dokuz yüz kırklı yıllarda ortaya çıkan ve 1960' lardan bu yana jinekolojik muayenenin standardı olan yıllık servikal sitoloji taraması kadın taramasının önemli bir parçasıdır. Serviks kanseri taraması preinvaziv lezyonları saptar, böylece invazif hale gelmeden önce tedaviyi mümkün kılar; taramayla aynı zamanda invaziv hastalık da tespit edilebilir. Tarama servikal sitoloji veya HPV testi veya iki testin bir kombinasyonu kullanılarak yapılabilir (61).

Servikal sitoloji için iki yöntem vardır: konvansiyonel pap smear ve sıvı bazlı ince tabaka preparasyonu. Her iki yöntem de kabul edilebilir ve yüksek dereceli CIN' in saptanması için hemen hemen eşdeğer duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Her iki yöntem için hücreler neoplazi için en yüksek risk altındaki transformasyon bölgesini değerlendirmek için serviksin (ektoserviks) ve servikal kanalın (endoserviks) dış yüzeyinden alınır (62, 63).

Likit bazlı tekniğin daha kolay yorumlanması, kan ve debrislerin filtrelenmesi ve daha az yetersiz sonuç dahil olmak üzere teorik avantajlarına rağmen yapılan 8 çalışmanın meta analizi ve randomize bir çalışma CIN' in tespiti için duyarlılık veya özgüllük açısından konvansiyonel servikal sitoloji tarama tekniği ile dikkate değer bir farklılık göstermemiştir (64).

Konvansiyonel sitoloji üzerinde lubrikanların etkisini değerlendiren dört randomize kontrollü çalışma, servikal sitoloji test sonuçlarının kalitesi üzerinde hiçbir etki göstermemiştir. 4068 likit bazlı Pap test örnekleme içeren retrospektif bir derlemede numelerin % 0.4' ünde sonuçların yanlış

yorumlanmasına neden olan belirsiz bir materyal izlenmiş ve bu vakaların yaklaşık yarısı lubrikan madde kullanımıyla ilişkilidir (65, 66).

Tarihsel olarak, moleküler HPV refleks testi ASC-US olanlarda kolposkopi ihtiyacını değerlendirmek için yapılmıştır. 2012’ de yayınlanan ortak öneriler, 30-65 yaş arası kadınlarda rutin sitoloji ile birlikte HPV testini önermektedir. Hem yüksek riskli HPV DNA hem de sitolojisi negatif olanlar, negatif sitolojisi olana göre takip eden 4-6 yılda CIN2 veya CIN3 olma riski daha düşüktür. Ayrıca ko-testler nadir adenokarsinomlarının saptanmasında tek başına sitoloji testinden daha sensitiftir. Tek başına veya sitoloji ile birlikte HPV testi, CIN2 ve CIN3’ ü saptamada tek başına sitolojiden daha hassastır (64, 67).

Gelişmiş hemen her ülkenin kendi servikal kanser tarama parogramı vardır. Ülkeler arasında tarama için önerilen testlerle taramaya başlama yaşı ve tarama aralıklarında farklılıklar olsa da çoğunda 18-29 yaş arasında tarama başlangıcını ve 60-70 yaş arasında sonlanmasını önermektedir. Gelişmiş ülkeler genellikle 3-5 yıllık bir tarama aralığı önermektedir (68).

Serviks kanseri taramasına HIV ile enfekte ve diğer sebeplerle bağışıklık sistemi zayıflamış olan kadınlar dışında cinsel hayat başlangıç yaşı ve diğer risk faktörü ile ilişkili davranışlar gözetilmeksizin 21 yaşında başlanmalıdır.

Adölesanlarda servikal kanser çok nadir olsa da neoplazi nadir değildir. 12-18 yaş arasında 10090 Pap smearı inceleyen bir çalışmada 422 (%5.7) LSIL ve 55 (% 0.7) HSIL bildirilmiştir. Taramaya erken başlama maliyet, morbidite, anksiyeteyi arttırabilir. Çalışmalar daha önce neoplazi nedeniyle eksizyonel prosedürlerle tedavi edilenlerde erken doğum oranlarında anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir. 21 yaşından küçüklerde serviks kanserinin önlenmesi için önemli stratejiler arasında HPV aşısı ve danışmanlık bulunmaktadır. ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) önerisi 21-29 yaşlarındaki kadınların her 3 yılda bir tek başına servikal sitoloji ile taranmasıdır. 30 yaşından genç kadınlarda ko-test yapılmamalıdır. 30-65 yaşları arasındaki kadınlar için her 5 yılda bir ko-test ile sitoloji ve HPV taraması önerilmektedir; ama 3 yılda bir sitoloji ile tarama da kabul edilebilir (69).

ACS, ASCCP, ASCP ve USPSF 2011 ortak rehberliğinde yüksek riskli HPV enfeksiyonunun yüksek insidansı ve serviks kanserinin düşük insidansı nedeniyle 30 yaşından küçüklerde ko-test önerilmemiştir. 30 yaşından küçüklerde ko-testin artan duyarlılık ve azalmış özgünlüğü nedeniyle ko-test ile takip, kanser insidansında önemli bir azalma olmadan, tek başına sitoloji ile taramasında yapılan daha fazla testle sonuçlanacaktır. Negatif servikal sitoloji tarama sonuçları ve negatif yüksek riskli HPV testi sonucu olan 30 yaş ve üzeri olanlarda sonraki 4-6 yıllık dönemde CIN2 veya 3 geliştirme riski oldukça düşüktür. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı'nın Ulusal Servikal Kanser Tarama Programına göre 30-65 yaşlarında Pap smear ve HPV DNA olmak üzere 2 örnek alınmalı, önce HPV' ye bakılmalı ve negatif ise 5 yıl sonra testin tekrarı (bunların smear sonucuna bakılmıyor), pozitif ise tiplendirme yapılması için smearın çift kör olarak değerlendirilmesi şeklindedir (70, 71).

21-29 yaş arasında 2 yıllık ve 3 yıllık test aralıklarının kanser riskinde benzer azalmalarla ilişkili olduğu için 3 yılda bir tarama yapılmalıdır. Daha önceki taramaları negatif olan (3 kere ardışık negatif sitoloji sonucu olan ya da son 10 yılda ardışık 2 tane negatif ko-test sonucu olan) ya da CIN 2 ve daha yüksek dereceli lezyonu olmayan kadınlar 65 yaşından sonra tarama programından çıkarılmalıdır. Taramanın 65 yaşından sonra sonlandırılması konusunda tüm (ACS/ASCCP/ASCP) rehberleri hemfikirdir. CIN 2, CIN3 ya da AIS öyküsü olanlarda tarama süresini 65 yaşından sonrasına uzatsa da tarama spontan regresyon ya da uygun yönetimden sonra 20 yıl devam etmelidir. 65 yaş üzeri yeterince taranmamışlarda serviks kanserine yakalanabilir. 1000 kadında sitoloji ile 3 yılda bir yapılan taramanın 90 yaşına kadar uzatılmasının 1,6 kanser vakasını azaltacağı ve kansere bağlı 0.5 ölümü önleyeceği gösterilmiştir. Bu rakamlar ve artan maliyetler göz önüne alındığında taramanın devam etmesi önerilmemektedir. Bu yaş grubundaki epitelyal atrofi de yanlış pozitif sonuç oranlarını arttırmaktadır (72).

Total histerektomi yapılan serviks kanseri veya CIN öyküsü olmayanların servikal kanser ve vajinal kanser taramasına gerek yoktur. Çalışmalar benign hastalık nedeniyle histerektomi olanlarda ve takip eden vajinal karsinom arasında herhangi bir ilişki olmadığını göstermiştir. Subtotal histerektomi olanlar uterus ve serviksi olanlar ile aynı kanser riskini taşır ve tarama önerileri de aynıdır. Total

histerektomiden önce veya histerektomi süresince CIN 2,3 tanısı konulanlar vajinal kanser taraması için vajinal sitoloji önerilir. ACOG bu kadınların CIN 2,3 tedavisinden sonra en az 20 yıl taranmasını önermektedir. Total histerektomili HIV li kadınlar yıllık vajinal sitoloji taranması önerilir. DES 'e maruz kalanlar daha sık vajinal ve servikal taramaya tabi tutulmalıdır. Gebelik sırasında DES alan kadınlar serviks kanseri açısından genel popülasyonda olduğu gibi taranmalıdır. Bunlarda meme kanseri riski artarken servikal, vajinal, diğer kanserler için risk artışı yoktur (73).

ASC-US sitoloji sonucu triajı için HPV testi çok etkilidir. Negatif HPV sonucuyla prekanseröz lezyon riski çok düşüktür. HPV negatif ve sitoloji sonucu ASC-US olanlar düşük CIN 3 riskine sahiptir; ama negatif ko-test sonucu olanlardan riskleri biraz daha yüksektir. Bu kadınlara 3 yılda bir ko-test önerilir. Kaiser Permanente Northern California kohort sonuçlarına göre 30-64 yaşta ASC-US sitoloji sonucu ve HPV negatif olanlarda 5 yılda CIN 3+ lezyon riski negatif sitoloji sonucu olan kadınlardan anlamlı olarak yüksektir. Bununla paralel olarak ASCCP 2012 rehberine göre 30-65 yaş kadınları 5 yıl yerine 3 yılda bir kotest ile tarama önermektedir (74).

30 yaş üzeri kadınlarda kotestlerin yaklaşık %3,7 sinde sitoloji negatif, HPV pozitif olgularda 5 yıllık CIN 3 ve üzeri lezyon ile kanser insidansı yüksek değildir, bu nedenle kolposkopi için iyi bir seçenek değildir. Bu gruba: a) 1 yıl sonra tekrar ko-test yapılması ve sonucu sitolojinin ASC-US veya daha ileri derecede lezyon ya da HPV halen pozitif ise kolposkopiye yönlendirilmeli, negatif ise 3 yıl sonra ko-test yapılması önerilir. b) HPV 16 ve 18 için genotipleme yapılması, genotip sonucu pozitif olanlar kolposkopiye yönlendirilmeli, negatif olanlar ise 1 yıl sonra ko-test yapılmalıdır.

HPV test pozitif kadınların yaklaşık %60' ının 1 yıl içinde spontan temizlendiği farklı kohort çalışmalarında gösterilmiştir. Tekrarlayan testlerdeki anormal ko-test sonuçlarının bazaldeki testlerden daha yüksek risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. 1 yıl sonraki ko-test ile takip ile geçici enfeksiyonların çoğu temizlenir ve karsinojenik riski yoktur. Ve bu süre çok prekanseröz lezyon riski

olan daha küçük bir grubun kolposkopiye yönlendirilmesini sağlar. Tekrarlayan normal ko-test sonucu takibin 3 yıla çıkarılması bu temele dayanmaktadır (73).

ASCCP 2019 A Göre Anormal Serviks Kanseri Tarama Sonuçlarının ve Prekanseröz Lezyonların Riske Göre Yönetimi:

Kolposkopi/ tedavi/ gözlem kararı hastanın o andaki CIN3+ olma riskine (anlık risk) göre verilirken, kontrol aralığının süresi ise 5 yılda CIN3+ olma riskine (5 yıllık risk) göre belirlenmiştir.

25 yaş ve üstü gebe olmayan hastalar için, CIN3+ riski %60 ve üzerinde ise hızlandırılmış tedavi (kolposkopik biyopsi alınmadan yapılan tedavi) tercih edilirken; risk %25-60 arası ise kabul edilebilir bir seçenektir. 25 yaş ve üstü gebe olmayanda, HSIL ve HPV 16(+) veya nadir ya da hiç tarama yaptırmayan biri ise HPV tipinden bağımsız pozitif ve HSIL ise hızlandırılmış tedavi tercih edilir.

Histolojik HSIL (CIN2 ve CIN3) için ablasyon yerine eksizyonel tedavi tercih edilir. AIS için eksizyon önerilmektedir. HPV 16/18(+) enfeksiyonu, CIN3 ve okült kanser için en yüksek riske sahiptir. Histolojik HSIL, CIN2, CIN3 ya da AIS tedavisinden sonra, en az 25 yıl boyunca, 3 yıl arayla HPV / kotest yapılarak takip önerilir. 25 yıl sonra hastanın sağlık durumu iyi ve yaşam beklentisi olduğu sürece 3 yıllık takibe devam etmek kabul edilebilir. Sadece sitoloji ile takip, HPV / kotest yapılmadığı durumlarda kabul edilebilir. Sitoloji, prekanseröz lezyonları saptamada HPV testine göre daha az duyarlıdır, bundan dolayı daha sık aralıklarla yapılması önerilir. HPV / kotestin yıllık önerildiği durumlarda sitolojinin 6 ay ara ile; HPV / kotestin 3 yıl aralarla önerildiği durumlarda ise, sitolojinin yıllık yapılması önerilir.

Atipik glandüler hücreler (AGC) ve AIS durumunda, atipik endometrial hücreler belirtilmemiş ise, HPV test sonucundan bağımsız olarak hastaya kolposkopi önerilmektedir. Gebelik yoksa kolposkopi esnasında endoservikal örnekleme yapılması da önerilmektedir. 35 yaş ve üstü gebe olmayan tüm AGC ve AIS hastalarında, kolposkopi ve endoservikal örnekleme ile birlikte endometrial örnekleme önerilmektedir. 35 yaş altı olup endometrial neoplazi için artmış risk faktörü (örn, anormal uterin kanama, kronik anovulasyon durumu veya obezite)

olanlar için de endometrial örnekleme önerilmektedir. Sitoloji sonucu AGC veya atipik endoservikal hücreler, aksi belirtilmemiş, olan hastalarda histolojik HSIL (CIN2+) veya AIS / kanser tanımlanmazsa, 1. ve 2. yılda kotest yapılması önerilmektedir. Eğer 2 kotest de negatif gelirse, 3 yıl sonra kotest önerilir. Herhangi bir test anormal ise kolposkopi önerilir. Atipik glandüler veya endoservikal hücreler "neoplazi lehine" veya endoservikal AIS sitolojisine sahip hastalar için, eğer kolposkopik değerlendirme ile invaziv hastalık tespit edilmezse, tanısal eksizyonel işlem önerilir. Cerrahi sınırlar yorumlanabilecek şekilde intakt bir doku çıkarılmalıdır. Endoservikal örneklemenin, eksizyon yapılan alanın üzerinden alınması tercih edilir.

Sitolojide benign endometriyal, endometriyal stromal hücre veya histiyosit izlenen asemptomatik premenopozal hastalar için ek bir değerlendirme önerilmez. Postmenopozal hastalar için benign endometriyal hücre varlığında endometriyal değerlendirme önerilmektedir. Histerektomi sonrası izlenen benign glandüler hücreler için ek bir değerlendirme önerilmez.

HPV sonucundan bağımsız atipik skuamöz hücreler yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (ASC-H) için kolposkopi önerilmektedir. HPV 18 ve 16 pozitifliğinde sitoloji negatif intraepitelyal lezyon (NILM) olsa bile kolposkopi önerilmektedir. 2 ardışık yetersiz tarama testinden sonra kolposkopi yapılmalıdır.

Histolojik HSIL tedavisi için eksizyonel tedavi tercih edilir, ablasyon ise kabul edilebilir bir seçenektir. Tek başına histolojik HSIL (CIN2, CIN3 veya belirtilmemiş) primer tedavisi için histerektomi kabul edilemez Ablatif tedavi, özellikle kriyoterapi, şu durumlarda kabul edilemez: DSÖ tarafından tanımlandığı şekilde (a) lezyon kanala uzanıyorsa ve (b) lezyon ektoserviksin yüzey alanının %75'inden fazlasını kaplıyorsa veya kullanılan kriyo başlığının ötesine uzanıyorsa. Kriyoterapinin önerilmediği ek durumlar şöyledir: (a) skuamokolumnar bileşke veya lezyonun üst sınırı tam olarak izlenememiş ise; (b) endoservikal kanal örneği CIN 2+ veya derecelendirilemeyen CIN olarak teşhis edilmiş ise; (c) CIN2 + tedavi öyküsünden sonra ise; (d) histolojik tanıyı doğrulamak için serviksten yetersiz biyopsiler alınmış ise; (e) kanserden şüpheleniliyorsa.

25 yaş altında ASC-H ve HSIL sitolojisi olanlar için kolposkopi önerilir. Histolojik doğrulama olmaksızın hemen tedavi önerilmemektedir. 25 yaş altında ASC-H ve HSIL sitoloji sonrası CIN2'den düşük histoloji de daha önce ASC-H veya HSIL sitolojisi olan ve skuamokolumnar bileşke ve tüm lezyonların üst sınırının izlendiği kolposkopi sonucunun CIN 1 veya daha az, endoservikal örnekleme CIN2'den az gelen ve histoloji/sitolojinin gözden geçirilmesiyle tanının değişmediği, 25 yaşından küçük hastalar için gözlem önerilir, tanısal eksizyonel prosedür önerilmez. HSIL sitolojisi olanlara 1. ve 2. yılda kolposkopi ve sitoloji ile gözlem yapılması önerilir. ASC-H sitolojisine sahip olanlar içinde 1. ve 2. yılda sitoloji önerilir; ASCUS veya üstü sonuç gelirse kolposkopi önerilir. Histolojik HSIL olmaksızın yüksek dereceli bir sitolojik anormallik (HSIL, ASC-H) 2 yıl devam ederse, tanısal eksizyonel prosedür önerilir (hasta gebe değilse). Skuamokolumnar bileşke veya tüm lezyonların üst sınırı tam olarak görüntülenemediğinde tanısal eksizyonel prosedür önerilir. 25 yaş altında histolojik HSIL (CIN3) ise tedavi önerilir, gözlem kabul edilemez, histolojik HSIL (CIN2) ise gözlem tercih edilir, tedavi de kabul edilebilir bir seçenektir. CIN 2 veya 3 şeklinde verifiye edilmemiş histolojik HSIL için ise, gözlem ya da tedavi kabul edilebilir. Gözlem 6 ay arayla kolposkopi ve sitolojiyi kapsamaktadır. Histolojik HSIL takibi sırasında, tüm sitoloji sonuçları ASC-H'den azsa ve histoloji sonuçları 6. ve 12. ayda CIN 2'den az ise, sonraki kontrol ikinci değerlendirmeden 1 yıl sonra yapılmalıdır. CIN 2 veya tanımlanmamış histolojik HSIL, 2 yıl boyunca devam ederse tedavi önerilir. Skuamokolumnar bileşke veya lezyon tam olarak izlenemediğinde eksizyonel tedavi önerilir.

HIV(+) olanlarda tarama, ilk cinsel ilişkiye girdikten sonraki 1 yıl içinde başlamalı ve hastanın yaşamı boyunca devam etmelidir: 3 yıl boyunca yılda bir, sonra 30 yaşına kadar her 3 yılda bir sadece sitoloji ile ve 30 yaşından sonra 3 yılda bir tek başına sitoloji / kotest ile devam edilmelidir.

Herhangi bir yaşta immunsuprese hastalarda, HPV(+) ASCUS veya daha yüksek sitoloji sonuçlarının tümü için kolposkopiye sevk edilmesi önerilir. ASCUS sonucunda HPV testi yapılmaz ise, sitolojinin 6-12. ayda tekrarlanması ve sonuç ASCUS veya üstü gelirse kolposkopi yapılması önerilir. LSIL veya daha kötü tüm

sitoloji sonuçları için (ASC-H, AGC, AIS ve HSIL dahil), HPV test sonucuna bakılmaksızın kolposkopiye sevk edilmesi önerilir.

Histolojik HSIL (CIN 2 veya CIN 3) veya AIS tedavisinden sonra uzun dönem takip, hastanın tedavi için veya takip sırasında herhangi bir nedenle histerektomi olduğu fark etmeksizin, 25 yıl boyunca 3 yıl aralarla HPV bazlı test ile yapılır. Histerektomi olmuş, ancak önceki 25 yıl içinde daha önce CIN 2+ tanısı olmayan veya 25 yıllık takip süresini tamamlamış hastalar için tarama genellikle önerilmez. Ancak bir şekilde tarama yapılmış ve sonuç anormal gelmişse kılavuza göre yönetilmelidir. Histolojik HSIL için histerektomi tedavisinden sonra HPV bazlı testin hassasiyeti tek başına sitolojiden üstün görünmektedir. Benign hastalık için histerektomi yapılmış ve sitoloji ve / veya HPV testi ile taranan hastalardan ASCUS HPV(+) ve LSIL sitolojisi olanlara 12 ay sonra kontrol önerilmeli, sadece yüksek dereceli sitolojisi olanlar (HSIL, ASC-H, AGC) hemen vajinal kolposkopiye yönlendirilmelidir.

HPV aşısı yapılanlar, aşılanmamış ile aynı kurallara göre taranmalıdır. HIV ile enfekte kadınlar, immün yetmezliği olanlar, uterin dietilstilbestrol uygulananlar, daha önce CIN 2, CIN 3 veya kanser tedavisi görenler ortalama riskli kadınlar için tasarlanan rutin tarama kılavuzlarında tavsiye edilenlere göre daha sık serviks kanser taraması gerektirebilir.

2.5. Kolposkopi-Kolposkopik Değerlendirme

Kolposkopi ile serviks, vajina, vulva ve anüsün incelenmesi mümkündür. Kolposkopi esnasında epitelde meydana gelen yüzey düzensizlikleri, renk değişimleri ve vaskülarizasyon anormallikleri tespit edilerek malign ve premalign lezyonların tespiti amaçlanır. Kolposkopinin en sık endikasyonu, serviks kanseri tarama testlerinde saptanan anomalilerin ileri incelenmesidir. Ayrıca, serviste rutin muayenede anormal bir lezyon saptanması halinde detaylı görüntüleme ve biyopsi için de kolposkopiden faydalanılmaktadır. Kolposkopi için kesin kontraendikasyon yoktur.

Kolposkopi incelemesi esnasında ilk önce serviks ve vajinal forniksler parlak beyaz ışık altında değerlendirilir. Servikste olabilecek ülserasyon, erozyon,

irregüler yüzey, lökoplaki, pigmentasyon alanları ile egzofitik lezyonlar değerlendirilmelidir. Kolposkopik incelemede özellikle transformasyon zonu dikkatlice incelenmelidir. Beyaz ışık ile değerlendirmeyi takiben yeşil filtre kullanılarak serviksin damar yapıları değerlendirilir. Yeşil filtre altında kırmızı damar yapıları daha koyu renkte görünür ve epitelden daha net ayırt edilebilir. Anormal damarlanma, mozaikizm, kaba veya ince punktuasyon alanları değerlendirilir. İlk değerlendirmeyi takiben servikse % 3 lük asetik asit solüsyonu uygulanır, 30-60 saniyelik süreçte hücrelerde dehidratasyona neden olup yoğun veya büyük nükleuslu (metaplastik, displastik, HPV etkisindeki) hücreler matlaşmaktadır. Bu hücrelerin olduğu alanlar kolposkopun ışığı bazal tabakaya ulaşamaz ve beyaz görünür. Bu görünüme asetobeyaz epitel denir. Asetobeyaz alanların oluşması ile pembe zeminde zor fark edilen damar yapıları daha iyi görünür hale gelir. Bu sayede mozaik epitel ve anormal damarlanma alanları daha net fark edilebilir. Asetik asit uygulanması ile net bir lezyon görülüyorsa veya görünen lezyonlarının sınırlarının daha net olarak belirlenebilmesi için servikse Lugol iyot (Schiller) solüsyonu uygulanabilir. Normal ektoservikal epitel glikojen içeriği nedeniyle iyodu absorbe eder ve kahverengi görünür. Glikojen içermeyen kolumnar epitel, yüksek veya düşük dereceli displastik epitel ise iyot absorbe etmediğinden açık sarı renkte gözlenir. Yeşil veya mavi filtre kullanılması durumunda damar yapıları zemine göre daha koyu olarak görülebilmektedir. Bu sayede anormal damarlanma durumları tespit edilebilir. Serviksin incelenmesini takiben vajina üst 1/3 ü incelenmelidir. Özellikle genç kadınlarda transformasyon zonu vajinaya uzanım gösterebilmektedir. 2011 Uluslararası Servikal Patoloji ve Kolposkopi Federasyonu (IFCPC) anormal servikal kolposkopi bulgularının raporlanması için terminoloji sınıflandırması önermiştir. Kolposkopide düşük dereceli lezyon düşündüren bulgular; yavaşça beliren ve hafif şiddette asetobeyaz epitel, düzensiz sınırlı, coğrafi kenarlar, ince mozaik patern ve ince punktuasyondur. Kolposkopide yüksek dereceli lezyon düşündüren bulgular: hızlı beliren dens asetobeyaz epitel, kabarık ve keskin sınırlar, kaba mozaik patern, iç sınır (inner border) ve sırt (ridge) belirtisi; invaziv kanser bulgular; atipik damarlanma, kolay kanayan frajil damarlar, düzensiz yüzey, ekzofitik lezyon,

nekroz, ülserasyon, gros tümör görünümü; nonspesifik bulgular; lökoplaki (hiperkeratoz), erozyondur.

2.6. SERVİKSİN MALİGN HASTALIKLARI

Serviks kanseri, DSÖ verilerine göre kadınlarda dünya genelinde meme, kolorektal, akciğer kanserinden sonra 4. sıklıkta görülmektedir. DSÖ verilerine göre serviks kanseri vakalarının %84,3 ü az gelişmiş, etkin tarama ve önleme programı olmayan ülkelerde görülmekte ve ölüm hızı gelişmiş ülkelere oranla 6,5 kat daha yüksektir. Az gelişmiş ülkelerde, tüm kanser türleri arasında insidansı 15,6/100000 ve mortalitesi 2.en sık 8,1 /100000 kanser türüdür. Gelişmiş ülkelere insidansı 11.sırada 13/100000, mortalitesi 9.sırada 5,6 /10000'dır.

Serviks kanseri, HPV' nin persistan enfeksiyonuna bağlı gelişen CIN' nin yıllar içinde ilerlemesi ile oluşur. Bu nedenle birincil ve ikincil koruma yöntemleri ile oluşması engellenebilen bir halk sağlığı sorunudur. Birincil korunma (aşılama, bariyer ile korunma yöntemleri, cinsel yaşam) ile HPV bulaşması önlenir, ikincil korunma (HPV, sitoloji ve kolposkopi) yöntemleri ile de CIN tanısı konulabilir ve uygun tedavi ile invaziv hastalık gelişmesi engellenebilir.

Serviks kanseri, en yaygını skuamöz hücreli (%70) olan birkaç histolojik türü kapsar. Adenokarsinom ve varyantları, vakaların yaklaşık % 25'ini oluşturur, diğer histolojik alt tipler nadirdir. Servikal nöroendokrin (çoğunlukla küçük hücreli) tümörler, tüm servikal malignitelerin sadece % 2'sini oluşturur.

HPV' yi servikal karsinomla ilişkilendiren bulgular kapsamlıdır. HPV 16 olguların yaklaşık % 50'sini, HPV 18 ise % 20'sini oluşturmaktadır. HPV tipleri 31, 33, 45, 52, 58 in de % 19'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir (75-79).

Serviks kanseri parametrium, vajina, uterus ve komşu organlara yayılabilir. Ayrıca lenfatik kanallar boyunca bölgesel lenf düğümlerine yayılır; obturator, external iliak, internal iliak ve buradan common iliak ve para-aortik lenf düğümlerine yayılır. Uzak metastazı akciğer, karaciğere yapar.

FIGO evreleme sistemi temelde kliniğe dayalıydı. 2018'de revize edildi, patoloji ve görüntüleme de evrelemeye dahil edildi (Tablo 1). FIGO klinik

evrelemesinde pelvik ve para-aortik lenf düğümleri (LN'ler) durumu yer almasa da serviks kanserinde önemli prognostik faktörlerdir; çünkü lenf nodlarında metastaz olan hastaların sağkalım oranları metastazı olmayan hastalardan önemli ölçüde daha düşüktür. Bu nedenle serviks kanserinde doğru bir evreleme, tedavi planlanması ve prognoz tahmini için lenf nodu metastazlarının tespit edilmesi önemlidir (80, 81).

2018 SERVİKS KANSERİ EVRE	AÇIKLAMASI
EVRE 1	Tümör servikte
1A	İnvazif kanser ancak mikroskop ile tespit edilebiliyor ve invazyon derinliği <5 mm
1a1	Stromal invazyon<3 mm
1a2	Stromal invazyon 3 mm ya da üzerinde ancak <5 mm
1B	Stromal invazyon 5 mm ya da daha fazla ancak tümör hala servikte sınırlı
1b1	Stromal invazyon 5 mm ya da daha fazla tümör servikte ve <2 cm büyüklükte
1b2	Tümör 2 cm ya da daha büyük ancak <4 cm (tümör yine servikte sınırlı)
1b3	Tümör servikte ve 4 cm ya da daha büyük
EVRE 2	Serviksi aşmış ancak pelvik duvarlara ve vajen alt 1/3'üne ulaşmamış tümör
2A	Tümör üst 2/3 vajinaya ulaşmış ancak parametriumlarda tümör yok
2a1	Tümör <4 cm ve evre 2A' daki kriterleri karşılıyor

2a2	Tümör 4 cm ya da daha büyük ve evre 2A'daki kriterleri karşılıyor
2B	Parametrial invazyon söz konusu ancak tümör pelvik duvarlara ulaşmamış
EVRE 3	Tümörün vajen alt 1/3'ünü tutmuş olduğunu veya pelvik duvarları tutup hidronefroza sebep olduğunu ya da pelvik /paraaortik lenf nodlarını tuttuğunu işaret eder
3A	Tümör vajen alt 1/3'ünü tutmuştur ancak pelvik duvarlara ulaşmamıştır
3B	Tümör pelvik duvarlara ulaşmış, böbrek fonksiyonlarını bozmuş ya da hidronefroza sebep olmuştur
3C	Pelvik /paraaortik lenf nodlarında radyolojik(r) ya da patolojik (p) olarak tespit edilmiş tümör vardır
3c1	Pelvik lenf nodlarında tutulum söz konusudur
3c2	Paraaortik lenf nodlarında tutulum söz konusudur
EVRE 4	Mesane ya da rektum mukozasında biyopsi ile tespit edilmiş tümör ya da uzak organ metastazı vardır
4A	Pelvik organda tümör vardır
4B	Uzak metastaz vardır

Tablo 1: FIGO Serviks kanseri evrelemesi -2018

2.6.1. Serviks Kanserinde Etyopatogenez

CIN ve serviks kanseri oluşumunda rol oynayan temel etken HPV olup %99,7' sinde tespit edilmiştir. HPV' nin yaklaşık 40 tipi genital mukozayı enfekte edebilse de 15 tipi (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82) onkogenik olup yüksek riskli olarak tanımlanmaktadır. HPV 16 ve 18 en sık izlenen tipler olup serviks kanserinin %70' inden, CIN' nin % 50' sinden sorumludur. HPV tiplerinin dağılımı serviks kanserinin farklı histolojik tiplerinde de farklılık gösterir. Skuamoz hücreli kanserde HPV 16 olguların% 59' unda sorumlu iken sırasıyla diğer HPV tipleri HPV 18, 58, 33, 45' tir. Adenokanserlerde ise HPV 18 %37 ile en sık izlenen tip olup diğerleri sırasıyla 16, 45, 31, 33' tür. Serviks kanseri oluşumunda ilk basamak HPV' nin serviksin transformasyon zonunu enfekte etmesidir. Çoğu HPV enfeksiyonu 1-2 yıl içinde temizlenir. HPV' nin persiste etmesi ile enfekte epitel hücreleri CIN ve serviks kanserine ilerleyebilir.

2.6.2. Serviks Kanserinde Risk Faktörleri

Serviks kanseri gelişiminde tanımlanan risk faktörleri temelde HPV' ye maruz kalma ve HPV' nin persiste etmesi ile ilişkilidir. Erken yaşta cinsel ilişki, fazla sayıda cinsel partner, partnerin cinsel yolla bulaşabilecek hastalıklar için riskli olması, kadının cinsel yolla bulaşacak enfeksiyon öyküsü ve risk altında olması, ilk doğumun genç yaşta olması, artmış parite gibi faktörler HPV bulaşma yolu ile ilgili cinsel ilişki kapsamında ki risk faktörleridir. Diğer taraftan HIV enfeksiyonu gibi immünsüpresyon yapan faktörler, sigara kullanımı, düşük sosyoekonomik seviye, yetersiz beslenme (vitamin c eksikliği ve folik asit eksikliği) gibi faktörler uzun dönemde maruz kalınan HPV nin persiste olmasını kolaylaştıran faktörlerdir. OKS kullanımı HPV taşıyıcılığı, CIN ve servikal kanser için risk faktörüdür. 5 yıl ve daha fazla OKS kullanımının hiç kullanmayanlara oranla serviks kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. OKS bırakıldıktan sonra risk azalmakta, 10 yıl sonra hiç kullanmayanlarla aynı seviyeye gelmektedir. Aktif sigara içiciliği skuamoz hücreli kanser riskini arttırmakta; ama adenokanserler için risk oluşturmamaktadır. Obezitenin adenokanserlerle olan ilişkisi skuamöz hücreli kansere göre daha belirgin olup adenokanserlerin vücut kitle indeksi (VKİ) >30 olanlarda VKİ<25

olanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar adenokanserlerin sıklıkla beyaz ırkta, evlilerde ve genç yaşlarda görüldüğünü göstermiştir (56).

2.6.3. Serviks Kanseri Epidemiyolojisi

Serviks kanseri dünya genelinde en sık görülen jinekolojik malignitedir. Türkiye’de en sık görülen jinekolojik kanserler arasında 3.sıradadır. Diğer jinekolojik malignitelere göre genelde daha erken yaşta görülürler.

Düşük dereceden yüksek dereceli morfolojik değişikliklere progrese olma esasına dayalı olarak; HPV bulaşı, HPV persistansı, persiste enfeksiyonun prekanseröz lezyona ilerlemesi ve lokal invazyondur. HPV en sık cinsel yolla bulaşan enfeksiyöz ajanlardan biridir. Cinsel aktif kadınların ve erkeklerin en azından % 50 sinin yaşam boyu bir kez HPV’ ye maruz kaldıkları tahmin edilmektedir. Bulaştan sonra enfeksiyon gelişimi için ortalama 3 aydır. Enfeksiyonunun 2 pik dönemi vardır. Majör pik dönemi ilk cinsel ilişkiden sonraki 10 yıl, minör pik dönem ise postmenopozal dönemdir. Düşük riskli tipler genital siğil yaparken yüksek riskli HPV tipleri anogenital kanserlere neden olmaktadır (82, 83).

2.6.4. Serviks Kanserin Moleküler Temeli-Moleküler Patogenezi

HPV enfeksiyonu en sık rastlanan cinsel yolla bulaşan hastalıktır. Toplumun yaklaşık % 80 i hayatının herhangi bir döneminde HPV ile enfekte olur. Nadiren HPV enfeksiyonu persiste olur ve serviks kanserine yol açabilir. Hemen hemen tüm serviks kanseri vakaları HPV pozitifdir. HPV genomu 6 tane erken (E1, E2, E4, E5, E6, E7) ve 2 tane geç (L1 ve L2) geni kodlar. Bunlar:

E1:epizomal DNA replikasyonunun regülasyonu / E2: transkripsiyonel regülatuar protein

E4:sito-iskelet reorganizasyonu / E5:membran biçimleyici protein

E6:p53 yıkımına sebep olur / E7:retinoblastom proteinine bağlanır

L1, L2: viral kapsid proteinleri’dir.

Erken genler viral DNA replikasyonunu düzenler. Geç genler yeni sentezlenen virionların paketlenmesinde görev alan viral kapsid proteinlerini kodlar. HPV servikal epitelin bazal hücrelerini enfekte eder, HPV enfeksiyonunun çoğu geçici ve kendini sınırlayıcıdır. Persistan enfeksiyonda ise HPV genom ekspresyonu devam eder ve enfekte hücrenin matürasyonu ile korelasyon gösterir. HPV genomu genellikle epizomal formda olmasına rağmen yüksek riskli tiplerde ve persistan enfeksiyonlarda konak hücrenin genomuna entegre olur. Bu integrasyon bazı erken (E2, E4, E5) ve geç (L1 ve L2) genlerin delesyonuna sebep olur. E2 geni viral genom replikasyonunun regülasyonunda özellikle E6 ve E7 genlerinin transkripsiyonel baskılanmasında görev alır ve kaybı durumunda E6 ve E7 genlerinin up regülasyonu gerçekleşir. E6 ve E7 genleri onkogenlerdir, tümör baskılayıcı genler olan p53 ve Rb proteinlerini inaktive ederek genomik instabiliteye sebep olur ve apoptoz baskılanır. E6 geni tarafından kodlanan protein ubiquitin bağımlı yolk üzerinden p53 yıkımına sebep olur. Böylelikle DNA tamir mekanizmaları ve apoptoz kontrolü bozulur. E7 gen ürünü olan protein de çoğunlukla Rb' a bağlanarak yıkımına ve E2F transkripsiyon faktörü salınımına neden olur, bazen de p16 (cyclin D / CDK kompleks inhibitör) ile etkileşerek Rb yolağını etkiler. Net etki transkripsiyonel hücre siklusu kontrolünün kaybı ve kontrolsüz hücre proliferasyonudur. p53 ve Rb yolklarının kombine kaybı servikal karsinogenezin temelini oluşturur (84).

P53; normal hücrede hücre döngüsünün G0 / G1' den S fazına geçişini kontrol eden negatif bir hücre büyümesi regülatörüdür. Aynı zamanda kromozom hasarından sonra hücre büyümesini durdurup DNA tamir enzimlerinin işlev görmesine izin vererek bir tümör baskılayıcı protein olarak işlev görür. E6' nın p53' e bağlanmasını takiben p53-E6 kompleksi inaktive olur. Böylece kontrolsüz hücre sikluslarına ve DNA tamiri olmaksızın kromozal mutasyonların birikmesine neden olan anti-apoptotik bir süreç neden olur. Yüksek riskli HPV içeren hücrelerde kromozomal destabilizasyon ortaya çıkar. E6' nın p53 ile olan etkileşimi, reseptör olmayan tirozin kinazların Src ailesinin regülasyonunu ve / veya bozunmasını da etkileyebilir, bu da potansiyel olarak enfekte olmuş hücrelerdeki mitotik aktivitenin uyarılmasında rol oynar.

Rb proteini; pozitif büyüme regülasyonunun etkisini inhibe eder ve hücre hasarını durdurur veya DNA hasarına tepki olarak hücre apoptozunu başlatır. Rb' nın fonksiyonlarından biri de E2F transkripsiyon faktörünü bağlamak ve pasif hale getirmektir. E2F, DNA sentezi ve siklin fonksiyonunu kontrol eder ve hücre döngüsünün S fazını promete eder. E7 bir E2F / Rb protein kompleksi aracılığıyla Rb proteini ile etkileşir. E7, Rb proteinine bağlandığında E2F salınır ve siklin A' nın hücre döngüsünün hızlanmasını sağlar. E7' nin Rb ile etkileşimi hasar gören DNA' lı hücrelerin G1 büyüme durmasını bypass etmesine izin verebilir. Bunlar malign bir değişime neden olabilecek genomik instabilite varlığında kontrol edilmemiş hücre büyümesine yol açar. E7 selüler transformasyonda önemli bir destektir. E7' nin Rb' ye bağlanmasının inhibisyonu; bu transformasyon yeteneğini kaldırır. E7' nin transkripsiyon faktörleri ile birkaç etkileşimi tanımlanmıştır ve E7 proteinleri, siklin bağımlı kinaz inhibitörleri; p21' i ve p27' yi inaktive ederek HPV ile enfekte hücrelerde büyüme stimülasyonuna yol açabilir.

p53 tümör baskılayıcı gen inaktivasyonu nedeniyle oluşan genomik instabilite sonucunda sekonder genetik değişiklikler oluşmaktadır. Zaman içinde devam eden bu genomik instabilite sonucunda genetik hasar birikimi olur, bu da tümör içinde heterojeniteye sebep olmaktadır. Birçok serviks kanseri anöploidir, moleküler çalışmalar DNA kopya sayı artışı ve DNA kayıplarının sık olduğunu göstermiştir. Özellikle 3q kromozom bölgesi kopya sayı artışları hem skuamoz hücreli kanserlerde hem de adenokanserlerde izlenmektedir. Ayrıca 1q ve 11q kazanımları da olabilir. En sık kromozomal kayıplar ise 3p, 2q, 13q bölgelerinde olur. İnvazif kanserlerde gözlenen bu genetik değişiklikler yüksek grade displazilerde de gösterilmiştir. 3p14 lokusunda bulunan FHIT (fragile histidinetriad) tümör baskılayıcı gen kaybı invazif kanserlerin % 71' inde gösterilmiş ve kötü prognoza katkısı olduğu bildirilmiştir. Servikal karsinogenezde özellikle myc ve ras onkogenleri belirgin şekilde rol alabilir. Mutant ras genleri in vitro ortamda HPV ile etkileşerek hücre transformasyonuna sebep olur. Myc amplifikasyonu ve yüksek düzeyde ekspresyonu da bazı serviks kanserlerinin gelişiminde erken dönemde etkili olabilir. Myc ekspresyonu erken evre invazif kanserlerin üçte birinde ve bazı CIN 3 lezyonlarında gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda bu genin amplifikasyonu erken evrede bile kötü prognozla ilişkili

bulunmuştur. Promotor bölge hipermetilasyonuna bağlı gen inaktivasyonları da servikal karsinogenezde rol oynar. 3p21 lokusunda bulunan RASSF1A geni de bu şekilde özellikle adenokanserlerde inaktive durumdadır. Bu genin fonksiyonu tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte ras sinyal yolağında görevli olduğu düşünülmektedir. Apoptotik genlerin ve tümör baskılayıcı genlerin promoter bölgelerinin hipermetilasyonuna bağlı inaktivasyonları da servikal kanser patogenezinde tanımlanmıştır (85).

Skuamöz hücreli karsinom antijeni (SCC) ilk defa 1977’ de servikal skuamöz hücreli kanserden tümör antijeni TA-4’ ün izole edilmesiyle bulunmuştur. Serviksin primer skuamöz hücreli kanserli hastaların % 55-70’ inde seviyesi yüksek bulunmuştur. 232 evre 1B2-4A servikal kanserin incelendiği bir çalışmada, SCC antijen seviyesinin tümör çapı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. SCC antijeni serviksin skuamöz hücreli kanseri dışında baş, boyun, özafagus ve akciğerin adenokarsinomlarında da yükselebilir. Tedavi öncesi SCC antijen seviyesinin FIGO evresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. SCC yüksek seviyelerine iyi diferansiye (%78) ve orta derece diferansiye karsinomalı (%67) olgularda, kötü diferansiye (%38) hasta grubuna göre daha sık rastlanmaktadır. Bu durum muhtemelen SCC’ nin tümör diferansiyasyonunun bir belirleyicisi olduğunu düşündürmektedir. Tedavi öncesi seviyeleri kanserin evresi, tümörün hacmi, lenf nodu tutulumu ve vasküler invazyonu ile ilişkili görünmektedir (86).

2.6.5. Serviks Kanserinin Histopatolojik Tipleri

DSÖ serviksin premalign ve malign tümörlerini epitelyal, mezenkimal, epitelyal-mezenkimal, melanositik, lenfatik-hematopoietik, çeşitli ve metastatik tipler olmak üzere 7 ana başlıkta sınıflandırmıştır:

Epitelyal tümörler: Skuamöz Hücreli □ Büyük hücreli keratinize

□ Büyük hücreli non keratinize

□ Verüköz karsinom

□ Papiller karsinom

□ Lenfoepitelyoma benzeri karsinom

☐ Skuamotransitional karsinom

Adenokanser ☐ Müsinöz (endoservikal, intestinal, adenoma malignum, villoglandüler)

☐ Endometrioid

☐ Clear cell

☐ Papiller seröz

☐ Mezonefrik

Diğer epitelyal tümörler ☐ Adenoskuamöz kanser

☐ Adenoidkistik karsinom

☐ Adenoid bazal karsinom

☐ Camsı hücreli kanser

☐ Nöroendokrin tümörler (karsinoid, atipik karsinoid, küçük hücreli karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom, sınıflandırılmayan karsinom)

Mezenkimal tümörler ☐ Leiomyosarkom

☐ Endometrial stromal sarkom

☐ Sarkoma botyroides

☐ Sınıflandırılmayan endoservikal sarkom

☐ Alveolar sarkom

☐ Anjiosarkom

☐ Malign periferik sinir kılıf tümörü

Mikst epitelyal mezenkimal tümörler ☐ Karsinosarkom

☐ Adenosarkom

☐ Wilms tümörü

Melonositik tümörler □ Malign melanom şeklinde ayrılırlar.

Serviks kanserinin en sık izlenen histolojik tipleri skuamöz hücreli kanser, adenokanser ve nöroendokrin karsinomlardır. Skuamöz hücreli kanser en sık izlenen histolojik tip olup serviks kanserlerinin %70' ini oluşturur. Adenokanserler % 25 ile ikinci sıradadır. Diğer histolojik tipler ise serviks kanserinin % 5' ini oluştururlar.

2.6.5.1. Skuamöz hücreli kanserler

Skuamöz hücreli kanserler en sık rastlanan histolojik tiptir. Büyük hücreli keratinize, büyük hücreli nonkeratinize, verrüköz karsinom, papiller karsinom, lenfoepitelyoma benzeri karsinom, skuamotransitional karsinom olmak üzere 6 alt tipi vardır. Keratinize olması iyi diferansiye olmasının göstergesidir. Skuamöz hücreli kanserler lokal invazyon ve lenf nodu metastazı ön planda seyreden lezyonlardır. Uzak organ metastazları daha az oranda görülür. Adenokanserler kıyaslandığında daha yavaş yayılım gösterir ve bu nedenle prognozu kısmen daha iyidir.

2.6.5.2. Adenokanserler

Adenokanserlerin sıklığı özellikle son dekatlarda artış göstermiştir. Son yıllarda adenokanserlerin skuamöz kanserlere oranla 2 kat, genel popülasyona göre de % 50 oranında artmış olduğu izlenmiştir. Skuamöz hücreli kanserlerin insidansının % 42 oranında azalmış olduğu görülmüş. Özellikle HPV 16 ve 18 tiplerine maruziyetin artışı, obezite, doğum kontrol hapları ve hormon replasman tedavisinin adenokanserlerin sıklığındaki artış ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Ancak çalışmalar incelendiğinde bu artışın ana nedeninin toplumdaki HPV 16-18 taşıyıcılığındaki artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Adenokanserlerin FIGO sınıflandırması, tanı ve tedavi yönetimi skuamöz hücreli kanserlerle benzerdir. Adenokanserler sıklıkla tanı sırasında asemptomatik olup en sık görülen semptom postkoital kanamadır. Tanı esnasında sıklıkla erken evrelerde bulunurlar. Tanı ve tedavide yaklaşım benzer olup dikkat edilmesi gereken yaklaşımlardan biri kolposkopik inceleme ve konizasyondur. Adenokanserler daha sık multifokal lezyon yapma eğilimindedir. Adenokanserlerin

ovaryan metastaz yapma eğilimi %5,31, skuamöz hücreli kansere göre %0,79 daha fazladır. Bu nedenle Evre 1B-2A adenokanser vakalarında ooferektomi yapılması skuamöz hücreli kansere göre daha uygun bir yaklaşımdır. Ayrıca adenokanserlerin %31,6 skuamöz hücreli kanserlere %14,8 oranla daha fazla lenf nodu tutulumu yapma eğilimindedir. Adenokanserler adjuvan radyoterapiye skuamöz hücreli kanserlere oranla daha az yanıt göstermektedir. 5 yıllık sağkalım skuamöz hücreli kanserlerde % 90 iken bu değer adenokanserlerde %71,1' dir.

Adenokanserlerin prognozu skuamöz hücreli kanserlere göre daha kötüdür. 255 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 5 yıllık sağ kalım skuamöz hücreli kanserde %91,7, adenokanserlerde ise %77,9'dur. Erken evre serviks kanserlerinde bu risk ileri evrelere göre daha belirgindir. Adenokanserlerin prognozlarının daha düşük olması daha fazla metastaz yapma eğiliminde olmaları ve adjuvan radyoterapiye daha az yanıt verme eğiliminde olmalarıdır (86).

2.6.5.3. Nöroendokrin karsinom

Nöroendokrin tümörler hem sinir sisteminin hem de hormonal salgı yapabilen hücrelerin özelliklerini birarada bulunduran hücrelerden gelişen tümörlerdir. Tüm serviks kanserlerinin yaklaşık %2 sini oluşturur. Nöroendokrin tümörler HPV ile ilişkili olduğu gösterilmiştir; ama skuamöz hücreli ve adenokanserlerin aksine hastalığın preinvaziv bir dönemi yoktur. Küçük hücreli nöroendokrin karsinom, küçük hücreli akciğer kanserinin varyasyonu olup serviksin en sık izlenen nöroendokrin karsinomudur. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom ikinci sıklıkta izlenir ve prognozu küçük hücreli nöroendokrin karsinom kadar kötüdür. Tanı ve tedavi algoritması küçük hücreli nöroendokrin karsinom ile aynıdır. Karsinoid tümörlerin prognozu diğerlerine göre nispeten daha iyidir.

Semptomları diğer histolojik tiplerle aynı olup vajinal kanama, akıntıdır. Küçük hücreli akciğer kanserine benzer olarak paraneoplastik sendromlar (hiperkalsemi, nörolojik bozukluklar, cushing sendromu, uygunsuz ADH salınımı) ile kendini gösterebilir. Prognoz diğer histolojik tiplere göre daha kötü olup 5 yıllık sağkalım erken evrelerde %37, ileri evrelerde %9' dur. Hastaların çoğu tanı anında erken evrede bulunur ama agresif karakterlerinden dolayı tüm hastalara toraks, abdomen, pelvis BT ile değerlendirilmelidir. Kranial görüntüleme tüm hastalarda

değil ancak akciğer metastazlarının ya da santral sinir sistemi semptomları varlığında yapılması uygundur. Erken evrelerde tümör çapının 4 cm ve altında, metastatik hastalık yok ise başlangıç tedavisi radikal histerektomi ve lenfadenektomidir. Tüm hastalara adjuvan kemoradyasyon önerilmektedir. İleri evrede cerrahi önerilmeyip uygun tedavi kemoradyasyondur (87).

2.6.6. Serviks Kanseri Tanısı

2.6.6.1. Semptomlar

Serviks kanseri erken evrelerde sıklıkla asemptomatiktir. Evre ilerledikçe semptomatik olma olasılığı artmaktadır. En sık rastlanan semptom anormal vajinal kanamadır ki postkoital kanama, postmenopozal kanama ve intermenstrüel kanama şeklinde olabilir. Erken dönemde kanama lekelenme şeklinde ve sıklıkla postkoital kanama şeklinde kendini gösterir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde kanama kendiliğinden olabilecek olup miktarında da artış olması beklenir. Bazen bu kanamalar hastayı şoka sokacak kadar ciddi boyutlarda olabilir. Vajinal kanama özellikle aktif cinsel ilişkisi bulunmayan kadınlarda hastalığın geç dönemlerine kadar görülmeyebilir. Diğer semptomlar vajinal akıntı, dizüri, pelvik ağrı, disparoni, hematüri, rektal kanama, alt ekstremitelerde ödem ve kilo kaybı sayılabilir. Bunlarda çoğunlukla ileri evre hastalıkta ortaya çıkmaktadır.

2.6.6.2. Bulgular

Jinekolojik muayene spekulum değerlendirmesi ve manuel muayeneyi içermelidir. Jinekolojik muayene mikroskopik hastalıkta genellikle normaldir. Bunun dışındaki olgularda çeşitli şekillerde muayene bulgusu saptanabilir. Spekulum incelemesinde lezyon ekzofitik, endofitik, ülseratif, polipoid olabilir. Ekzofitik lezyon en sık izlenen lezyon olup ektoserviksten köken alması durumunda muayenede kolaylıkla fark edilebilir. Bazen ekzofitik lezyonlar endoservikse sınırlı kalarak serviksi büyütür ki buna fiçı serviks denir. Endofitik lezyonlar epitelyum altından serviksi infiltre ederek büyütür. Hem endoserviksten köken alan ekzofitik hem de endofitik lezyonların inspeksiyonla fark edilmesi oldukça güçtür. Bundan dolayı muayenede serviksin sert ve büyümüş olarak palpe edilmesine dikkat edilmelidir. Ülseratif lezyon krater görünümündedir ve

seropürülen bir akıntıya neden olabilir. Serviks kanserinde lezyonun neden olduğu vajinal invazyon ve stenoz muayenede görülebilir; ama ilerlemiş olgularda serviks dahi bulunamayabilir.

2.6.6.3. Sitoloji

Jinekolojik muayenede servikal kanser düşündüren makroskopik lezyon durumunda sitoloji tek başına yetersiz olup yanlış negatif sonuçlar verme ihtimali bulunmaktadır. Bunlarda direkt biyopsi önerilmektedir. Sitoloji tarama testi olarak kullanılmalı ve tedaviye götürecek tanısal bir yöntem olarak kullanılmamalıdır.

2.6.6.4. Biyopsi

Serviks kanseri şüphelendiren herhangi bir jinekolojik muayene bulgusu varlığında servikal biyopsi ve endoservikal küretaj yapılmalıdır. Serviks kanserinin histopatolojik olarak doku tanısı ile konulması gerekir.

2.6.6.5. Kolposkopi

Spekulum muayenesinde makroskopik lezyon görünmüyor ancak anormal tarama testleri, kuşkulu muayene veya semptom olduğunda kolposkopi yapılması gereken hastalarda serviks kanserini düşündüren kolposkopi bulgularına dikkat edilmelidir. Büyük lezyonlar kolposkopi yardımı olmadan da görülebildiğinden kolposkopi özellikle mikroinvaziv serviks kanserleri için yardımcıdır. Mikroinvaziv serviks kanserlerinin en önemli kolposkopi bulgusu atipik damarlanmalardır. Pelvik muayene ve biyopsi + / - kolposkopi serviks kanseri teşhisi için zorunlu bileşenlerdir.

2.6.7. Serviks Kanserinde Evreleme

Serviks kanseri tanısı histopatolojik olarak konduktan sonraki aşama hastalığın evresinin belirlenmesidir. Evreleme tedavinin yönlendirilmesi için zorunludur. Evrelemede Uluslararası Jinekolojik Onkoloji Federasyonu (FIGO) evreleme sistemi tüm dünyada geçerli olmaktadır. FIGO evreleme sistemi temelde kliniğe dayalıydı, 2018’de revize edildi, patoloji ve görüntüleme de evrelemeye dahil edildi. FIGO evreleme sistemi temel olarak hastanın jinekolojik ve fizik muayene ile değerlendirilmesine göre yapılmaktadır. Jinekolojik muayene ile

hastalığın vajina, parametrium ve uterin korpuse yayılımı belirlenebilse de muayenin genel anestezi altında yapılması gerekebilir. Fizik muayenede özellikle metastazlar açısından karaciğere, supraklaviküler, inguinal lenf nodlarına dikkat edilmelidir. Evrelemede kullanılan fizik muayene dışı diğer işlemlerin, tüm hastalara standart olarak kullanımı zorulu değil, hikaye ve fizik muayene bulgularına göre istenilen amaç doğrultusunda kullanılmaları önerilmektedir. FIGO evreleme sistemi, mikroskopik ya da ileri evre hastalarda daha başarılı; ama tümör boyutunun ve lokal yayılımının değerlendirildiği evrelerin belirlenmesinde yetersiz kalabilmektedir. Son yıllarda bazı uluslararası kuruluşlar tarafından TNM sisteminin de kullanımını önermektedir.

2.6.8. Serviks Kanserin Yayılım Yolları

Serviks kanseri çevre organlara direk yayılım, hematojen ve lenfatik yol ile yayılım gösterebilir. Çevre organlara invazyon yolu ile uterus korpus, vajina, parametrium, pelvik, periton, mesane, rektum ve overlere yayılım gösterebilir. Hematojen yol ile en sık akciğer, karaciğer ve kemiklere yayılım gösterir. Lenfatik yayılım prognozu belirleyen en önemli faktör olup en sık parametrial ve sonrasında hipogastrik lenf nodlarına gerçekleşmektedir. Evre arttıkça lenf nodu metastaz riski artmaktadır. Pelvik ve presakral lenf nodlarından sonra ikinci aşamada paraaortik ve inguinal lenf nodlarına yayılım göstermektedir. Lenfatik yayılım metastatik emboliler şeklindedir. LVSI varlığı muhtemelen nodal hastalığın daha iyi bir göstergesidir. Tümör boyutu ayrıca lenf düğümlerine metastatik hastalığın güçlü bir göstergesidir. Lokal hastalık yaygınlığı arttıkça paraaortik nodal tutulum riski de artmaktadır.

2.6.9. Serviks Kanseri Yaygınlığının Belirlenmesinde Görüntüleme Yöntemleri

Serviks kanseri yaygınlığının belirlenmesinde görüntüleme yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemleri özellikle klinik muayenin yetersiz kaldığı tümör büyüklüğü, lokal yayılım ve lenf nodu tutulumunun belirlenmesinde ek fayda sağlamaktadır. NCCN (National Comprehensive ve Cancer Network) BT, MRG, PET/BT evre 1B ve üstü vakalarda kullanılmasını

önermektedir. Servikal tümörün değerlendirilmesinde tecrübeli ellerde ultrasonografi de yarar sağlayabilmektedir.

BT veya PET/BT, pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumunun tutulumunu değerlendirmek için; MRG, lenf nodu değerlendirmesi de dahil olmak üzere tümör boyutunu ve hastalığın yerel yaygınlığını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Ultrason da tümör boyutunu ve hastalığın yerel boyutunu değerlendirmek için de kullanılabilir. Komşu alanları değerlendirmek için histeroskopi, sistoskopi ve proktoskopi kullanılabilir. Şüpheli lezyonlar biyopsi ile doğrulanmalıdır.

PET/BT, lenf nodu metastazlarını saptamak için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. NCCN lokal ilerlemiş servikal kanserin kemoradyasyon kararı verilmeden önce lenf nodu ve uzak metastazların belirlenmesinde PET/BT yapılmasını önermektedir. Sonucu öngörebildiğinden, adjuvan tedavi ve takip dahil olmak üzere yönetimi düzenlemek için kullanılabildiğinden, kemoradyoterapinin tamamlanmasından 3 ay sonra PET/BT yapmak yaygın bir uygulamadır. Ayrıca pelvis dışında herhangi bir hastalık olmadığından emin olmak için pelvik ekzenteratif cerrahiden önce rutin olarak kullanılmaktadır. PET' ten türetilen parametrelerin prognostik olduğuna ve tedaviyi düzenlemek için potansiyel olarak kullanılabileceğine dair artan kanıtlar vardır.

2.6.9.1. Tümör Boyutunun ve Parametrial İnvazyonun Belirlenmesinde Görüntüleme Yöntemleri

Serviks kanserinde tümör boyutunun ve parametrial invazyonun belirlenmesi kritik önem taşır. Tümör boyutunun 2 cm ve daha az ise fertilite koruyucu cerrahi yapılabilir, 4 cm ve üzeri ise genellikle kemoradyasyon önerilir. Parametrial invazyon evre 2B olarak değerlendirilir ve doğrudan kemoradyasyon önerilir. Klinik şüphe varsa MRG en akılcı yöntem olarak görülmektedir. Amerikan Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG 183) (24) çalışmasında tümör boyutunu değerlendirmede MRG' nin hem klinik muayeneye hem de BT' ye üstün olduğunu göstermiştir. BT ve PET/BT tümör boyutu ve parametrial invazyonun belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır. Parametrial invazyonun belirlenmesinde klinik muayene ile görüntüleme yöntemleri arasında çelişkiler olabilir. American

Collage of Radiology Imaging Network (ACRIN) 6651-Gynecologic Oncology Group (GOG) 183 çalışmalarında evre 2B ve üzeri hastalığın tespitinde FIGO evrelemesinin sensitivitesi %29, spesifitesi % 99, BT' nin sensitivitesi % 42, spesifitesi %82, MRG' nin sensitivitesi %53, spesifitesi %74 olarak bulunmuştur (25). Buna karşın Hancke ve arkadaşları parametrial tutulumun belirlenmesinde klinik evrelemenin (sensitivite%66, spesifite %81) görüntüleme yöntemlerine üstün olduğunu göstermişlerdir (24, 25, 88).

2.6.9.2. Lenf Nodu Metastazının Belirlenmesinde Görüntüleme Yöntemleri ve Sentinel Lenf Nodu Örneklemesi

Sentinel lenf nodu (SLN) haritalaması erken serviks kanserinin nodal evrelemesinde lenfadenektomiye potansiyel bir alternatif olarak yaklaşık 20 yıl önce tanıtılmıştır. Maligniteden etkilenen organın spesifik drenajı nedeniyle metastaz olma riskinin en yüksek olduğu kabul edilen az sayıda düğüm üzerinde hedefli bir biyopsi yapmaktır. Basit boya enjeksiyonu ile servikse kolayca erişilebilir. Sistemik pelvik lenfadenektomi cerrahi süreyi ve morbiditeyi artırır. Nodal metastazı olmayanlarda morbiditeyi sınırlamak için hedefe yönelik bir biyopsi yapılmasını sağlar. Yaklaşık 150 çalışma, erken serviks kanserinde sentinel lenf nodu haritalaması hakkında, çoğunluğu retrospektif analizler olmakla birlikte, 5 prospektif seri ve 7 meta-analiz bulunmaktadır. SLN haritasının tanısal doğruluğu kritiktir. Nodal durum, tedavi kararları ve sonucun önemli bir belirleyicisi olduğundan, asıl amaç yanlış negatif oranı (yani, bir metastatik düğümü kaçırma) en aza indirmektir. Sentinel lenf nodunun bilateral pelvik tespiti, yanlış negatif oranların ve yanlış negatif prediktif değerlerin en aza indirilmesinde önemlidir. Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi ekibi, "MSKCC kriterleri" olarak bilinen bir sentinel lenf nodu haritalama algoritması geliştirmiş ve bunun, yalnızca renkli nodları çıkarmaya kıyasla önemli ölçüde daha düşük bir yanlış negatif oran ile sonuçlandığını tanımlamıştır. Tax ve ark. (89) yaptığı meta-analizde, bu MSKCC algoritması uygulandığında yanlış negatif oranı %0,08 idi. Mathevet P ve ark. (90) SLN' leri ve SLN olmayanları ultra aşamalı olarak belirlemişler ve yanlış negatif oranın aynı olduğunu doğrulamışlardır. GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup), 2014 yılında Melbourne'de serviks kanserinde gelecekteki deneme

konseptlerini geliştirmek için bir oturum düzenlemiş. Komite, sentinel lenf nodu üzerinde bir doğrulama çalışmasının gerekli olduğunu belirterek SENTICOL III çalışmasını başlatmıştır (91).

15 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde paraaortik lenf nodu metastazının belirlenmesinde en değerli görüntüleme yönteminin PET/BT (sensitivitesi %84, spesifitesi %95) olduğu gösterilmiştir (21).

Lenf nodu örneklemeının (lenfadenektomi veya sentinal lenf nodu) histolojik olarak incelenmesi görüntüleme yöntemlerine göre tanısal değeri daha yüksek bir yöntemdir. Lenfadenektomi klasik olarak SLN incelemesine göre daha morbid bir işlemdir. SLN örneklemeının PET, MRG, BT' ye oranla lenf nodu metastazlarının belirlenmesinde daha üstündür. Ancak SLN örneklemeının intraoperatif tanısal değeri, kesin patolojik inceleme sonuçlarına göre daha düşüktür. İntraoperatif sentinal lenf nodu örneklemeının kullanılan patolojik tanısal yöntemlerin mikrometastazları ve izole tümör hücrelerini belirlemede yetersizliği nedeni ile lenf nodu başına düşen sensitivitesi % 20,7 olduğu gösterilmiştir. Ancak SLN örneklemei serviks kanserinin yönetiminde son yıllarda önerilmektedir. SLN incelemesinin farklı olduğu bilinmeli ve ultrastaging yapılması ile sorunları azaltılabilmektedir (92).

2.6.10. Serviks Kanserinde Prognostik Faktörler

Serviks kanserinde prognozu etkileyen faktörler: evre, lenfatik yayılım, tümör büyüklüğü, stromal invazyon derinliği, parametrial yayılım, lenfovasküler aralık invazyonu, histolojik tip, pozitif cerrahi sınır, HPV tipidir.

Evre; en önemli prognostik faktördür. Diğer prognostik faktörler erken evre serviks kanserlerinde prognozu etkileyen parametrelerdir.

Lenf nodu tutulumu; aynı evrede prognozu etkileyen en önemli faktördür. Erken evre serviks kanserinde lenf nodu metastazı olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım, lenf nodu metastazı olanlara göre daha iyidir (%88-96; % 51-78).

Tümör büyüklüğü, lenfovasküler alan invazyonu (LVSI) ve stromal invazyon; Amerikan Jinekolojik Onkoloji Grubu evre 1B serviks kanserli hastaları

içeren çalışmalarında tümör çapının 4 cm den büyük olmasını, tümör dışı 1/3 stromaya invazyonu olmasını ve LVSI olmasını bağımsız prognostik faktörlerdir. Tümör büyüklüğü her evrede prognozu olumsuz etkiler. 1004 hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada LVSI olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım %85,3, LVSI olanlarda %67,1 olarak saptanmıştır (93).

LVSI insidansı, stromal invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı (LNM) ile pozitif ilişkilidir. LVSI, erken evre servikal kanserli hastalarda genel sağkalım (OS) ($P = .009$) ve progresyonsuz sağkalımı (PFS) ($P = .006$) etkileyen bağımsız bir faktördür ve farklı risk faktörlerinin prognoz üzerindeki etkisini daha iyi yansıtabilir. LNM durumu, postoperatif OS'i etkileyen bağımsız bir faktördür ($P=.005$). Singh ve ark. (94) erken evre serviks kanseri olanlarda LVSI' nin OS ve hastalıksız sağkalım (DFS) için bağımsız bir risk faktörü olduğunu düşünmüşlerdir. Yu ve ark. (95) LVSI pozitifliğinin cerrahi sonrası kötü prognozu işaret etmişlerdir. Wang ve ark. (96) çok değişkenli analiz ile LVSI' nin pelvik LNM' nin bağımsız bir öngörürücüsü olduğunu ortaya koymuş, ancak LVSI' nin erken serviks kanseri için prognostik önemini doğrudan gösteren hiçbir kanıt yoktur. Ryu ve ark. (97) radikal histerektomi geçiren IB-IIA evresi serviks kanseri ve orta riski olan 2158 hastayı incelemiş ve histolojik tip, tümör boyutu, stromal invazyon derinliği ve pozitif vasküler invazyon dahil olmak üzere 4 faktörü farklı gruplara rastgele düzenlemişler. Bu 4 faktörden herhangi 2' sinin birleşik etkilerinin tümör nüksü ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca LVSI insidansının cerrahi sonrası tedavi ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur ki bu ilişki, evre ile LVSI arasındaki ilişki ile nedensel ilişkiye bağlı olabilir. LVSI orta risk faktörüdür ve LNM yüksek risk faktörüdür. NCCN rehberine göre, ameliyattan sonra serviks kanseri olan hastalar, yüksek risk faktörleri varsa eş zamanlı kemoradyoterapi almalıdır. Ancak sadece orta derecede risk faktörleri varsa standart tedavi yöntemleri yoktur ve tedaviyi klinisyenlerin deneyimlerine göre planlanır. Erken evre serviks kanserinin adjuvan tedavisi, tümör evresi, kitle boyutu, tümör farklılaşması, cerrahi sınır ve LVSI' nin kapsamlı bir değerlendirmesine dayanması gerekse de, bu çalışma LVSI' nin stromal invazyon derinliği ve LNM ile ilişkili olduğunu ve bunun PFS ve OS için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur (98).

Parametriel yayılım; prognozu olumsuz yönde etkiler. 5 yıllık sağkalım parametrial tutulumu olmayanlarda %85,8, parametrial tutulumu olanlarda %62,4 olarak bulunmuştur (93).

Histolojik hücre tipi; serviksin küçük hücreli nöroendokrin tümörü, indifferansiye karsinomları skuamöz hücreli ve adenokanserlere göre daha kötü prognoza sahiptir.

HPV tipi; HPV 18 pozitifliğinin kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir. 246 hastanın prospektif olarak takip edildiği Lombard 1 ve ark. çalışmasında HPV 18, HPV 16' ya ve diğer tiplere göre hastalığa bağlı ölüm riskini arttırdığı gösterilmiştir (99).

2.6.11. Serviks Kanserinde Tedavi Yönetimi

Serviks kanserinde tedavi planlanması hastalığın evresi, tümör büyüklüğü, fertilite isteği, cerrahi dışı tedavilere ulaşma imkanı, hastanın yaşı ve komorbidite durumuna göre belirlenir. Genellikle erken evrelerde cerrahi, ileri evrelerde kemoradyoterapi şeklindedir.

2.6.11.1. Erken Evre Servikal Kanserin Tedavisi

Uterusa sınırlı servikal kanser erken evre olarak tanımlanır ve FIGO evrelemede Evre 1A veya 1B1, 1B2 hastalığı temsil eder. Erken evre serviks kanserlerinde fertilitenin korunması istenmiyorsa seçilen standart tedavi basit/radikal histerektomi ile birlikte gereken olgulara pelvik/paraaortik lenfadenektomidir. Histerektominin radikal olup olmamasında evre ve tümör büyüklüğü önemlidir. Erken evrede cerrahi tedavi kesin tedaviyi sağlaması, sağ kalım ve yaşam kalitesinde ki artış ile primer kemoradyasyona üstündür. Ancak cerrahi yapılamayacak düşük kondisyona sahip hastalara primer kemoradyasyon düşünülebilir. Erken evre serviks kanserinin yönetiminde cerrahi spesmenin patolojik incelemesindeki risk faktörlerine göre tedavi planı şekillenir. Risk faktörü yok ise cerrahi tedavi yeterli iken varsa hastalara adjuvan radyasyon / kemoradyasyon verilmelidir. 40 yaşından genç kadınlarda, erken evre hastalığı olan (LVSI ile evre IA1 veya evre IA2 ile IB1) düşük kanser rekürrens riski taşıyanlar (yani lezyon boyutu ≤ 2 cm; lenf nodu metastazı yok), doğurganlığı korunması için

potansiyel adaylardır. Cerrahi seçenekler arasında konizasyon ve trakelektomi bulunur, MRG' da endoservikal kanala uzanımı olmayanlarda ve fertilite koruyucu isteyenlerde radikal trakelektomi yaklaşımı uygundur. Nüks oranı radikal histerektomi ile benzerdir. Rekürrens için risk faktörleri; lezyonun geniş olması, lenfovasküler invazyon olması, non-skuaamöz non adenokarsinoma histolojik tipinde olmasıdır. Radikal trakelektomi sonrası birinci trimesterde gebelik kaybı normal popülasyonla aynı (%20 ye kadar); ikinci trimesterde ise genel popülasyona göre daha sık (%4-9.5) tır.-Evre 1A1 de lenf nodu metastaz oranı %1' den azdır. Evre 1A1 hastalarda lenfovasküler invazyon ve cerrahi sınıra yakın yerleşimli olması durumunda tümör rekürrens olma riski yüksektir. Bu durumda modifiye radikal histerektomi ve pelvik lenfadenektomi yapılmalıdır. Bu risk faktörleri yok ise konizasyon ya da ekstrasfasyal histerektomi yeterlidir. Konizasyonda cerrahi sınırın HSIL ya da kanser için pozitif ise öncelikle histerektomi değil tekrar konizasyon yapılarak daha invaziv bir hastalığın dışlanması gerekir. Evre 1A2 de lenf nodu metastaz oranı % 8 ve parametriumlara invazyon riski düşük olduğu için standart tedavi radikal histerektomi ve bilateral pelvik lenfadenektomidir. Evre 1A2 ve IB1' de pelvik lenfadenektomi ile modifiye radikal histerektomi, Evre IB2' de pelvik lenfadenektomi ile radikal histerektomi yapılır. Ovaryan metastaz riski düşük olduğu için 45 yaşından küçüklerde over koruyucu cerrahi yöntem tercih edilir. Bilateral overlerin pelvis dışı yan duvarlara transpozisyonu ile RT' den korunmuş olurlar.

Orta derece risk faktörleri; tümör büyüklüğünün, LVSI ve servikal stromal invazyon değerlendirmesini içerir.

LVSI+ ve derin 1/3 servikal stromal invazyon (tümör boyutu önemli değil)

LVSI+ ve orta 1/3 servikal stromal invazyon (tümör boyutu 2 cm ve daha fazla)

LVSI+ ve yüzeysel 1/3 servikal stromal invazyon (tümör boyutu 5 cm ve daha fazla)

LVSI- ve orta-derin 1/3 servikal stromal invazyon (tümör boyutu 4 cm ve daha fazla)

Evre 1A2, IB1 ve IB2 serviks kanserinde birincil RT yerine cerrahi yöntem tercih edilmektedir. Bu hasta popülasyonu için, tıbbi komorbiditeler veya kötü

fonksiyonel durum nedeniyle primer cerrahiye aday olmayanlara ise kemoterapili veya kemoterapisiz primer RT uygulanmaktadır. Bunun bir istisnası, daha konservatif cerrahi ile tedavi edilebilen evre IA1'dir ki ekstrasfalyal histerektomi veya konizasyon yapılır.

Orta derece risk faktörleri bulunan erken evre serviks kanserli hastalarda adjuvan RT ya da adjuvan kemoradyasyon verilebilir. Cerrahi sonrası adjuvan RT alan grubun almayan gruba göre rekürrens risklerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (100, 101).

Yüksek derece risk faktörleri; lenf nodu tutulumu, parametrial invazyon olması, cerrahi sınır tutulumu olmasıdır. Bu risk faktörleri kötü prognozla ilişkilidir. Yüksek derece risk faktörlerinden herhangi birisi varsa adjuvan kemoradyasyon önerilmektedir. GOG 19 çalışmasında cerrahi ile tedavisine başlanan erken evre serviks kanserli hastalarda adjuvan kemoradyasyonu adjuvan RT ile karşılaştırılmış; kemoradyasyonun sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. 4 yıllık PFS kemoradyasyon grubunda %80, RT grubunda %63, OS kemoradyasyon grubunda %81, RT grubunda % 71 olarak saptanmıştır. Kemoradyasyonun etkisinin yüksek riskli hastalarda özellikle birden fazla lenf nodu tutulumu olan veya 2 cm' den büyük tümörlerde daha belirgin olduğu gösterilmiştir (102, 103).

2.6.11.2. Lokal İleri Serviks Kanseri Tedavisi

Evre 1B3, 2A2, 2B-4A servikal kanser lokal ileri evre olarak tanımlanır. Lokal ileri servikal kanserlerde cerrahi tedavinin küratif değeri düşük ve sonrasında adjuvan tedavi gerekliliği vardır. Bunlara öncelikle kemoradyasyon daha uygun bir tedavi yöntemidir. 2017' de 14 çalışmadan oluşan 2445 lokal ileri evre hastanın değerlendirildiği çalışmada kemoradyasyonun radyoterapiye göre %10,2 daha fazla tam yanıt ve %7,5 sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Buna karşın kemoradyasyonun %10,4 daha fazla grade 3/4 toksisite ile birlikte (104).

Evre 1B3 serviks kanserinde tedavi seçenekleri; radikal histerektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, ve adjuvan RT veya kemoradyoterapi (cisplatin bazlı); KT sonrası radikal histerektomi veya definitif eş zamanlı kemoradyoterapidir. Kombine radikal histerektomi ve adjuvan pelvik

radyoterapinin uzun süreli morbidite riski yüksektir. Evre 2B' den 4A' ya kadar tedavi cerrahi değil; standart tedavi kemoradyoterapidir.

2.6.11.3. Nüks ve Metastatik Servikal Kanserin Tedavisi

Serviks kanserinde nüks, evreye göreye %15-61 hastada olması beklenir, nüksler sıklıkla ilk 2 yıl içinde olur. Uzak metatazlarda tedavi olanağı kısıtlı iken pelvise sınırlı lokal nükslerde cerrahi tedavi ile daha başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Lokal nüksler sıklıkla kendini vajinal kanama, akıntı, pelvik ağrı gibi semptomlarla gösterirken uzak metastazlar ise çoğunlukla asemptomatik olup bazen metastaz yaptığı organ tutulumuna bağlı semptomlarla (kemik ağrısı, göğüs ağrısı, nefes darlığı) kendini gösterebilir. Metastazlar en sık pelvik (%75) ve paraaortik (%62) lenf nodlarına olması beklenirken 2.sıklıkla akciğer tutulumu (%38) görülür. Karaciğer, periton, adrenal bezler, barsaklar, cilt metastazı olabilir. Çoğunlukla pelviste olmak üzere kemik metastazları da görülebilir. PET/BT serviks kanserinde nüks ve metastatik servikal kanserin belirlenmesinde en değerli görüntüleme yöntemi olup sensitivitesi %96 ve spesifitesi %95' dir. Görüntüleme yöntemlerinde nüks ya da metastazdan şüpheleniliyorsa lezyondan biyopsi alınmalıdır (105).

2.6.11.3.1. Lokal Nükslere Yaklaşım

Lokal nüksler, histerektomize hastada çoğunlukla vajende pelvik alanda; uterusu korunmuş hastalarda ise sıklıkla servikte beklenir. Bu hastalarda tedavi yöntemi cerrahi ya da RT olup klasik olarak önceki tedavisine bağlıdır. Primer tedavisi histerektomi olan hastalarda lokal nüks olması durumunda tedavi seçeneği RT olup daha önce RT almış alan uygun hastalarda ise histerektomi ya da pelvik egzenterasyondur. İzole lateral nükslerde ise lateral pelvik duvar yapılarının eksizyonu olan yöntemlerdir. Hastalara bu tedaviler sonrası kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler (anjiogenez inhibitörleri) planlanır. Cerrahi tedavi için uygun olmayan daha önce RT almış hastalarda ise tedavi seçeneği kemoterapidir.

2.6.11.3.2. Uzak Metastazlara Yaklaşım

Uzak metastaz saptanan hastalarda tedavide kemoterapi planlanır. Hedefe yönelik tedaviler (anjiogenez inhibitörleri) kemoterapi ile birlikte düşünülmelidir.

2.6.12. Serviks Kanserinde Cerrahi Tedavi

2.6.12.1. Radikal histerektomi

Klasik radikal histerektomi uterus ve parametrial dokunun geniş (kardinal veya paraservikal doku, uterosakral, round ve broad ligamentler) ve vajenin üst 1/3 ya da yarısının çıkarılması olarak tanımlanmıştır. Sıklıkla beraberinde lenfadenektomi de yapılır. Radikal histerektomi tiplerine göre çıkarılan dokular ve miktarı farklılık gösterir, pelvik splanknik ve hipogastrik sinirlerin korunması önemlidir. Primer tedavi olarak RT almış uygun serviks kanserlerinde de pelvik egzenterasyonun alternatifidir.

2.6.12.1.1. Radikal Histerektomi Sınıflandırması

Piver-Rutledge-Smith Sistemi en sık kullanılan ve uygulanan sınıflandırma sistemidir. 5 ana sınıfta sistematize edilmiştir. 2008 de Querleu D ve Morrow CP dokuların yalnız lateral rezeksiyon uzanımına bağlı yeni bir sınıflama sistemi tanımlamışlardır. 2011' de Cibula bu yeni radikal histerektomi tanımlarına üç boyutlu yaklaşım eklemiştir. 2017' de Querleu-Morrow sınıflandırması tekrar güncellenmiştir. Querleu-Morrow sınıflandırmasında ana amaç; tümörün cerrahi sınırı temiz ve muhtemel uzanım göstermiş lenf nodları ile birlikte eksize edilmesidir. Bu yaklaşım otörler tarafından minimal radikal cerrahi olarak tanımlanmıştır (106).

Querleu-Morrow lenfadenektomiyi 4 seviyede tanımlamıştır:

Seviye 1:eksternal ve internal iliak

Seviye 2:kommon iliak (presakral dahil)

Seviye 3:aortik (inframezenterik)

Seviye 4:aortik (infrarenal)

2.6.12.1.2. Radikal Histerektomi Komplikasyonları

Radikal histerektomide cerrahinin radikalitesine bağlı intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar sıklıkla görülebilir. İntraoperatif olarak çevre organ, damar ve sinir yaralanmaları olabilir. En sık izlenen postoperatif komplikasyon üriner enfeksiyon olup % 8,3'dür. Ateş, ileus, venöz tromboz, lenfokist, pulmoner emboli, vezikovajinal fistül, üreteral obstrüksiyon erken komplikasyonlardır. Mesane atonisi ve lenfödem %3,6 ile en sık görülen geç komplikasyonlardır. %2,2 cinsel disfonksiyon da görülebilir.

2.6.12.2. Fertilite Koruyucu Cerrahi Tedavi

Serviks kanseri saptanan hastaların % 46' sı 45 yaş altında olup fertilite kaygısı önemli bir sorundur. Serviks kanserinin erken evrelerde tedavisi ile %90 sağkalım şansı olduğu düşünüldüğünde fertilite isteği olanlara uterus koruyucu cerrahi tedavi imkanı verilmesi önemlidir. Evre 1A1-1B1 uygun hastalar fertilite koruyucu cerrahi adayı olabilir. Fertilite koruyucu cerrahi seçenekleri konizasyon ve trakelektomidir. Konizasyon, Evre 1A1 serviks kanseri hastalarında lenfovasküler invazyon yokluğunda uygun tedavi seçeneğidir. Wright ve ark. (107) 1409 hastayı içeren çalışmalarında konizasyon, histeretomi ile karşılaştırıldığında 5 yıllık sağkalımda fark saptanmamıştır (%98' e karşı % 99). Evre 1A1+LVSI, 1A2, 1B1 hastalarda radikal trakelektomi uygun seçenektir. 2 cm' den küçük lezyonlarda vajinal trakelektomi uygun iken daha büyük lezyonlarda abdominal trakelektomi daha uygun bir yaklaşımdır. Trakelektominin infertilite için bir risk teşkil ettiği öngörülmemektedir. Radikal trakelektomi sonrası gebelik planlayan hastaların en az 6 ay tercihen de 12 ay gebelik planlanamamaları önerilmektedir. 14 çalışmanın derlendiği bir çalışmada oluşan gebeliklerin % 42' si termde, %66' sının canlı doğum ile sonuçlandığı gösterilmiştir. 1.trimester kayıpları normal popülasyonla benzer, 2.trimester kayıpları ve erken doğum riski artmıştır. Bunun en önemli nedeni cerrahiye sekonder azalmış servikal stromadır. Bundan dolayı gerekenlere profilaktik serklaj düşünülebilir. Radikal trakelektomi yapılanlar vajinal doğum için uygun değildir. 37-38. gebelik haftalarında sezaryan yapılması uygundur (107).

Trakelektomi sonrası hastalar kolposkopi ve smear ile yakın takip edilmeli, ilk 3 yıl 3-4 ayda bir, sonraki 2 yılda 6 ayda bir, sonrasında yılda bir takip edilmelidir. Hastaların postoperatif 6, 12, 24. aylarda MRG ile değerlendirilmesi uygundur. Gebelik planlamayanlara histerektomi tercih edilebilir (108, 109).

Konizasyon materyalinde tümörün cerrahi sınıra 5 mm' den yakın olması, tümör üst sınırı ile istmus arasındaki mesafenin 1 cm' den az olması durumunda rekürrens riski artmış olabileceğinden trakelektomi sonlandırılıp radikal histerektomiye geçilebilir. Benzer evre ve boyuttaki tümörlerde trakelektomi sonrası rekürrens radikal histerektomi ile benzer rekürrens orana sahiptir. Trakelektomi sonrası rekürrens %4.4, mortalitesi % 2.1' dir (110).

2.6.12.3. Pelvik Ekzenterasyon

Tedaviye yanıt vermeyen persiste tümör ya da nüks durumunda uygulanır. Pelvik duvarı tutmayan santral nüks olgularında uygulanması kabul görmektedir. Ancak pelvis tutulumu olan uzak metastazı olmayan olgularda uygulanmasını destekleyen araştırmacılar da var. Hastaların klinik semptomları dikkatlice değerlendirilmelidir. Tek taraflı bacak ödemi, bacak ağrısı ve üreter obstrüksiyon pelvis duvar tutulumunun göstergeleridir. Hastalarda uzak metastazlar pelvik MRG, toraks ve üst abdomen BT ile değerlendirilir. Operasyonda varsa uterus vajen parametriumlar adneksler çıkarılır. Anterior ekzenterasyonda ek olarak mesane ve üreter alt uçları, posterior ekzenterasyonda rektosigmoid kolon çıkarılır. Total ekzenterasyonda mesane, üreter alt uçları, rektosigmoid kolon birlikte çıkarılır.

2.6.13. Serviks Kanserinde Radyoterapi

Radyoterapi serviks kanserinin tüm evrelerinde kullanılabilir. Ancak günümüzde erken evre serviks kanserinde sıklıkla adjuvan tedavi olarak, lokal ileri serviks kanserinde primer tedavi olarak kullanılır. RT, primer cerrahi sonrası nüks eden hastalarda da öncelikli tedavi seçeneğidir. RT eksternal ve intrakaviter (brakiterapi) yolu ile yapılabilir. Eksternal RT pelvise sınırlı olarak kalmayıp gerektiğinde paraaortik alanı kapsayacak şekilde genişleyebilir. İleri evre hastalarda eksternal radyoterapiye ek olarak brakiterapi altın standart olup radyoterapinin

dozunu arttırmadan etkinliğini arttırmak ve yan etkilerden kaçınmak için de kemoterapi ile birlikte verilmesi önerilmektedir.

RT' nin sağkalıma etkisi yanısıra önemli oranlarda kalıcı yan etkileri de beraberinde taşımaktadır. Bu yan etkilerin çoğu doza bağımlı olarak ortaya çıkmaktadır. Diyabet, hipertansiyon gibi vaskülopatolojik hastalıklar, kollajen doku hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalıkları RT komplikasyonlarına yatkınlık oluşturmaktadır. Komplikasyonların azaltılması ve radyoterapinin etkinliğinin artırılması için hemoglobin seviyesi 10 gr/dl üzerinde tutulmalı, sıvı elektrolit dengesi olmalıdır. RT komplikasyonlarını akut, subakut ve geç olmak üzere 3 dönemde sınıflandırılabilir. Akut komplikasyonlar, RT sırasında veya hemen sonrasında olur. Radyoterapinin dokularda oluşturduğu ödem ve inflamasyona bağlı olur. Üriner sistem enfeksiyonları, mesane spazmları, mesane disfonksiyonu dizüri, inkontinans, noktüri ile semptom verir. Özellikle ince barsaklar erken dönemde etkilenecek RT alanlarda bulantı, kusma sık görülür. Vajina ve deride eritem, ödem ve ülserasyon gelişebilir. Akut komplikasyonlar radyoterapinin tamamlanmasının ardından birkaç hafta içinde düzelir. Subakut komplikasyonlar, radyoterapinin tamamlanmasının 4-12 hafta sonra görülen komplikasyonlardır. Subakut komplikasyonlar iyileşmeyen akut komplikasyonların devamı ve sekonder gelişen enfeksiyonlar formundadır. Geç komplikasyonlar, radyoterapinin tamamlanmasından 3 ay sonrasında görülür. Radyoterapinin neden olduğu hücre hasarı, ölümü, mikrovasküler bozukluklara bağlı oluşur. Üriner sistem, gastrointestinal sistem, vajende ülserasyon ve fistüller gelişebilir. Kronik malabsorbsiyon ve diare en önemli gastrointestinal komplikasyonlardır. Vajinal stenoz ve seksüel disfonksiyon hayat kalitesini olumsuz etkiler ve cerrahi işlem gerektirebilir. Overler radyoterapiye oldukça duyarlı özellikle cerrahi retropozisyon yapılmamışlarda prematur menopoz olabilir.

2.6.14. Serviks Kanserinde Kemoterapi

Serviks kanserinde kemoterapinin 4 ana kullanım amacı vardır:

1) Radyoterapinin etkinliğini arttırmak, radyoterapinin daha düşük dozlarda kullanılmasını sağlayarak yan etkileri azaltmak amacı ile radyoterapi ile eş zamanlı verilebilir.

- 2) Radyoterapi sonrası metastazlarda
- 3) Metastatik hastalarda primer tedavi olarak
- 4) Neoadjuvan tedavi amaçları ile kullanılabilir.

Sisplatin en etkili tek ajandır; ama bu amaçla paklitaksel ve topatekan diğer kullanılabilecek alternatiflerdir. Kombinasyonlar ile yanıt oranlarının daha yüksek olduğu ama yan etki ve tedaviyi bırakma oranlarının da daha yüksek olduğu görülmüştür. Sisplatin ve paklitaksel kombinasyonunun yalnız sisplatine göre sağkalımı arttırdığı yaşam kalitesinin benzer olduğu gösterilmiştir. Radyoterapi ile eş zamanlı sisplatinin tek başına kullanımının 5FU ile birlikte kullanımı karşılaştırıldığında yan etkilerinin daha az olduğu sağkalımın ise benzer olduğu gösterilmiştir (111).

2.6.15. Serviks Kanserinde Hedefe Yönelik Tedaviler

Serviks kanserinde hedefe yönelik tedaviler özellikle tümör büyümesi (epidermal büyüme faktörü reseptörü, EGFR) ve angiogenezi inhibe eden faktörlere yönelik çalışmalara umut vericidir.

Anjiogenez İnhibitörleri (Bevacizumab); Vasküler epidermal büyüme faktörü-A' ya (VEGF) karşı humanize monoklonal bir antikordur. İleri serviks kanserinde bevacizumabın etkisini araştıran GOG 240 çalışmasında bevacizumab kombinasyon terapisine eklendiğinde medyan sağkalımın 3,7 ay iyileşme ile birlikte olduğu gösterilmiştir (17 aya karşı 13,3 ay, mortalite için HR:0,71). Aynı çalışmada bevacizumabın daha fazla sıklıkta hipertansiyon, tromboemboli ve gastrointestinal fistüllerle birlikte olduğu gösterilmiştir (112).

Tirozin Kinaz Reseptör İnhibitörleri (Pazopanib, Sunitinib); Yan etkileri sıktır, sınırlı etki gösterirler.

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) İnhibitörü (Cetuximab); Araştırmalar EGFR inhibitörü cetuximabın sınırlı etki gösterdiğini ve önemli oranlarda komplikasyon gösterilmiştir.

2.6.16. Serviks Kanserinde Takip

Serviks kanserinin primer tedavi sonrası hastaların takip sıklığı ve tetkiklerle ilgili ortak bir konsensüs yoktur. Genel uygulama hastaların ilk 2 yıl 3-6 ayda bir takip edilmesi, sonra ki 3 yılda 6-12 ayda bir takip edilmesi, 5.yıl sonrasında da yılda bir takip edilmeleri şeklindedir. Fizik muayene bulgularına göre PET/BT, BT, MRG uygulanabilir.

2.6.17. Gebelik ve Serviks Kanseri

Serviks kanseri gebelikte meme kanserinden sonra en sık görülen 2.kanser türüdür. Günümüzde yaklaşık 3000 gebelikte bir görülmektedir. Artan prenatal değerlendirme ve tarama testlerinin yaygınlığı nedeni ile tanı alan vakaların çoğu erken evrede tanınır. Sıklıkla tanıya götüren anormal tarama testleri sonucu yapılan kolposkopidir. Klinik şikayetler özellikle gebelikte sıklıkla izlenen vajinal kanama şikayeti serviks kanseri açısından şüphe uyandırmalıdır. Gebelikte servikste oluşan fizyolojik değişiklikler nedeni ile premalign ve malign lezyonların ayrımı zordur. Hastalığın seyri ve prognozu gebe olmayanlarla aynıdır. Tedavi planını belirleyen en önemli faktör hastalığın evresi ve annenin gebeliğin devamı ile ilgili isteğidir. Ancak takipte hastalığın progresyonunun ya da lenf nodu metastazının varlığı durumunda gebelik haftasına bakılmaksızın gebeliğin sonlandırılması ve gereken tedavinin yapılması önerilir. Anne gebeliğin devamını istemiyorsa da aynı yol izlenebilir. Bu hastaların yönetimi multidisiplinerdir (113).

PET/BT' nin tipik olarak cerrahi ile tedavi edilen erken evre hastalıkta evrelemedeki rolü sınırlıdır; çünkü bu grupta nodal hastalık prevalansı düşüktür. Ameliyat öncesi FDG-PET/BT ile ilgili 159 hastada yapılan prospektif bir çalışma, erken evre (evre Ib1-IIa < 4 cm) serviks kanserinde nodal hastalığın saptanması için düşük duyarlılık (%32.1) göstermiştir. GOG 183 çalışmasında tümör boyutunu değerlendirmede MRG' nin daha üstün olduğu gösterilmiştir (24, 114).

GOG 85, GOG 120 ve GOG 165 çalışmalarının verilerini analiz eden Gold ve ark. cerrahi evreleme lehine progresyonsuz sağkalım (%50'ye karşı %36) ve genel sağkalımda (%54'e karşı %40) fayda göstermişlerdir. Evre III/IV için evre II' den daha faydalıydı. Bu gibi verileri akılda tutarak, birçoğu iyi tasarlanmış, ileriye

dönük bir klinik araştırmanın sonunda cerrahi evrelemenin lokal olarak ilerlemiş serviks kanseri olanlar için sonuçları iyileştirdiğini göstereceği konusunda iyimserdir (115).

Dabi ve ark. klinik evreleme yapılan 270 hasta ile cerrahi evreleme yapılan 377 hastayı karşılaştırmıştır. Ortalama 38 aylık bir takipten sonra, cerrahi gruptaki hastalar hastalıksız sağkalım (OR 0,64) ve genel sağkalım (OR 0,43) açısından daha iyi bir prognoza sahiptir (116) .

Holcomb ve ark. 43, primer RT ile tedavi edilen IVA serviks kanseri ile evre IIB olan 274 kadını retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Bu hastaların 89' una tedavi öncesi evreleme laparotomisi ve 172' sine standart klinik evreleme uygulanmıştır. Bu çalışmada, cerrahi grubun %12.3' ünde para-aortik lenf nodu (PALN) metastazları tespit edilmiş ve bu hastalar genişletilmiş alan RT ve / veya sistemik kemoterapi ile tedavi edilmiştir. Cerrahi gruptaki hastaların medyan sağkalımı, klinik olarak evrelenen hastalarda 19 aya kıyasla 29 aydı (P = .01). Evre ve hasta yaşı için kontrol edilen çok değişkenli bir analiz, evreleme laparotomisinin hayatta kalmanın önemli bir belirleyicisi olduğunu doğrulamıştır (117).

Bu çalışmalara bakarsak lokal ileri hastalığı olanlarda cerrahi olarak radyografik olarak belirlenen pozitif PALN' lerle ilişkili önemli bir prognostik etki var gibi görünmektedir. Mevcut sonuçlar, yalnızca radyografik olarak değerlendirilen bu hastaların önemli bir kısmının tanımlanamayan PALN metastazlarına sahip olabileceğini ve bunun da artan bölgesel nüks oranı ve azalmış PFS ve OS ile sonuçlandığını göstermektedir. Bu en çok evre III hastalığı olan hastalarda dramatiktir.

Lokal ileri evre serviks kanserli hastalarda tümör evresi ve lenf nodu tutulumu en önemli prognostik faktörlerdir. Özellikle, birincil kemoradyasyonun hedef hacim tanımını ayarlamak için para-aortik lenf nodu metastazlarının tespiti son derece önemlidir. Lokal ileri serviks kanserli hastaların yaklaşık %10-50' sinde para-aortik lenf nodu tutulumu görülür. Görüntüleme modalitelerinin bilinen sınırlamaları, hatta PET/BT bile, %8-20' lik yanlış negatif oranlara yol açar, bu nedenle cerrahi evrelemeyi destekler. Cerrahi evreleme ile ilgili öneriler ulusal ve uluslararası kılavuzlarda çelişkilidir. Uterus-11 randomize intergrup (Alman

Jinekolojik Onkoloji Derneği, Kuzey-Doğu Alman Jinekolojik Onkoloji Grubu ve Alman Radyasyon Onkolojisi Derneği) çalışması, tedavi öncesi cerrahi evrelemenin etkisini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Bu çalışmanın ilk analizleri, laparoskopik cerrahi evrelemenin, kemoradyasyon sırasında daha yüksek erken toksisite oranları veya tedavide gecikme ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Cerrahi evreleme yapılan hastaların %33'ünde evrelemenin arttığını ve dolayısıyla tedavi değişikliklerine yol açtığını göstermiştir. Lokal ileri evre serviks kanserli hastalarda cerrahi evreleme ile klinik evreleme arasında hastalıksız sağkalım açısından fark olmadığını göstermiştir. Lokal olarak ilerlemiş serviks kanseri ve herhangi bir pelvik±para-aortik, herhangi bir para-aortik veya histolojik olarak doğrulanmış herhangi bir lenf nodu metastazı olanlarda, vakaların %30-50'inde, %10-37'inde ve %8-25'inde yanlış negatif görüntüleme oluşur. Lenf nodu metastazlarının tespiti, kişiselleştirilmiş tedavi hacminin tanımlanması ve kemoradyasyon sonrası daha iyi sonuçların elde edilmesi için son derece önemlidir. Uterus-11 çalışması, lokal olarak ilerlemiş serviks kanseri olan hastalarda primer kemoradyoterapi öncesi laparoskopik evrelemenin, hastalıksız sağkalım veya genel sağkalım ile ilişkili olmadığını göstermiştir. FIGO evre IIB' si olan hastalar, primer kemoradyasyon öncesi cerrahi evrelemeden yarar sağlarlar. Cerrahi evrelemenin güvenli olduğunu ve hastaların %30' dan fazlasında evrelemenin yükselmesine yol açtığını göstermiştir. Primer kemoradyasyon ertelenmedi ve cerrahi evrelemeyi takiben daha yüksek erken komplikasyon oranları ile ilişkilendirilmemiştir (118).

PET taramalarının para-aortik lenfteki metastatik hastalığı tanımlamada %84'lük bir duyarlılığa sahip olması nedeniyle, yeni teşhis edilmiş serviks kanseri olan hastaların ilk muayenesinde yaygın olarak kullanılmıştır. En iyi görüntüleme yöntemimiz olan PET taramasıyla bile, lokal olarak ilerlemiş serviks kanseri olan kadınların %16' sında, radyasyon alanları pelvisle sınırlı olacak şekilde, muhtemelen yetersiz tedaviye yol açan para-aortik düğümlerde tespit edilmemiş hastalık olacaktır. Bunun artan rekürrens ve azalmış sağkalım ile eşit olduğu varsayılabilir (119). Ancak Uterus 11 çalışmasında olduğu gibi bu düşünce genel sağ kalıma yansımamaktadır.

Yapılan çalışmaları incelediğimiz zaman anlaşıyor ki serviks kanserinin evrelendirmesinde görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasıyla daha doğru

evreleme yapılmış ve gereksiz işlemlerden kaçınılmıştır. Hastalarda daha fazla sağkalım izlenmiş, morbidite azalmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı veya Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından değerlendirilen ve takip edilen ve hastane elektronik dosya sisteminde Ocak 2004-Ocak 2020 aralığında kayıtlı olan serviks kanserli hastalar çalışmaya alındı. Bu çalışmada pre-operatif PET/BT ve MRG görüntülemesi olmayan hastalar dahil edilmedi. Çalışmaya alınan serviks kanserli hastalar pelvik ve /veya paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmış ve en az bir görüntüleme yöntemi (MRG, PET/BT’ den en az birisi) olan hastalar olarak sınırlandırıldı. Toplam 139 hasta elde edildi. Bu 139 hastanın bazılarının histopatolojik sonucu ve radyolojik görüntüleme yöntemleri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi dışındaki merkezlerde değerlendirilmiş hastalardı ve bu hastaların histopatolojik ve radyolojik görüntüleme raporları hastane elektronik dosya sistemine kayıt edilmiştir. Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve 27.01.2021 tarih ve KAEK-100 sayılı kararla onaylandı. Hastane elektronik dosya sistemindeki hastaların histopatoloji raporları ve kullanılan görüntüleme yöntemlerinin radyoloji raporları esas alınarak lenf nodu tutulumu değerlendirildi. Retrospektif yöntemle edinilen bilgiler analiz edildi ve yorumlandı. Histopatolojik değerlendirme raporundaki pelvik ve /veya paraaortik lenf nodu metastazı altın standart olarak kabul edildi. MRG, PET/BT’ te lenf nodu görülmesi pozitif bulgu kabul edildi ve bu lenf nodları lenf nodu tutulumu var ve lenf nodu tutulumu yok olarak gruplandırıldı. Görüntüleme yöntemlerindeki pozitif veya negatif lenf nodu ile histopatolojideki altın standart olan lenf nodu metastazı kıyaslandı. Buna göre MRG, PET/BT’ in lenf nodu metastazını öngörmedeki doğruluğu, spesivitesi, sensivitesi, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değeri (NPD) hesaplandı.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi elektronik dosya sisteminden (MEDI-HASTA ve MIA-MED) elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS versiyon 20 yazılımı kullanılarak yapıldı. Histopatoloji raporlarındaki bulgular altın standart kabul edildi. Tanımlayıcı bulgular sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum maksimum; kategorik değişkenler için frekans ve yüzde ile sunuldu. İki görüntüleme yönteminin sensivite, spesivite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, doğruluk yüzdelerinin hesaplamak için dört gözlü çapraz tablolar kullanıldı. Tüm hastalar için, pelvik ve paraaortik alan özelinde duyarlılık analizleri ayrıca sunuldu. Görüntüleme yöntemlerinden elde edilen kategorik veri olan lenf nodu tutulumu var ve lenf nodu tutulumu yok ile patoloji sonucu Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar testin tanısallık değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Özellikleri

Hastaların yaş ortalaması $49,68 \pm 12,65$, %17,5' i sigara içiyor ve vücut kitle indeksi ortalaması 22.71 (17,3-42,8) olarak saptanmıştır. 139 hastanın 110' u normal spontan doğum yapmış, 29' u sezaryan ile doğum yapmış ve ortalama her kişi 3 kez gebe kalmıştır. 139 hastanın 91 (%65,5)' i herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmamış, 26 (%18,7)' si OKS kullanmış, 20 (%14,4)' si RİA kullanmış ve 2 (%1,4)' si kondom kullanmıştır. Hastaların % 46' si okuryazar değil, %16,6' sı ilköğretim / ortaokul mezunu ve % 27,4' ü lise / üniversite mezunudur (Tablo 2).

139 hastanın 24 (%17,2)' ü ilk başvuruda asemptomatik, 53 (%38,1)' nün ilk şikayeti post koital vajinal kanama, 30 (%21,5)' unun vajinal akıntı, 17 (%12,2)' sinin menometroraji, 4 (%2,9)' nün pelvik ağrı, 11 (%7,9)' nin postmenopozal vajinal kanama olarak saptandı. HPV bakılan hastaların % 13,7' sinde HPV pozitif saptanmıştır (Tablo 2).

Hastaların %29,5' inde histolojik olarak lenf nodu tutulumu saptandı, % 70' inde histolojik olarak lenf nodu tutulumu saptanmadı. 139 hastanın 33 (%23,7)'

ünde pelvik lenf nodu tutulumu, 3 (%2.2)' ünde paraaortik lenf nodu tutulumu ve 5 (%3,6)' inde pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu saptanmıştır. Hastaların %56,1' inde MRG görüntülemesinde lenf nodu tutulumu var iken % 43.9' unda MRG görüntülemesinde lenf nodu tutulumu yok. Hastaların %38,1' inde PET/BT' de lenf nodu tutulumu saptanmış iken % 61,9' unda saptanmamıştır. Hastaların histopatolojik değerlendirilmesinde en sık skuamöz hücreli karsinom (%72,6), ikinci sıklıkta adenokarsinom (%23) saptanmıştır (Tablo 2).

Hastaların % 30,2' sinde cerrahi yöntem olarak laparoskopi kullanılmıştır. Hastaların %16,5' sinde primer tedavi olarak cerrahi tercih edilmiş, %23,7' sinde cerrahi yöntem ve adjuvan RT, %46,8' inde cerrahi yöntem ve adjuvan kemoradyoterapi (KRT), %12,2' sinde primer KRT ve %0.7' sinde primer KT ile tedavi edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2:Hastaların klinik karekteristik risk faktörleri

		Ortalama±SS/median(min-maks)	Sıklık/yüzde
Yaş		49,68±12,65	
Sigara		17,5(0-32)	
BMI		22,71(17,3-42,8)	
Gravida		3(0-10)	
Parite		3(0-8)	
Doğum şekli	NSD	110	
	CS	29	
Kontrasepsiyon	Yok	91	65,5
	OKS	26	18,7
	RIA	20	14,4
	Kondom	2	1,4

Eğitim durumu	Okur/yazar değil	64	46
	İlkokul/ortaokul	37	16,6
	Lise/üniversite	38	27,4
İlk şikayet	Aseptomatik	24	17,2
	Post koital v.k	53	38,1
	Vajinal akıntı	30	21,5
	Menometroraji	17	12,2
	Pelvik ağrı	4	2,9
	Postmenopozal v.kanama	11	7,9
HPV durumu	Var	19	13,7
	Yok	120	82,3
Evre ana başlık	Erken evre	75	54
	Lokal ileri	64	56
Lenf tutulumu(histolojik)	Var	41	29,5
	Yok	98	70,5
MRG lenf tutulumu	Var	61	56,1
	Yok	78	43,9
PET/BT lenf tutul	Var	53	38,1
	Yok	86	61,9
Lenf tutulum yeri	Pelvik	33	23,7
	Paraaortik	3	2,2
	Pelvik+paraaortik	5	3,6
Tümör histolojisi	SCC	101	72,6

	Adenoca	32	23
	Diğer	6	4,4
Laparoskopi	Var	42	30,2
	Yok	97	69,8
Primer tedavi şekli	Cerrahi	23	16,5
	Cerrahi adj RT	33	23,7
	Cerrahi adj KRT	65	46,8
	Primer KRT	17	12,2
	Primer KT	1	0,7

139 hastanın 26 (%18,7)' sı hiç smear yaptırmamış, 113 (%81,3)' ü smear yaptırmıştır. Bu 113 hastanın da 27 (%19,4)' sinin smear sonucu normal, 13(%9,4)' nün smear sonucu ASCUS, 2 (%1,4)' sinin smear sonucu LSIL, 32 (%23)' sinin smear sonucu ASC-H, 30 (%21,6)' unun smear sonucu HSIL, 1 (%0,7)' nin smear sonucu AGC olarak raporlanmıştır. 8 (%5,8)' nin smear sonucu ise serviks kanseri olarak raporlanmıştır (tablo 3).

Tablo 3: Çalışmamızdaki hastaların smear durumlarının detaylı tablosu

		sayı	Yüzde
Smear Durumu	Yok	26	18,7
	Normal	27	19,4
	ASCUS	13	9,4
	LSIL	2	1,4
	ASC-H	32	23,0
	HSIL	30	21,6
	AGC	1	,7
	Serviks kanseri	8	5,8
	Toplam	139	100,0

Hastaların %54 'ü erken evrede iken % 56' sı ileri evredeydi (Tablo 4).

Tablo 4' te hastaların detaylı evre tablosunda sunulmuştur; hastaların çoğunluğu (n:32, %23) FIGO evre 3C1P grubu oluşturmaktadır. Bunu (n:31, %22,3) FIGO 1B2 grubu takip etmektedir.

Tablo 4; Hastaların detaylı evre tablosu.			
Evre		Sayı	Yüzde
	1a1	8	5,8
	1a2	4	2,9
	1b1	20	14,4
	1b2	31	22,3
	1b3	16	11,5
	2a1	1	,7
	2a2	3	2,2
	2b	11	7,9
	3a	1	,7
	3b	2	1,4
	3c1p	32	23,0
	3c2p	7	5,0
	4a	3	2,2
	Toplam	139	100,0

4.2. MRG ve PET/BT Sonuçlarının Lenf Nodu Pozitifliği Saptaması Açısından Histopatolojik Sonuçlarla Karşılaştırılması

MRG’da lenf nodu tutulumu saptanan hasta sayısı 61 (%56,1) ve bunların da 25 (%61)’ inde histopatolojik olarak da lenf nodu tutulumu raporlanmıştır (tablo 5).

PET/BT’ de lenf nodu tutulumu saptanan hasta sayısı 53 (%38,1) ve bunların da 29 (%70,7)’ unda histopatolojik olarak da lenf nodu tutulumu raporlanmıştır (tablo 5).

Preoperatif dönemde yapılan görüntüleme yöntemlerinden MRG ve PET /BT’ nin lenf nodu pozitifliğini saptamadaki oranı histopatolojik lenf nodu tutulumu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (MRG için p:0.015; PET/BT için p:0.001). Bundan dolayı preoperatif dönemde lenf nodu durumunu değerlendirmek için MRG ve PET/BT’ nin kullanılmasının efektif olacağı kanaatindeyiz.

Tablo 5: Lenf nodu tutulumu ile MRG ve PET/BT arasındaki ilişki.

		Lenf nodu tutulumu var n=41	Lenf nodu tutulumu Yok n=98	P value
MRG	Var (61)	25(61%)	36(36,7)	0,015
	Yok (78)	16(39%)	62(63,3%)	
PET/BT	Var (53)	29(70,7%)	24(24,5%)	0,001
	Yok (86)	12(29,3%)	74(75,5%)	

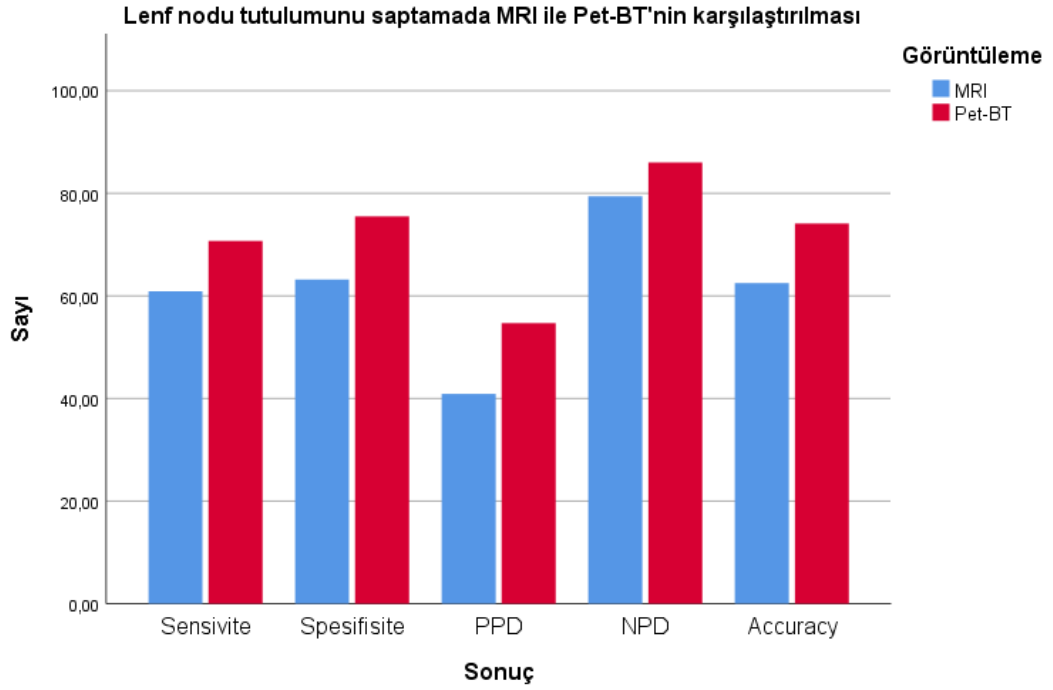
4.3.MRG ve PET/BT'nin Lenf Nodu Metastazını Saptamadaki Duyarlılık Analizleri

Tablo 6: Görüntüleme yöntemlerinin sensitivite ve spesifisite analizi.										
Görüntüleme yöntemi	n	G P	G N	Y P	Y N	Sensitiv ite	Spesifis ite	PPD	NP D	Accura cy
MRG	13 9	2 5	62 6	2 6	16 6	60,9%	63,2%	40,9 %	79,4 %	62,5%
PET/BT	13 9	2 9	74 4	2 4	12 4	70,7%	75,5%	54,7 %	86%	74,1%
GP: Gerçek Pozitif GN: Gerçek Negatif YP: Yalancı Pozitif YN: Yalancı Negatif PPD: Pozitif Prediktif Değer NPD: Negatif Prediktif Değer Accuracy: Doğruluk										

PET/BT' nin metastatik lenf nodunu öngörmedeki sensitivitesi, spesivitesi, pozitif ve negatif prediktif değeri ve doğruluğu sırasıyla %70,7, %75,5, %54,7, %86, %74,1'dir (Tablo 6).

MRG'ın metastatik lenf nodunu tespit etmedeki sensitivitesi, spesivitesi, pozitif ve negatif prediktif değeri ve doğruluğu sırasıyla %60,9, %63,2, %40,9, %79,4, %62,5'dir (Tablo 6).

Şekil 1 'de de görüldüğü gibi lenf nodu tutulumunu değerlendirmede görüntüleme yöntemlerinin yeri çok kıymetlidir. Biz de çalışmamızda pre op lenf nodu metastazının saptanmasında PET/BT ve MRG' ın etkinliğini belirlemeye çalıştık.



Şekil 1: Lenf nodu tutulumunu saptamada MRG ile PET/BT nin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Serviks kanseri, 2020 yılında dünya çapında tahmini 604.000 yeni vaka ve 342.000 ölümle, en sık teşhis edilen dördüncü kanser ve kadınlarda kanser ölümlerinin dördüncü önde gelen nedenidir. Serviks kanseri ölümlerinin %90' ı düşük gelirli ve orta gelirli ülkelerde olmaktadır. Tarama ve aşının geliştirilmesine rağmen 35 yaşından küçük kadınlarda en yaygın ölüm nedenidir ve Sahra Altı Afrika ve Güney Afrika' nın çoğunluğunda kadınlarda kanser ölümlerinin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir (1).

Evreleme, klinik olarak tümör boyutuna ve pelvik yayılımına göre belirlenir. Uygun yönetimi, tedavinin ilk seyrini (cerrahi ve cerrahi olmayan) ve hastanın prognozunu belirlemeye yardımcı olacak olan doğru evrelemedir. Mikroskopik lezyonlar histolojik olarak belirlenebileceği için konizasyondan sonra belirlenir. Klinik evreleme, DOĞÜ' lerde erişilebilir olduğu ve lokal ileri hastalığın değerlendirilmesinde doğru olduğu için cerrahi evrelemeye tercih edilir. Evreleme, FIGO kılavuzlarına göre fizik muayene, endoskopik prosedürler ve görüntüleme modalitelerini birleştirir; ancak her hastada tüm modaliteleri kullanmak her zaman gerekli değildir. Doğru evreleme, tedavi planlamasında, hastalara prognoz konusunda danışmanlık verilmesinde ve araştırma çalışmaları için uygunluğun değerlendirilmesinde çok önemlidir. Metastatik paraaortik lenf nodlarının teşhisinde cerrahi evrelemenin invaziv olmayan radyolojik modalitelere karşı rolü tartışmalıdır. Para-aortik lenf nodların cerrahi ile tedavi öncesi değerlendirmesinin sistematik bir incelemesi, tedavi öncesi cerrahi evrelemenin yararına ilişkin kanıtların yetersiz olduğu ve prosedürün gerçekten zararlı olabileceği sonucuna varmıştır. Tedavi öncesi cerrahi evreleme, daha büyük bir komplikasyon riski ile ilişkili değildi; ancak klinik evrelemeye kıyasla daha kısa progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkiliydi. 5042 hastayı içeren 72 çalışmanın meta-analizinde, PET' in lenf nodlarını tespit etme duyarlılığı %75 ve özgüllük %98' idi, bu da MRG (duyarlılık %56 ve özgüllük %93) ve BT (% 58 duyarlılık ve % 92 özgüllük) üstündür. 136 hastayı kapsayan 4 çalışmayı içeren bir derlemede, PET' in para-aortik lenf nodlarını saptamadaki duyarlılığı ve özgüllüğü, pelvik lenf nodu metastazını saptaması için %79 ve %99' a kıyasla %84 ve %95' idi. Bu tür görüntüleme modaliteleri DOĞÜ' lerde mevcut olmayabilir. Evre IIIB ve IVA için klinik ve cerrahi evreleme arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur; ancak diğer evreler için bulunmamıştır (21, 22, 25, 120-122).

FIGO, serviks kanseri evrelemesini, evreyi belirlerken görüntüleme ve patolojik bulguları içerecek şekilde revize edilmiştir. Önemli bir değişiklik, nodal metastazların evreleme sistemine dahil edilmesiydi; çünkü bunun yönetim ve prognoz üzerinde büyük bir etkisi vardır. FIGO evreleme sistemi, evre IB olan 8909 hastada ve 11.733 evre III hastada nedene özgü sağkalımı gözden geçiren ve evre IB ve evre III' ün alt bölümleri içinde farklı özellikler ve sağkalım sonuçlarını

tanımlayan retrospektif bir Birleşik Devletler SEER (Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar) kohortunda doğrulanmıştır. Evre IB2 (eski FIGO evrelemesine göre) kohortunda (tümör > 4 cm) evre IB1' e (tümör < 4 cm) kıyasla serviks kanseri ölüm riskinde neredeyse iki kat artış gösterdi ve tehlike oranı 1,98 (%95 CI 1,62-2,41) olarak bulunmuştur. İlginç bir şekilde evre III kohort, evre IIIC1 (pelvik nodal hastalık) olanlar evre IIIA-B olanlardan daha üstün kansere özgü sağkalıma sahip olduklarından çok çeşitli sağkalım sonuçları aralığına sahiptir (5 yıllık sağkalım oranları %46, %42.6 ve %62.1' idi). Evre IIIA, B, C1 için sırasıyla (5 yıllık oranlar) %74.8, %58.7, %39.3' tür. Bununla birlikte, evre IIIC1 kohortunda sağkalım, T evresine göre farklılık göstermiştir. Bu, pelvik nodal metastaz varlığında primer tümör içindeki homojensizliği hesaba katmayan evre IIIC1' in bir sınırlamasını göstermiştir. Lenf nodu metastazı derecesi hakkında bilgi, yani, evre IIIC1 grubunda hacimli ve mikroskobik, para-aortik nod metastazı (evre IIIC2) varlığı veya yokluğu hakkında bilgi mevcut değildir (123,124).

Serviks kanserinde primer tümör “T” evrelemesi ağırlıklı olarak klinik olarak ve pelvik MRG ile yapılır. MRG' nin mükemmel yumuşak doku çözünürlüğü, tümör hacminin, tümör boyutunun ve parametrial invazyonun kapsamının doğru bir şekilde değerlendirilmesine izin verir. PET/BT görüntüleme, tümörün, lenf nodlarının ve metastazların glikoz metabolizması hakkında işlevsel veriler sağlar. Evreleme, yanıt değerlendirmesi ve yeniden evreleme dahil olmak üzere serviks kanseri yönetiminin çeşitli noktalarında kullanılabilir. Sınırlı uzaysal çözünürlüğü nedeniyle, PET/BT primer servikal lezyonun karakterizasyonunda veya T-evrelemesinde rol oynamaz; çünkü parametrial genişleme ve vajinal tutulum gibi lokal yayılımı doğru bir şekilde gösteremez. Nodal evreleme, hem prognozu hem de tedavi planlamasını etkilediği için önemlidir. PET/BT' nin tipik olarak cerrahi ile tedavi edilen erken evre hastalıkta evrelemedeki rolü sınırlıdır; çünkü bu grupta nodal hastalık prevalansı düşüktür. Genellikle PET çözünürlüğünün altında küçük hacimli mikrometastazlar vardır. Ameliyat öncesi PET/BT ile ilgili 159 hastada yapılan prospektif bir çalışma, erken evre (evre Ib1-IIa < 4 cm) serviks kanserinde nodal hastalığın saptanması için düşük duyarlılık (%32.1) göstermiştir. Nodal metastazların çoğu, 61 metastatik düğümden 34' ü <5 mm olan mikrometastazlardı, dolayısıyla PET çözünürlüğünün altındaydı (125).

Lokal ileri serviks kanserinde (LİSK), nodal hastalık için PET/BT' nin tanısal performansı, boyut kriterlerini kullanan standart MRG ve kontrastlı BT' den üstündür (126). Selman ve ark. (21). PET için 15.3 (7.9-29.6), MRG için 6.4 (4.9-8.3) ve BT için 4.3 (3.0-6.2) lenf nodu saptaması için pozitif olasılık oranları; PET için 0.27 (0.11-0.66) negatif olabilirlik oranları, MRG için 0.50 (0.39-0.64) ve BT için 0.58 (0.48-0.70) dir. PET/BT, MRG ve BT' nin metastatik lenf nodlarının saptanması için tanısal performansını değerlendiren 41 çalışmanın toplam örneklem büyüklüğü 4121 vakanın meta-analizi, PET' in duyarlılığının %82 ve özgüllüğünün %95 olduğunu göstermiştir. BT'de sırasıyla %50 ve %92 ve MRG için %56 ve %91 bulunmuştur (126). Sistemik bir incelemede nodal evreleme için PET/BT' nin tanısal performansının referans olarak cerrahi patoloji olan toplam 8507 vakalık örneklem büyüklüğüne sahip 27 çalışmayı içeriyordu. Bu, PET/BT için %72' lik bir duyarlılık ve %96' lık özgüllük göstermiştir (127). Histolojinin referans standart olarak kullanıldığı 10 çalışmada para-aortik lenf nodu (PALN) metastazının saptanmasında PET/BT' nin tanısal performansını değerlendiren bir meta-analiz, tutarlı bir şekilde yüksek özgüllük bildirmiştir (%97; %95 CI %93-99) ancak düşük ve heterojen duyarlılık (%34; %95 GA %10-72). Bununla birlikte, daha yüksek nodal hastalık prevalansı (>%15 prevalans) olan çalışmaların alt analizi, %73 (%95 GA, %53-%97) ve %93 (%95 CI, %86-97) özgüllük ve iyileştirilmiş duyarlılık göstermiştir (128). LİSK' li 153 hastada kombine PET / kontrastlı BT ve tek başına kontrastlı BT' nin tanısal doğruluğunu cerrahi olarak çıkarılan lenf nodu patolojisinin referans standardı ile karşılaştırılmıştır. BT'ye PET eklenmesiyle batındaki lenf nodu metastazını saptamak için duyarlılıkta sınırda anlamlı bir artış belirlenmiştir (%50' ye karşı %42), özgüllük karşılaştırılmıştır (%85' e karşı %89) (129). Çok merkezli bir RKÇ' da, para-aortik düğümlerin PET görüntülemesi negatif olan hastalarda cerrahi PALN evrelemesinin etkisini değerlendirmiştir. 237 hastanın %12' sinde PALN tutulumu vardı (%12 yanlış negatif PET oranı). Cerrahi olarak saptanan PALN metastazı ≤ 5 mm olan hastalarda ve PALN tutulumu olmayan hastalarda aynı sağkalım oranlarını bildirmişlerdir (130). LİSK için evreleme PET/BT kullanımının, tedavi amacını ve/veya RT planlamasını değiştirerek hastaların yaklaşık üçte birinde ilk tedavide büyük bir etkisi olduğu gösterilmiştir (131). 2011 yılında Salem ve ark. tarafından yayınlanan sistematik

bir derleme (132) EBRT planlamasında PET/BT' nin rolüne değinen 10 çalışmayı analiz etmiş ve hastaların %11-19' unun PET/BT sonrası evrelemenin üst evrede olduğunu ve sonuçta RT tedavisi alanında değişiklik olduğunu bulmuştur. İngiltere Kraliyet Radyologlar Koleji, ekzenteratif cerrahi için düşünülen hastaların yanı sıra radikal kemoradyoterapi için düşünülen lokal ileri serviks kanseri olan hastaların evrelemesinde veya yeniden evrelemesinde PET/BT' yi önerir. PET/BT, kemoradyoterapi sonrası lokal ileri serviks kanseri için yanıt değerlendirmesinde de kullanılabilir. Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği (ESGO), Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği (ESTRO) ve Avrupa Patoloji Derneği (ESP), lokal ileri evre serviks kanserinde nodal ve uzak hastalığın değerlendirilmesi için PET/BT veya toraks/batın BT kullanılmasını önermektedir. Pelvisin PET/BT görüntülemesinde olası yanlış pozitiflere ve yanlış negatiflere yol açabilecek çeşitli yorumlayıcı tuzaklar mevcuttur. Menstrüasyon ve ovulasyon sırasında overler, endometrium içinde ve ayrıca iyi huylu uterin fibroidleri veya endometriotik kistler içinde fizyolojik FDG alımı hastalığı taklit edebilir. Fokal üreter veya mesane aktivitesi ve fizyolojik barsak aktivitesi de patolojik alım ile karıştırılabilir veya serozal, peritoneal veya nodal hastalığın maskelenmesine yol açabilir. Bazı müsinöz veya nekrotik tümörler düşük seviyeli FDG tutulumu gösterebilir ve bu nedenle daha az kolaylıkla tespit edilebilir. Küçük lenf düğümleri veya küçük hacimli periton birikintileri PET/BT çözünürlüğünün altında olabilir ve bu nedenle FDG avid olarak tanımlanmayabilir. 2013' te yayınlanan retrospektif bir çalışma, kemoradyoterapi uygulanan 58 FIGO evre IIB-IVB serviks kanseri vakasında ön tedavi PET/BT'yi gözden geçirmiştir. İlk PET/BT görüntülemesindeki temel birinci sıra dokusal özellikleri ve hastaların klinik muayene bulguları ve tedavi sonrası görüntülemeleri ile takibini gözden geçirmiştir. PET/BT' de ileri FIGO evresi ve PALN aviditesinin varlığının kalıcı hastalığın bağımsız öngörücüleri olduğunu ve tedavi sonrası genel sağkalımı azalttığını belirlemiştir (133). İlk evreleme görüntülemesinde olduğu gibi, tedavi sonrası ortamda MRG ve BT görüntüleme, lenf nodu metastazlarını ve ekstra pelvik metastazları belirlemede sınırlı olabilir. Tedaviye bağlı yara izi veya inflamasyonda da hastalıktan ayırt etmek zor olabilir. Chu ve ark. (134) sistematik bir inceleme ve meta-analizde PET ve PET/BT görüntülemenin tanısal değerini, nükseden serviks kanserinde uzak metastazı

saptamada sırasıyla 0.87 ve 0.97 duyarlılık ve özgüllük ile doğrulamıştır. Yerel bölgesel nüks için duyarlılık ve özgüllük, PET ve PET/BT için sırasıyla 0.82 ve 0.98 idi. Bu çalışma aynı zamanda PET/BT' nin tek başına PET' e kıyasla tanısallık üstünlüğünü de doğrulamıştır. Pelvik ekzenterasyon şeklinde kurtarma tedavisinden fayda görebilecek hastalarda takip MRG veya BT' de saptanan nükseden serviks kanseri bağlamında, bir PET/BT, kapsamlı pelvik cerrahiyi boşa çıkaracak uzak hastalığın varlığını belirlemeye yardımcı olabilir. Bu, ESGO / ESTRO / ESP yönergeleri tarafından onaylanmıştır (114,135).

Signorelli ve ark. (125) 2004' ten 2010' a kadar 159 hasta Ib1-IIa <4 cm serviks kanseri olanlara PET/BT ve ardından radikal histerektomi ve pelvik lenfadenektomi uygulanmış hastaları değerlendirmişlerdir. PET BT' de sensitivite %32,1, spesifisite % 96,9, pozitif prediktif değer %69,2, negatif prediktif değer %69,2 ve doğruluk %87 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma, PET/BT' nin düşük duyarlılığa sahip olduğunu ve evre Ib1-IIa <4 cm serviks kanserinin tedavi öncesi planlamasında minimal klinik etkiye sahip olduğunu göstermiştir. PET/BT' nin düşük duyarlılığı muhtemelen erken evre serviks kanserinde tipik bir bulgu olan nodal mikro metastazların varlığından kaynaklanmaktadır (125).

Bizim çalışmamızda da hastaların %54' ü erken evrede iken % 56' sı ileri evredeydi. Hastaların çoğunluğu (n:32, %23) FIGO evre 3C1P grubunu oluşturmaktadır. Bunu (n:31, %22,3) FIGO 1B2 grubu takip etmektedir. MRG' da lenf nodu tutulumu saptanan hasta sayısı 61 (%56,1) ve bunların da 25 (%61)' inde histopatolojik olarak da lenf nodu tutulumu raporlanmıştır. PET BT' de lenf nodu tutulumu saptanan hasta sayısı 53 (%38,1) ve bunların da 29 (%70,7)' unda histopatolojik olarak da lenf nodu tutulumu raporlanmıştır. Preoperatif dönemde yapılan görüntüleme yöntemlerinden MRG ve PET BT' nin lenf nodu pozitifliğini saptamadaki oranı histopatolojik lenf nodu tutulumu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Cegla ve ark. yeni teşhis edilmiş serviks kanseri olan 105 hastaya PET/BT incelemesi yapmışlardır. 68 hastaya evre IIIA/IIIB, 19 hastaya IIB, 10 hastaya IB, 8 hastaya evre IVA/IVB tanısı konulmuş. 35 olguda PET/BT serviks dışında aktif proliferatif süreç göstermemiştir. 38 vakada iliak lenf düğümlerinde metastaz

bulunmuş ve 32 hastada taramalar, lenf düğümleri ve diğer organlar dahil olmak üzere aort bifurkasyonunun üzerinde metastazlar göstermiştir. En büyük primer tümör hacimleri uzak metastazı olan hastalarda meydana gelirken, en düşük hacim sadece serviks ile sınırlı hastalığı olan hastalarda meydana gelmiştir. Hastaların %63'ünde PET/BT sonucu FIGO sınıflamasına uyumlu, %20'inde PET/BT sonucu daha az ilerlemiş hastalık ve %17'inde daha yüksektir. PET/BT, serviks kanseri evresinin değerlendirilmesinde önemli bir etkiye sahiptir. Hastaların %30'undan fazlasında bu çalışma tedavi planında radikal bir değişiklikle sonuçlanmıştır (136).

MRG, evre IB veya daha yüksek evreler için %95'e yaklaşan doğruluk oranlarına sahiptir ve tümör boyutunu, yerini ve çevre dokulara yayılımı değerlendirmek için iyi bir modalite olarak kabul edilir. FIGO, kesin tedaviden önce evrelemede mümkün olduğunca MRG kullanımını teşvik eder, tümörün mesane ve rektuma yayılmasının değerlendirilmesi için sistoskopi ve endoskopi gibi daha invaziv tekniklerin yerine MRG'yi kabul eder. MRG %73'e varan duyarlılık ve %96'ya varan özgüllük ile lenf nodu metastazını da değerlendirebilir.

PET/BT görüntülemenin hedefleri, şüpheli lenf nodlarının sayısını ve yerini değerlendirmek ve herhangi bir metastatik yumuşak dokuyu saptamaktır. Lenf nodu için PET duyarlılığı %79 ile %91 arasında değişmektedir ve özgüllük %93 ile %100 arasında değişmektedir. PET/BT, hastalığın lokal yaygınlığının değerlendirilmesinde MRG'ye tamamlayıcı bir rol oynar, uterus kavitesine tümör yayılımı ve vajinal kaf içine kaudal uzanımlarda invaziv bir tümörün sınırlarını belirlemede yardımcı olabilir. Servikste primer tümör FDG'yi tutacak ve tümör PET/BT'de lokalize olabilse de, yoğun aktivite tümörün parametrial dokulara yayılmasını, mesane ve rektal tutulumu abartabilir. Parametrium, mesane ve rektuma lokal invazyonun olduğundan fazla gösterilmesini önlemek için PET/BT ile birlikte MRG kullanılmalıdır. Erken evre hastalığı olan hastalarda beş yıllık sağkalım, lenf nodu metastazı yokluğunda %95'ten pelvik lenf nodu metastazı varsa <%80'e ve para-aortik lenf noduna metastaz varsa <%40'a düşer. MRG'ye benzer şekilde PET/BT, hastaliksız ve genel sağkalım dahil olmak üzere hastalık yanıtını ve prognozu tahmin etmek için fonksiyonel bir görüntüleme parametresi olarak değerlendirilmektedir (137).

PET/BT, lokal ileri serviks kanserli hastalarda para-aortik lenf nodu tutulumunu değerlendirmek için en doğru görüntüleme incelemesidir. Para-aortik yayılımı belirlemede altın standart, lenf nodlarının histolojik değerlendirmesi olmaya devam etmektedir. PET/BT, patolojik evrelemede lenf nodu metastazı olan negatif PET/BT aort nodu olan hastaların yaklaşık %10-15' ini tespit edemez. Pozitif pelvik lenf nodu olan hastalarda vakaların %25-30' unda para-aortik yayılım vardır ve cerrahi evreleme, tedavi modifikasyonuna ve muhtemelen para-aortik ve uzak kontrolün iyileşmesine yol açacaktır. Cerrahi evreleme ayrıca pelvik lenf nodu metastazı olan hastaların yaklaşık %75' inde genişletilmiş alan radyasyonu ile ilişkili gereksiz toksisiteyi de önler. Para-aortik yayılımı belirlemenin en iyi yöntemi lenf nodlarının histolojik değerlendirmesidir, ancak cerrahi evrelemenin sağkalım yararı tartışmalıdır. Öte yandan, mevcut çalışmalar, muhtemelen cerrahi evrelemeden en az fayda görecektir olan pelvik lenf nodu yayılımı olmayan hastaların çoğunluğunu içermektedir (138).

Sakuragi ve ark. (139) radikal histerektomi ve pelvik lenfadenektomi yapılan 208 serviks kanseri hastasının %11.5' inde evre IB' de erken evre serviks kanseri lenfatik metastazı, evre IIA' da %26.7 ve evre IIB' de %39.2' sinde metastaz olduğunu göstermiştir. Her ne kadar metastatik lenf nodları kaçırma endişesiyle ve hayatta kalma oranını iyileştirmek için ayırım gözetmeksizin lenf nodu diseksiyonu uygulansa da nörovasküler yaralanma, lenfödem, enfeksiyon, vücudun bağışıklık sisteminde hasar gibi yan etkilerle kaçınılmaz olarak karşılaşılmaktadır. Bu nedenle, erken evre serviks kanserli hastalarda metastatik LN'lerin tanımlanması sadece gereksiz cerrahi prosedürleri önlemekle kalmaz, aynı zamanda ameliyat edilmemiş hastalar için radyasyon tedavisi ve kemoradyoterapi tedavisinin temelini oluşturur. MRG, esas olarak boyuta dayalı bir kriter kullanır, pozitif eşik olarak 1.0 cm' den büyük bir kısa eksen çapı, kısa eksen çapı 1.0 cm' den küçük olan metastatik LN' ler nadir değildir ve çapı 1.0 cm' den büyük LN' ler benign olabilir (inflamatuar gibi). Bu tür LN' ler için MRG, malignite benign ayrımı yapamaz. Kuan Lv ve ark. (144) yapmış olduğu çalışmada erken evre serviks kanserli 87 hastada PET/BT ve MRG bulguları retrospektif olarak incelenmiş ve postoperatif histopatolojik inceleme sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada pozitif LN' lerin %62.7' si (42/67) negatif olarak yanlış teşhis edilmiş ve hastaların %55.9' u

(19/34) LN'lerin çapı 1,0 cm'den küçük olduğu için yanlış sınıflandırılmıştır. Çapı 1.0 cm'den büyük 16 LN'ye yanlış metastaz teşhisi konmuş, ancak histopatolojik inceleme sonrası reaktif hiperplazi olarak doğrulanmıştır. Bu çalışmada, MRG'nin serviks kanseri metastatik lenf nodlarının saptanmasında %37.3 gibi düşük bir duyarlılığı vardı, bu da literatürde bulunan %37'ye benzerdi. PET/BT taramalarında lenf nodu metastazının tanı kriteri boyuta dayalı değil metabolizmaya dayalıdır. PET/BT'nin metastatik LN'ler için saptanabilirliği, MRG'dan açıkça daha yüksektir. Groheux ve ark. (140) serviks kanserinde lenfatik metastazın saptanmasında PET/BT'nin tanısal değerinin, BT veya MRG'den daha üstün olduğunu bildirmiştir. (Özellikle PET'de pozitif olan ancak BT ve MRG'da negatif olan LN'ler için). Chao ve ark. (141) lenf nodu tespiti ve uzak metastazda PET/BT'nin BT ve MRG'den üstün olduğunu bildirmiştir. Sironi ve ark. (142) pelvik metastatik LN'lerin saptanmasında PET/BT'nin duyarlılığı, özgüllüğü, PPD, NPD ve doğruluğunun %100 (13/13), %99.6 (675/678), %81 (13/16), %100 (675/675) ve %99,6 (688/691)'dir. MRG'nin karşılık gelen değerlerinden üstündür. PET/BT'nin metastatik LN'lerin saptanmasında MRG'den daha fazla avantajı var ve lenf nodlarının gereksiz cerrahi rezeksiyonunu azaltmaktadır. Enflamasyon, tüberküloz ve LN'lerin hiperplastik lezyonları gibi sıklıkla yanlış pozitif sonuçlar veren bazı ayırıcı tanıları düşünülmelidir. Bu çalışmada, toplam 17 yanlış pozitif pelvik LN görülmüştür. Gecikmiş 18F-FDG PET/BT görüntüleme, yanlış pozitif LN'leri dışlamada muhtemelen faydalı olmuştur ve Ma ve ark. (143) bulgularıyla uyumludur. Gecikmiş PET görüntülemesinde, 18F-FDG retansiyon indeksi, serviks kanserinin para-aortik lenf nodu metastazlarını doğrulamada yardımcı olabilir ve %10'dan fazla retansiyon indeksi ile lenfatik metastaz kriteri olarak kabul edilir. Bu uygulama özellikle SUV max 1 ile 3 arasında olan LN'ler için uygundur. Bu çalışmada hastalara gecikmiş PET/BT görüntüleme yapılmamış; bu nedenle, yanlış pozitif LN'lerin PET/BT görüntülemesinin etkinliğinin, büyük bir örneklem üzerinde gelecekteki bir çalışmada daha fazla doğrulanması gerekmektedir. Metastatik LN'leri saptamak için metabolizma temelli olan ve boyut temelli olmayan kriterleri kullanan PET/BT görüntülemenin, lenf nodu metastazlarının preoperatif saptanmasında MRG'ye kıyasla daha büyük bir değere sahip olduğunu göstermektedir (144).

Meiling Xiao ve ark. (145) yapmış olduğu meta-analizin amacı, serviks kanserli hastalarda tümör ile internal os, stromal infiltrasyon, lenf nodu metastazı ve parametrial invazyon arasındaki mesafeyi değerlendirmede geleneksel MRG' nin tanısal performansını belirlemek ve serviks kanserinin morfolojik risk faktörlerinin preoperatif değerlendirmesinde geleneksel MRG' nin güçlü ve zayıf yönlerini özetlemektir. Hem revize edilmiş FIGO hem de Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği (ESUR) sistemi, tümör boyutu, parametrial ve pelvik yan duvar invazyonu, komşu organ invazyonu ve lenf nodu metastazları gibi önemli prognostik faktörleri değerlendirmek için MRG tekniklerini önermektedir. ESUR kılavuzuna göre, fertilitiyi korumak için trakelektomiye seçmek isteyen hastalarda, tümör boyutu, servikal uzunluk ve tümörden internal os'a olan mesafe açısından uygunluğu belirlemek için MRG evrelemesi zorunludur. Bu meta-analiz, tümör ve internal os arasındaki mesafeyi değerlendirmek için geleneksel MRG' nin duyarlılıklara, özgüllüklere ve teşhis olasılık oranı, pozitif olasılık oranı ve negatif olasılık oranı sırasıyla %86, %97, 167.91, 24.74 ve 0.15 olduğunu göstermiştir; stromal infiltrasyonu değerlendirmek için sırasıyla %87, %91, %73.41, 10.22 ve 0.14; lenf nodu metastazı teşhisi için sırasıyla %51, %89, 8.63, 4.72 ve 0.55; serviks kanserinde parametrial invazyon tanısı için sırasıyla %75, %92, 34.01, 9.38 ve 0.28' dir. Alt grup analizleri, parametrial invazyonu değerlendirmek için kontrastlı MRG kullanan çalışmaların, kontrastsız MRG kullananlara göre önemli ölçüde daha yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğunu ortaya koymuştur. Lenf nodu metastazı, serviks kanserli hastalar için uygun bir tedavi stratejisinin seçilmesinde en önemli faktördür. Serviks kanserinin erken evrelerinde lenf nodu metastazı % 10 ile % 30 arasında, lokal ileri evre serviks kanserinde % 15 ile % 30 arasında insidansı vardır. Bu meta-analiz, konvansiyonel MRG' nin lenf nodu metastazını hem belirlemede hem de dışlamada orta düzeyde bir performansa sahip olduğunu göstermiştir. Serviks kanserli hastalarda pelvik metastatik lenf nodlarının saptanmasında difüzyon ağırlıklı görüntülemeye (DWI) odaklanan bir meta-analiz, duyarlılık ve özgüllüğün sırasıyla %86 ve %84 olduğunu göstermiştir (146). Choi ve ark. (126) hasta bazında metastatik lenf nodlarını saptamada PET/BT için %82' lik bir duyarlılık ve %95' lik bir özgüllük bildirmiştir. Klinik uygulamada, PET/BT servikal kanserli hastalarda metastatik lenf nodlarını saptamak için en yüksek

tanısal performansa sahip olmasına rağmen fonksiyonel MRG lenf nodu değerlendirmesi için kabul edilebilir bir alternatif sağlayabilir (145).

Standart lenf nodu evreleme prosedürü sistemik pelvik lenfadenektomidir. Pelvik lenfadenektomiden önce sentinel nod biyopsisi kuvvetli olarak önerilmektedir. Lenf nodu değerlendirilmesi cerrahi yönetimin ilk basamağı olarak uygulanmalıdır. Lenf nodu durumunun intraoperatif değerlendirilmesi (frozen kesit) önerilir. Eğer bir sentinel nod saptanamazsa, pelvik lenf nodlarının intraoperatif değerlendirilmesi düşünülmelidir. Eğer intraoperatif lenf nodu değerlendirilmesi negatif veya yapılmamışsa sistematik pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulanmalıdır. Güncel olarak sentinel nod biyopsisi tek başına prospektif klinik çalışmalar dışında önerilemez. Sistematik lenf nodu diseksiyonu pozitif lenf nodlarının en sık belirlediği alanlardaki lenf dokusunun çıkarılması sağlanarak (sentinel nodlar), obturator fossa, eksternal iliak alanlar, bilateral common iliak alanlar ve presakral alanı içerecek şekilde uygulanmalıdır. Distal eksternal iliak lenf nodları (sirkümfleks iliak lenf nodları olarak da adlandırılır) makroskopik olarak şüpheli değilse korunmalıdır. Makrometastaz veya mikrometastazlar dahil intraoperatif olarak lenf nodu tutulumu saptanırsa, daha fazladan pelvik lenf nodu diseksiyonu ve radikal histerektomi önlenmelidir. Hastalar definitif kemoradyoterapiye yönlendirilmelidir. Paraaortik lenf nodu diseksiyonu (en az inferior mezenterik artere kadar) evreleme amacıyla düşünülebilir. Tanı anında adjuvan tedavi gerektirebilecek kombine risk faktörleri biliniyorsa radikal pelvik cerrahi uygulanmadan önce definitif kemoradyoterapi ve brakiterapi düşünülebilir. Pelvik lenf nodu diseksiyonu önlenmelidir. Görüntülemelerde negatif paraaortik lenf nodu olanlarda paraaortik lenf nodu diseksiyonu (en az inferior mezenterik artere kadar) düşünülebilir. Görüntülemelerde aşık bir şekilde pelvik lenf nodu tutulumu olan hastalarda definitif kemoradyoterapi önerilir. Sentinel lenfadenektominin sensitivitesi özellikle 2 cm den küçük tümörlerde çok yüksektir. Sentinel lenf nodu bilateral saptanabildiğinde yanlış negatiflik oranı oldukça düşüktür. Bununla birlikte ultrastaging ile düşük volümlü hastalığı saptayabilmesi açısından metastaz saptanabilirliğini klasik lenfadenektomiye göre arttırmaktadır. Lokal ileri evre hastalıkta görüntülemelerde şüpheli paraaortik tutulum yoksa, mikroskopik metastazı dışlamak için

ekstraperitoneal yaklaşım ile paraaortik lenfadenektomi önerilebilir. Uzak ve nodal metastatik şüphesi olmayan olgularda konkomitan kemoradyoterapi verilmelidir. Görüntülemelerde şüpheli paraaortik lenf nodu yoksa RT alanını belirlemek için paraaortik lenfadenektomi veya bulky lenfatik metastaz bulgusu varsa lenfatik debulking önerilir (147).

248 hastadan oluşan prospektif kohortta (148) postoperatif komplikasyonların önemli olduğunu ve esas olarak üriner (%34.3), lenfovasküler (%20.6) ve nörolojik (%19.8) olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, mutlak intraoperatif komplikasyon oranı %6.4 ve ciddi postoperatif morbidite %12.1' dir. Jinekolojik kanser için paraaortik lenfadenektomili veya paraaortik lenfadenektomisiz pelvik lenfadenektomi uygulanan 264 hastadan oluşan retrospektif bir kohortta, alt ekstremiteler lenfödem oranı ameliyattan bir yıl sonra %23.1 ve bu çalışmada %14,5' ten daha yüksektir (149). Bu komplikasyonun VKİ >25 kg/m², adjuvan RT, lenfösel varlığı ve gerçekleştirilen tam lenfadenektomi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Serviks kanserli 292 hastadan oluşan prospektif bir kohortta Zikan ve ark. (150) %5.8 semptomatik olan postoperatif %16.1' lik bir lenfösel gözlemlenmiştir. Bu çalışmada postoperatif lenfösel %5.6 gibi daha düşük bir oran bulunmuştur. Bu fark, paraaortik lenfadenektomi oranının %41,4 daha yüksek olmasına ve olguların %82,5' inde laparotomi ile ana cerrahi yaklaşımın uygulanmasına bağlı olabilirken, bu çalışmada paraaortik diseksiyon oranı %6,5 ve laparotomi ile cerrahi yaklaşım oranı %10,5' idi. Nörolojik komplikasyonlar doğrudan radikal histerektomi (RH) ile değil, pelvik lenfadenektomi ile bağlantılıdır. Jinekolojik kanser için 1000 pelvik lenfadenektomi kohortunda Querleu ve ark. 3 intraoperatif obturator sinir yaralanması, genitofemoral sinir dizestezisi ve psoas kasının kısmi felcini gözlemlenmiştir (151).

Serviks kanserinde PET tarafından saptanan nodal tutulum, klinik evre ile ilgilidir. Tüm hastalık evreleri için hasta nüksü ve sağkalım sonuçlarını sınıflandırır. İlerlemiş kanserde, PALN metastazı sadece prognostik bir faktör değildir, aynı zamanda radyasyon tedavisi alanını da değiştirir. Bu nedenle, LN tutulumunun yanlış değerlendirilmesi, yetersiz tedaviye yol açabilir. MRG, tümör hacmini ve stromal invazyon derinliğini tanımlamak için en iyi görüntüleme

yöntemidir; ancak LN tutulumunun tanımı çoğunlukla boyuta dayanmaktadır ve bu teknikte %60' lık düşük duyarlılığı açıklamaktadır. Normal boyutlu bir LN' de metastaz gözden kaçabilir ve inflamatuvar LN genişlemesi, MRG görüntüleme ile kanser infiltrasyonundan güvenilir bir şekilde ayırt edilemez. PET, malign hücrelerin glikoz metabolik hızı dayalı fonksiyonel görüntüleme tekniğidir. PET, NCCN tarafından klinik evre IB2 veya daha yüksek serviks kanseri olan hastalar için tedavi öncesi değerlendirmenin bir parçası olarak tavsiye edilmektedir; ancak terapötik etkisi zor olmaya devam etmektedir. Monteil ve ark. (152) yapmış olduğu çalışmada 40 hasta prospektif olarak değerlendirmiş, 28 hastaya ilk evreleme ve lenf nodu diseksiyonu (LND) sonrasında radyo-kemoterapi (RT-KT) uygulamıştır. 6/31 hastada pelvik lenf nodu (PLN) metastazı mevcutmuş. PLN metastazlarının saptanmasında duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler (PPD, NPD) ve doğruluk MRG ile %67, %84, %50, %91, %81 ve PET ile %33, %92, %50, 85 ve %81' idi. 5/27 hastada PALN metastazı mevcut bulunmuştur. PALN metastazını saptamada duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk MRG ile %60, %73, %33, %89 , %70 ve PET ile %100, %77, %50, %100 ve %81' idi. PET, PLN için MRG' den daha az doğrudur, ancak PALN için daha doğrudur; PET, PA cerrahi prosedürlerinin yerini alamaz, ancak onlara rehberlik edebilir. PET, MRG ile birlikte, özellikle PALN olmak üzere ekstrapelvik metastazların saptanmasını iyileştirebilir.

Herhangi bir görüntüleme yöntemine bağlı olarak lenf nodu metastazları için negatif görüntüleme bulguları, serviks kanserinde gizli lenf nodu metastazlarını dışlamaz. Bu, lokal ileri serviks kanseri hastalarında (FIGO evre 2B-4) klinik/radyolojik evreye kıyasla cerrahi evrelemeden sonra (paraaortik lenf nodu diseksiyonu dahil) önemli oranda (%33) bildiren yakın tarihli bir randomize çalışma ile açıkça gösterilmiştir.(154). Ameliyat öncesi paraaortik lenf nodu metastazlarının teşhisindeki bu sınırlamalar, lokal ileri evre serviks kanserinde paraaortik lenf nodu diseksiyonunu içeren cerrahi evrelemeyi öneren ESGO-ESTRO-ESP kılavuzlarında da (2018) dikkate alınmaktadır. Görüntülemelerde nodal metastaz preoperatif olarak daha doğru bir şekilde teşhis edilirse hastalar cerrahiden kaçınarak daha doğru tedavi modaliteleri uygulanabilir. Böylece hem cerrahi hem de kemoradyasyona maruz kalma yoluyla lenf ödemi dahil uzun vadeli

yan etkilerden kaçınılabılır. Aynı zamanda tedavi maliyetlerini de azaltacaktır. Benzer şekilde, cerrahi rezektabilitenin üst sınırına yakın tümör yükü olan hastalar daha doğru karakterizasyon ve tedavi planlamasından faydalanacaktır. Pelvik lenf nodu metastazlarının saptanması için PET-BT, sentinel nod biyopsisinden biraz daha düşük tanısal performans sağlamasına rağmen geleneksel MRG, BT ve US'den daha iyi performans gösteriyor gibi görünmektedir. PET-BT özellikle metastatik hastalık riski yüksek hastalarda kullanılması tercih edilen bir noninvaziv görüntüleme yöntemidir. PET-BT'nin lenf nodu metastazlarının saptanmasında bildirilen duyarlılıkları %72-75, özgüllükleri %93-100' dür.

Çok merkezli bir çalışmada, Gee ve ark. (153) PET-BT' nin lokal ileri evre servikal kanserli hastalarda ve yüksek riskli endometriyal kanserli hastalarda uzak metastaz tespitinde evrelemede doğruluğunu değerlendirmek için yapılmıştır. Servikal kanser metastazı için sırasıyla %47.6, %93.9, %55.6 ve %91.9 ve endometriyal kanser için %66.7, %93.9, %59.3 ve %95.5' lik duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD göstermiştir. Servikal ve endometriyal kanser metastazlarının PET/BT tespitinin özgüllüğü ve PPD' si, yerel kurumsal incelemeye kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti ($P < .05$) Ayrıca, lokal ileri serviks kanserli hastaların %14'ünde beklenmedik uzak metastazlar teşhis edilmiştir. Bu nedenle, özellikle yüksek riskli servikal kanser hastalarında PET/BT' nin kullanılması, küratif tedavi için uygun olmayan hastalarda aşırı agresif prosedürleri önleyerek, daha özel terapi sağlayarak hastalara potansiyel olarak fayda sağlayacaktır (154).

Roh ve ark. (155) evre IA' dan IVA' ya olan hastalar dahil olmak üzere PET duyarlılığı, > 5 mm olan lenf düğümleri durumunda %38' den %52' ye ve > 10 mm olan lenf düğümleri durumunda %65' e yükselmiştir. Yu ve ark. (156) 14 çalışmada, PA lenf nodlarının saptanması için PET/BT' nin tanısal performansını özel olarak değerlendirmiş ve sırasıyla 0,71 ve 0,97 bir duyarlılık ve özgüllük; bir pozitif olabilirlik oranı ve negatif olabilirlik oranı 21.53 ve 0.30 olarak bildirmişlerdir. 18 F-FDG alımının primer ve metastatik lezyonlarda tümöral histotipten etkilenebileceğini ve skuamöz hücreli olmayan tümörlere kıyasla skuamöz hücrede 18 F-FDG alımının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Lin ve ark. (157) erken evre adenokarsinomlu hastalarda skuamöz karsinomaya kıyasla 18 F-FDG-PET ile nodal metastaz saptanma olasılığı daha düşüktür. Bununla birlikte,

hastaların yaklaşık %80' i ve yanlış negatif PET/BT' li 21/22 hasta skuamöz hücreli karsinom ile başvurmuş. PET/MRG gibi hibrit görüntüleme ve PET ile birleştirilmiş kontrastlı tanısal BT'nin kullanılması patolojik ve fizyolojik tutulumu daha iyi ayırt edebilir. Hasta VKİ de dikkate alınmalıdır; çünkü aşırı kilolu hastalarda görüntü kalitesi etkilenebilir ve tespit oranı düşebilir. Çok yakın tarihli bir retrospektif çalışma (ONCO-GF) (158) PA lenf nodu metastazlarının belirlenmesinde %23,5' lik bir PET/BT duyarlılığı bildirmiştir. PET/BT' de PA lenf nodu negatif olan 151 hastadan 26' sında (%17,2) makroskopik lezyon izlenmiş ve bunların 21' in de histolojik olarak kanıtlanmış metastaz vardı ve pozitif pelvik lenf tutulumlu hastaların (%18,1) yüzdesindeki artış gözlemi doğrular nitelikteydi. Para-aortik cerrahi evrelemenin, özellikle pozitif pelvik lenf tutulumu olan hastalarda radyasyon tedavisi planının bireyselleştirilmesine önemli ölçüde katkıda bulunmuştur. FRANCOGYN (116) çalışması eşzamanlı kemoradyasyon tedavisi (KRT) ile tedavi edilen LİSK' li 647 hastayı içeren ve ameliyat öncesi görüntüleme çalışmasında para-aortik metastaz kanıtı olmayan, çok değişkenli model analizi cerrahi evrelemenin hastalıksız sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olarak doğrulanmıştır. Öte yandan, Mayo Clinic kayıtlarından 148 hastayı içeren retrospektif bir çalışma (159) cerrahi ile radyolojik evrelemeyi (esas olarak BT, MRG ve PET kombinasyonuna dayalı) karşılaştıran 5 yıllık PFS' de (HR 1.11, %95 CI 0.54-2.30, $p = 0.77$) ve 5 yıllık OS (HR 1.02, %95 GA 0.46-2.29, $p = 0.96$) farklılıklar bulmamışlardır. PA lenf düğümleri metastazının varlığı, olumsuz PFS ve OS' yi önemli ölçüde öngörmüştür (HR 2.76, %95 CI 1.23-6.18, $p = 0.01$) (HR 3.46, %95 CI 1.40–8.55). Pelvik bölgede PET/BT tutulumu özellikle bilateral ise PA lenf nodunda yanlış negatif (YN) riski daha fazladır ve cerrahi diseksiyon tercih edilebilir. LİSK' de PA lenf düğümlerinin saptanmasındaki YN oranı, PET/BT teknolojisinden bağımsız olarak yüksektir. PA bölgesinde cerrahi öncesi görüntülemenin negatif olması durumunda özellikle pelvik lenf nodlarında PET/BT anormal tutulum olunca cerrahi evreleme tercih edilebilir. Ancak pelvik bölgede PET/BT negatif olduğunda PA lenf nodu tespitinde YN oranı dramatik olarak düşmektedir ve bu durumda cerrahi evreleme tartışılabilir (160).

Becker ve ark. (161) servikal kanserli 23 hastanın MRG görüntülerini analiz etmiş ve görünen difüzyon katsayısı (ADC) haritalarından çıkarılan görüntüleme

özelliklerinin histolojik farklılaşma ve nodal evre ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Meng ve ark. (162) ileri evre servikal kanserli 34 hastanın analizinde, T2WI ve ADC tabanlı özellikler, hastalığın tekrarlama ile ilişkilendirmiştir. Wu ve ark. (163) 189 servikal kanser hastasının T2WI ve ADC'deki tümör görüntüleme özelliklerinin lenf nodu metastazını yüksek oranda öngördüğünü bildirmişlerdir (validasyon kohortunda eğrialtında kalan alan (EAA) ve duyarlılık sırasıyla %0.842 ve %100). Sun ve ark. (164) serviks kanseri hastalarında neoadjuvan kemoterapi sonrası yanıtları tahmin etmek için hem T1WI hem de T2WI'den çıkarılan özelliklere sahip rastgele modelleri oluşturmuş. Görüntüleme özelliklerini araştıran önceki çalışmaların çoğu öncelikle birincil tümöre odaklanmış olsa da, hastalık durumunun daha eksiksiz bir değerlendirmesini kolaylaştırabilecek ilgili lenf düğümlerini ayrı ayrı değerlendirilmiş. Düğüm pozitif serviks kanseri hastaları için, kişiselleştirilmiş RT için ilgili lenf düğümlerine göre dozların ayarlanması gerekebilir. Bazı araştırmacılar ilgili lenf noduna RT dozunun artırılmasının bölgesel kontrolü (BK) iyileştirebileceğini savunurlar. Uzak metastazsız hayatta kalma (UMHK) için lenf nodu özelliklerinin üstün öngörücü performansı, bu özelliklerin hastalığın metastatik potansiyeli hakkında bilgi içerebileceğini düşündürmektedir. Bu sonuç cesaret vericidir; çünkü uzak metastaz riski yüksek olanları seçebilirse sistemik tedavinin yoğunlaştırılması düşünülebilir. Tedavi öncesi MRG görüntüleme özelliklerini kullanarak klinik sonuçları tahmin etmek için rastgele hayatta kalma (RHK) modelleri geliştirilmiş ve doğrulanmıştır. Primer tümör özelliklerini kullanan modeller, lokal kontrolü (LK) tahmin etmek için üstün performans gösterirken, lenf nodu özelliklerini kullananlar BK, UMHK ve OS' yi tahmin etmede üstündü. Buradan tümör ve lenf nodu görüntüleme özelliklerinin, nod pozitif serviks kanserinde klinik sonuçları öngörmeye tamamlayıcı roller oynayabileceğini göstermektedir (165).

MRG ile lenf nodu metastazlarının saptanması için duyarlılık ve özgüllük, sırasıyla %38-89 ve %78-99 arasında değişmektedir. Şüpheli lenf düğümleri tanımlamak için kullanılabilecek ek özellikler arasında yuvarlak şekil, düzensiz kenar boşlukları, heterojen T2 sinyali veya nekroz varlığı yer alır. DWI, serviks kanserli hastalarda pelvik lenf metastazlarını saptamak için yeni bir teknik olarak ortaya çıkmıştır. ADC ölçümü ile nicel değerlendirme yapılabilir. Yakın tarihli bir

meta-analizde, (166) DWI' nin 1021 hastada lenf nodu metastazlarındaki performansı ile ilgili olarak, DWI serviks kanserli hastalarda metastatik ve iyi huylu lenf nodları arasında ayırım yapmak için faydalı görünmektedir. PET/BT' nin serviks kanserli hastalarda başlangıç evrelemesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve nüksün saptanması için yararlı olduğu bulunmuştur. Torasik lenfadenopati, akciğer, kemik, periton, omentum, adrenal bez ve karaciğer gibi ekstrapelvik ve para-aortik bölgeler hakkında bilgi sağlayarak ilk evreleme iyileştirilebilir ve ayrıca lokal ileri evreli hastalarda eksternal ışın radyoterapisi ile tedavi planlamasına yardımcı olur. MRG, serviks kanserinin lokal-bölgesel evrelemesi için tercih edilen modalitedir, tedaviye yanıtı değerlendirir, tümör nüksü ve potansiyel komplikasyonları tespit eder. PET veya PET/BT ve diğer görüntüleme modaliteleri ile kombinasyon, patolojik lenf nodlarının daha doğru tespitini de gösterebilir ve bu hastalıktaki prognostik faktörler hakkında önemli bilgiler sağlar (167).

Steiner ve ark. PET/MRG, lokal tümör yayılımını ve uzak metastazı belirlemek için tek başına MRG'den daha yüksek doğruluk gösterir ve serviks kanserinin evrelemesinde PET' in tek başına MRG'ye göre katma değerini vurgulamışlardır (168).

Anner ve ark. (169) optimum tanısal görüntüleme tekniğini belirlemeyi amaçladıkları çalışmaya 27 hasta dahil etmişlerdir. Tüm hastalara lenfadenektomi uygulanmadan önce PET/BT ve MRG çekilmiş. PET, MRG ve PET/MRG' nin istatistiksel olarak birleştirilmiş sonuçları, histolojik analizlerden (altın standart) elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmış. Pelvik lenf nodu metastazlarının saptanmasına ilişkin hasta bazlı bir analiz, PET/MRG'nin %64' lük bir duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçları, PET/BT ve MRG' nin optimal tanı yöntemleri olmadığını ve serviks kanserinin pelvik N-evrelemesinde PET/MRG' nin mutlaka PET/BT' den daha iyi sonuçlara yol açmadığını göstermiştir. Wright ve ark. (170) ve Sironi ve ark. (142) erken evre serviks kanseri hastalarının ameliyat öncesi lenf düğümlerini PET/BT ile analiz etmişler ve sonuçları histolojik sonuçlarla karşılaştırmışlar. Sonuçlar, hastalarda lenf nodu metastazının saptanması için %90-97 özgüllük, %53-73 duyarlılık ve %71' lik bir PPD' idi. İkinci Uluslararası Serviks Kanseri Konferansı'nın sonuçlarıyla ilgili olarak, PET/BT' nin N-evrelemesinde en iyi tanı yöntemi ve aynı zamanda en iyi

noninvaziv yöntem gibi görünmektedir. Alman Kanser Derneği'nin Onkolojide Standartlar Bilgi Merkezi, N-evreleme için ne PET/BT ne de MRG önermekte, belirli vakalarda N-evreleme için PET veya ultrason taramasının kullanılmasını önermektedir. Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği, şüpheli pelvik ve abdominal lenf nodlarını ve ayrıca <2 cm lezyonları için değerlendirmek için MRG ile yapılmasını önermiştir. Farklı kılavuzların çeşitliliği, serviks kanserinin N-evrelemesinin optimum yöntemine ilişkin tartışmaları yansıtmaktadır. MRG, değerli bir tanı yöntemidir ve evreleme kılavuzlarında kullanımı önerilmiştir. PET/BT erken nüksleri tespit etmede etkilidir. PET/BT, yüksek kullanılabilirliği ve daha kısa görüntü alma süresi nedeniyle öngörülebilir gelecekte tercih edilen tanı yöntemi olmaya devam edecektir. Mevcut çalışmada gerçekleştirilen veri analizine dayanarak, PET/BT ve MRG, pelvik N-evrelemesi için optimal olmayan tanı yöntemleridir. Bununla birlikte, üstün non-invaziv görüntüleme yöntemlerinin olmaması nedeniyle tavsiye edilirler.

Chou ve ark. (171) PET'in FIGO evre IA2 ile IIA ve MRG tanımlı negatif nodal metastazı olan hastalarda 10 pelvik LN metastazından sadece birini (%10) saptadığını bildirmiştir. Driscoll ve ark. (172) erken evre (FIGO evre IA ile IB1) ve MRG tanımlı lenf nodu negatif serviks kanseri olan hastalarda PET/BT için duyarlılık oranının %0 olduğunu bildirmiş. Jung ve ark. (173) FIGO evre IA1-IIB serviks kanseri olan ve pelvik lenfadenektomi ile histerektomi yapılan ve ameliyattan önce BT, MRG ve PET/BT çekilen 114 hasta bu çalışmaya dahil edilmiş. Pelvik LN metastazlarının saptanması için duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk BT için %51,4, %85,9, %41,3, %90,1 ve %80,3 idi; MRG için %24,3, %96,3, %56,3, %86,8 ve %84,6; ve PET/BT için sırasıyla %48,6, %89,5, %47,4, %90,0 ve %82,9 idi. PET/BT ve BT'nin duyarlılığı MRG' den daha yüksekti (sırasıyla $p=0,004$ ve $p=0,013$). Bu çalışmada, FIGO IA-IB' li hastalarda üç görüntüleme modalitesinin duyarlılıkları, FIGO IIA-IIB' li hastalara kıyasla nispeten düşüktü. MRG' de yalnızca boyut kriterlerinin kullanılmasının sınırlı tanısal doğruluk olduğu kanıtlanmıştır. Choi ve ark. (174) lobüle veya spiküle lenf nodu sınırlarının lenf nodu metastazının güçlü belirleyicileri olduğunu bildirmiştir. Yang ve ark. (175) serviks kanserinde pelvik lenf nodlarında metastazın saptanmasında santral nekrozun yararlı olduğunu bildirmiştir. Ayrıca DWI' ye

dayanan ADC, lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesi için nispeten bağımsız bir lezyon boyutu yöntemidir. Kim ve ark. (176) DWI' nin serviks kanserinde metastatik lenf nodlarını saptamada yararlı olduğunu bildirmiştir. Choi ve ark. (177) servikal kanserli hastalarda DWI' nin lenf nodu tutulumunun karşılaştırmasının T2 ağırlıklı görüntülemeye geleneksel boyuta dayalı kriterlere kıyasla tanı performansını iyileştirdiğini bildirmiştir. Kim ve ark. (178) PET/BT ile karşılaştırıldığında birleştirilmiş MR/PET görüntülemenin metastatik lenf nodlarını saptamak için yararlı olduğunu bildirilmiştir. Lentz ve ark. (179) erken evre serviks kanseri olan 19 hastada (%15) histolojik olarak negatif lenf nodlarında mikrometastaz tanımlandığını bildirmiştir. Bu nedenle, geleneksel tekniklerle pelvik lenf nodu metastazının atlanmış olabilir. Preoperatif BT, MRG ve PET/BT' nin düşük ile orta duyarlılık ve PPD' ye ve orta ile yüksek özgüllük, NPD ve doğruluğa sahip olduğunu göstermiştir. BT ve PET/BT hala çok düşük bir duyarlılığa sahip olmasına rağmen PET/BT, pelvik lenf nodu metastazlarının saptanmasında MRG' den daha faydalıdır. (173).

Bin Liu ve ark. (180) tarafından 2017 yılında yapılan serviks kanseri hastalarında LN metastazlarının saptanmasında BT, PET veya PET/BT, MRG ve DWI-MRG' nin tanısal değerlerini değerlendirmeyi ve karşılaştırmayı amaçlayan meta analize toplam 67 makale dahil edilmiştir. Bu meta-analiz 4 modalitenin etkilerini kapsamlı bir şekilde karşılaştıran ve teşhis eden ilk çalışmadır. Bunlardan 19 tanesi BT performansını, 29 tanesi MRG performansını, 28 tanesi PET/BT performansını ve 7 tanesi DWI-MRG performansını bildirmiştir. MRG ve BT geleneksel olarak lenf nodu metastazlarını tespit etmek için yaygın olarak kullanılır, düğüm boyutu ve/veya morfolojik bilgi ölçümlerine dayalıdır. PET, düğüm boyutundan bağımsız olarak kanser hücrelerinin artan glikoz metabolizmasına dayanan fonksiyonel bir yöntemdir ve PET/BT, genellikle MRG veya BT ile teşhis edilemeyen, 5 ile 9 mm arasında değişen küçük metastatik lenf nodlarını tespit edebilir. Bir MRG tekniği olan DW-MRG, doku difüzyon özellikleri sağlayan ve bu nedenle görünür ADC kullanarak yapısal bilgi sağlayan, invazif olmayan bir fonksiyonel görüntüleme yöntemidir. PET/BT, FIGO ileri evrelemede erken evrelemeye göre daha iyi performans göstermiştir (ileri AUC 0.95, %95 GA 0.93-0.97; erken: AUC 0.76, %95 GA 0.73-0.80; Z = 2.06, p = 0.03). PET/BT' nin

özgüllüğünün, hem hasta bazlı (%94) hem de bölge veya düğüm bazlı birimlerde (%98) 4 non-invaziv modalite arasında en yüksek olduğunu bulmuştur. MRG, ileri FIGO evrelemesinde erken evrelemeye göre daha duyarlıydı (ileri: duyarlılık = 0,88, %95 GA 0,76-0,96; erken: duyarlılık = 0,52, %95 GA 0,44-0,59; Z = 4,89, p < 0,001). Bölge veya düğüm bazlı analizde 4 non-invaziv modalite arasında DWI-MRG' nin duyarlılığı (0.87) diğer 3 modaliteden çok daha iyiydi, ancak özgüllüğü diğerlerinden daha düşüktür. MRG' nin genel duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %54 ve %93' idi. Alt grup analizi, FIGO'nun lokal ileri evrelemesinde MRG' nin duyarlılığının %88 olduğunu ve erken evrelemeden (%52) önemli ölçüde yüksek olduğunu bulmuştur. MRG' nin hem paraaortik hem de pelvik lenf nodu metastazlarının saptanmasında duyarlılığı daha yüksek olmasına rağmen, duyarlılığı BT' ye benzer şekilde özgüllüğü kadar yüksek değildi. Bu çalışmaya göre, MRG ve PET/BT, LN metastazlarını saptamak için ileri evre serviks kanseri hastalarında erken evreye göre daha iyi performans göstermiştir. Bunu iki faktör açıklayabilir: daha yüksek nodal metastaz oranı ve hastalığın ileri evresinde, erken evreye göre makroskopik tümör birikintileriyle birlikte daha sık bulky nod oluşumu. Böylece PET/BT ve MRG tespit oranları artmıştır. Bu arada, bu nedenler ayrıca MRG veya PET/BT' nin duyarlılığının neden ileri evrede erken evreye göre önemli ölçüde daha iyi olduğunu, ancak özgüllüğün önemli ölçüde farklı olmadığını da açıklar. 4 non-invaziv modalite arasında, PET veya PET/BT en yüksek özgüllüğe sahip ve DWI-MRG en yüksek duyarlılığa sahiptir.(180). Bu meta-analiz ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığında; yapmış olduğumuz çalışmada hem sensitivite hem spesifisite PET BT'de daha yüksektir. Bizim çalışmamızda da 139 hasta vardı ve 32 tanesi (%23) evre 3c1p idi. Çalışmamızdaki hastaların çoğu ileri evrede olduğu için daha yüksek nodal metastaz oranına sahip olabilir ve hem PET/BT hem de MRG sensitivite ve spesifisitesi diğer çalışmalara göre daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Lee ve ark. (181) 2015 yılında ileri tedaviden önce para-aortik lenfadenektominin değerini değerlendirmiş ve PET/BT kullanan hastaların nodal evreleme cerrahisinden elde edilen sonuçlarını değerlendirmişler ve bu da kemoradyoterapiden önce hiçbir PALN metastazının maliyet etkin olamayacağını göstermişlerdir. BT, MRG ve PET kullanılarak yapılan taramalar, ameliyat öncesi

rutin olarak kullanılmaktadır. PET daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir ve PALN metastazı da dahil olmak üzere farklı türdeki uzak metastazları saptayabilir. Choi ve ark. (126) bir meta-analizde PET/BT' yi serviks kanserinin cerrahi öncesi değerlendirmesinde en avantajlı yöntem olarak tanımlamıştır. Ancak yine de yanlış negatiflik oranı %12' dir. Görüntüsünde lenfatik metastaz göstermeyen hastaların %10-15' inde patolojik olarak LN metastazı olduğu kanıtlanmıştır. Preoperatif görüntüleme değerlendirmesinin lenf nodu metastazını öngörmede duyarlılığı düşük ancak özgüllüğü yüksektir. BT, MRG ve PET-BT gibi çeşitli görüntüleme yöntemleri, lenfatik metastaz için benzer tahmin doğruluğuna sahiptir (182).

Yapmış olduğumuz çalışmada MRG için sensitivite %60,9, spesifisite %63,2, pozitif prediktif değer %40,9, negatif prediktif değer %79,4 ve doğruluk %62,5' dir. Choi ve ark. (126) arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MRG için sensitivite %56, spesifisite %91, PET/BT için %82' lik bir duyarlılık ve %95' lik bir özgüllük bildirmişlerdir. FIGO evrelemesini, evreyi belirlerken görüntüleme ve patolojik bulguları içerecek şekilde revize etmiştir. Önemli bir değişiklik, nodal metastazların evreleme sistemine dahil edilmesi idi; çünkü bunun yönetim ve prognoz üzerine büyük katkısı olduğu izlenmiştir. Bizim çalışmamızda PET BT' de ise sensitivite %70,7, spesifisite %75,5, pozitif prediktif değer %54,7, negatif prediktif değer %86 ve doğruluk %74,1 olarak tespit ettik. MRG ile PET BT kıyaslandığında PET BT daha yüksek bir sensitivite ve spesiviteye sahiptir. Lenf düğümlerine metastazı saptamak için kullanılan MRG tekniklerinin kullanımı zor ve lenf nodunun büyüklüğe bağlı olduğu için nodal metastazın saptanmasında MRG'nin düşük duyarlılık değerlerine yansımıştır. Atri ve arkadaşlarının (129) yaptığı çalışmada, PET/BT' nin serviks kanserli hastalarda abdominal lenf nodu metastazı tanısında iyi bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca bizim çalışmamız retrospektif bir çalışmadır ve bazı radyolojik görüntüleme yöntemleri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi dışında değerlendirilmiştir. Bu görüntüleme yöntemleri tek merkezli tecrübeli kişilerce değerlendirilmediği için hem PET/BT hem de MRG için çalışmamızda spesifiteyi düşürmüş olabileceğini düşünmekteyiz.

Sistemik pelvik ve paraaortik lenfadenektominin, beraberinde getirdiği postoperatif komplikasyonlardan dolayı ileri evre serviks kanserinde bile sorgulanır hale gelmesiyle birlikte metastatik lenf nodunu tespit etmekte cerrahi evreleme dışında bir yöntem arayışı oluşmuştur. Literatür verileri ve bizim elde ettiğimiz verilere göre preoperatif görüntüleme yöntemleriyle (MRG, PET/BT) tedavinin düzenlenmesine yardımcı olacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

- 1) PET/BT' nin metastatik lenf nodunu öngörmedeki sensitivitesi, spesivitesi, pozitif ve negatif prediktif değeri ve doğruluğu sırasıyla %70,7, %75,5, %54,7, %86, %74,1' dir (Tablo 6)
- 2) MRG' ın metastatik lenf nodunu tespit etmedeki sensitivitesi, spesivitesi, pozitif ve negatif prediktif değeri ve doğruluğu sırasıyla %60,9, %63,2, %40,9, %79,4, %62,5' dir (Tablo 6).
- 3) Görüntüleme yöntemlerinin bu istatik değeri ile özellikle ileri evre serviks kanseri hastalarında tedavi modalitesini belirlerken uygun görünmektedir; ama bu istatik verilere bakılarak mutlaka evreleme için görüntüleme yöntemleri değildir. Mevcut görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Uterin Serviks Kanserinde, Operasyon Öncesi PET/BT ve MRG Görüntülemelerindeki Lenf Nodu Pozitifliği ile Operasyon Sonrası Patoloji Sonuçlarında Tespit Edilen Lenf Nodu Metastazının Retrospektif Olarak Karşılaştırılması

AMAÇ: Serviks kanseri, 2020 yılında dünya çapında tahmini 604.000 yeni vaka ve 342.000 ölümle, en sık teşhis edilen dördüncü kanserdir. Son yıllarda dünyanın çoğu bölgesinde servikal neoplazilerin etkili taramasının mevcudiyeti, prekanseröz lezyonların tanınması tedavisi ve erken tanıya erişim, invaziv kanser için etkili tedavi serviks kanseri insidansında ve ölüm oranlarında azalma sağlamıştır. Serviks kanserinde en önemli prognostik faktör evre ve lenf nodu tutulumudur. Erken evre

serviks kanserlerinde fertilitenin korunması istenmiyorsa seçilen standart tedavi basit/radikal histerektomi ile birlikte gereken olgulara pelvik/paraaortik lenfadenektomidir. Histerektominin radikal olup olmamasında evre ve tümör büyüklüğü önemlidir. Ancak cerrahi yapılamayacak düşük kondisyona sahip hastalara primer kemoradyasyon düşünülebilir. Orta derece risk faktörleri bulunan erken evre serviks kanserli hastalarda adjuvan RT ya da adjuvan kemoradyasyon verilebilir. Yüksek derece risk faktörlerinden herhangi birisi varsa adjuvan kemoradyasyon önerilmektedir. NCCN lokal ilerlemiş servikal kanserin kemoradyasyon kararı verilmeden önce lenf nodu ve uzak metastazların belirlenmesinde PET/BT yapılmasını önermektedir. GOG 85, GOG 120 ve GOG 165 çalışmalarının verilerini analiz eden Gold ve arkadaşları, cerrahi evreleme lehine progresyonsuz sağkalım %50' ye karşı %36 ve genel sağkalımda %54' e karşı %40' idi. Hastaları uygun bir şekilde yönetebilmek ve en etkili tedavi yöntemini belirlemek için hastaların en baştan sonuna kadar dikkatli değerlendirilmesi gerekir. Hastaların morbidite ve mortalitesini arttırmamak için en önemli prognostik faktör olan evrelemeyi dikkatli yapmaktır. Bu amaçla görüntüleme yöntemlerinin (PET/BT, MRG) lenf nodu metastazlarını göstermedeki performansını araştırmak için retrospektif bir çalışma planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı veya Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından değerlendirilen ve takip edilen hastane elektronik dosya sisteminde kayıtlı olan, pelvik ve /veya paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmış ve en az bir görüntüleme yöntemi (MRG, PET/BT' den en az birisi) olan hastalar çalışmaya alındı. Bu çalışmaya 139 hasta dahil edildi. Bu hastaların histopatolojik raporlarındaki lenf nodu metastazı altın standart olarak kabul edildi. Görüntüleme yöntemlerinde (PET/BT VE MRG) lenf nodu görülmesi pozitif olarak kabul edildi ve altın standart olan patolojik lenf nodu metastazı ile karşılaştırıldı. Böylece görüntüleme yöntemlerinin lenf nodu metastazını öngörmedeki doğruluğu, spesifitesi, sensitivitesi, PPD, NPD' ı hesaplandı.

BULGULAR: Hastaların çoğunluğu (n:32,%23) FIGO evre 3C1P' dir. Bunu (n:31,%22,3) FIGO 1B2 grubu takip etmektedir. Hastaların %29,5' inde histolojik olarak lenf nodu tutulumu saptandı, % 70.5' inde histolojik olarak lenf nodu

tutulumu saptanmadı. 139 hastanın 33 (%23,7)'ünde pelvik lenf nodu tutulumu, 3 (%2,2)'ünde paraaortik lenf nodu tutulumu ve 5 (%3,6)'ünde pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu saptanmıştır. Hastaların %56,1'inde MRG görüntülemesinde lenf nodu tutulumu var iken %43,9'unda MRG görüntülemesinde lenf nodu tutulumu yoktu. Hastaların %38,1'inde PET/BT' de lenf nodu tutulumu saptanmış iken %61,9'unda saptanmamıştır. Hastaların histopatolojik değerlendirilmesinde en sık skuamöz hücreli karsinom (%72,6), ikinci sıklıkta adenokarsinom (%23) saptanmıştır. Hastaların %54'ü erken evrede iken %56'sı ileri evrededir. MRG' da lenf nodu tutulumu saptanan hasta sayısı 61 (%56,1) ve bunların da 25 (%61)'inde histopatolojik olarak da lenf nodu tutulumu raporlanmıştır. PET BT' de lenf nodu tutulumu saptanan hasta sayısı 53 (%38,1) ve bunların da 29 (%70,7)'unda histopatolojik olarak da lenf nodu tutulumu raporlanmış. PET/BT'nin metastatik lenf nodunu öngörmedeki sensitivitesi, spesivitesi, pozitif ve negatif prediktif değeri ve doğruluğu sırasıyla %70,7, %75,5, %54,7, %86, %74,1' dir. MRG' ın metastatik lenf nodunu tespit etmedeki sensitivitesi, spesivitesi, pozitif ve negatif prediktif değeri ve doğruluğu sırasıyla %60,9, %63,2, %40,9, %79,4, %62,5' dir.

SONUÇ: Elde edilen veriler ışığında serviks kanserinde tedavi yönetimini belirlerken özellikle cerrahi yöntemi seçerken ve pelvik-paraaortik lenfadenektomi yapmadan önce lenf nodu metastazlarının görüntüleme yöntemleri ile belirlenmesi tedavide yol göstereciliği çok önemlidir.

ANAHTAR KELİMELEER: PET/BT, MRG, BT, Lenfadenektomi, Serviks Kanseri, Preoperatif görüntüleme, Lenf nodu metastazı

8. ABSTRACT

OBJECTIVE: Cervical cancer is the fourth most commonly diagnosed cancer, with an estimated 604,000 new cases and 342,000 deaths worldwide in 2020. In recent years, the availability of effective screening of cervical neoplasms, recognition treatment of precancerous lesions, and access to early diagnosis, effective treatment for invasive cancer have resulted in a reduction in cervical cancer incidence and mortality in most regions of the world. The most important prognostic factors in cervical cancer are stage and lymph node involvement that. If

fertility preservation is not desired in early stage cervical cancers, the standard treatment choice is simple/radical hysterectomy with pelvic/paraortic lymphadenectomy for required cases. Stage and tumor size are important in whether hysterectomy is radical or not. However, primary chemoradiation may be considered for patients with low fitness who cannot undergo surgery. In patients with early stage cervical cancer with moderate risk factors, adjuvant radiotherapy or adjuvant chemoradiation can be given. If any of the high-grade risk factors are present, adjuvant chemoradiation is recommended. NCCN recommends PET/CT to detect lymph node and distant metastases before deciding on chemoradiation of locally advanced cervical cancer. Analyzing data from studies GOG 85, GOG 120, and GOG 165, Gold et al. found progression-free survival (50% vs. 36%) and overall survival (54% vs. 40%) in favor of surgical staging. Patients must be carefully evaluated from beginning to end in order to be able to manage them appropriately and to determine the most effective treatment method. In order not to increase the morbidity and mortality of the patients, staging, which is the most important prognostic factor, is to be done carefully. For this purpose, we planned a retrospective study to investigate the performance of imaging methods (PET/CT, MRI) in demonstrating lymph node metastases.

MATERIAL AND METHOD: Patients who underwent pelvic and/or paraortic lymph node dissection and had at least one imaging method (MRI, PET/CT) recorded in the hospital electronic file system evaluated and followed by Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Gynecological Oncology Surgery or Department of Medical Oncology were included in the study. 139 patients were included in this study. Lymph node metastasis in the histopathological reports of these patients was accepted as the gold standard. The presence of lymph nodes in imaging methods (PET/CT and MRI) was considered positive and compared with pathological lymph node metastasis, which is the gold standard. Thus, the accuracy, specificity, sensitivity, PPD, and NPD of imaging methods in predicting lymph node metastasis were calculated.

RESULTS: The majority of patients (n:32, 23%) are FIGO stage 3C1P. This is followed by the FIGO 1B2 group (n:31, 22.3%). Histologically lymph node involvement was detected in 29.5% of the patients, histologically no lymph node

involvement was detected in 70.5% of the patients. Pelvic lymph node involvement was found in 33 (23.7%) of 139 patients, paraaortic lymph node involvement in 3 (2.2%) and pelvic and paraaortic lymph node involvement in 5 (3.6%) patients. While 56.1% of the patients had lymph node involvement in MRI imaging, 43.9% did not have lymph node involvement in MRI imaging. While lymph node involvement was detected in PET/CT in 38.1% of the patients, it was not detected in 61.9% of the patients. In the histopathological evaluation of the patients, squamous cell carcinoma (72.6%) was the most common type and adenocarcinoma (23%) was the second most common. While 54% of the patients are in the early stage, 56% are in the advanced stage. The number of patients with lymph node involvement in MRI was 61 (56.1%), and histopathologically, lymph node involvement was reported in 25 (61%) of them. The number of patients with lymph node involvement in PET CT was 53 (38.1%), and histopathologically, lymph node involvement was reported in 29 (70.7%) of them. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and accuracy of PET/CT in predicting metastatic lymph node are 70.7%, 75.5%, 54.7%, 86% and 74.1%, respectively. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and accuracy of MRI in detecting metastatic lymph node are 60.9%, 63.2%, 40.9%, 79.4%, 62.5%, respectively.

CONCLUSION: In the light of the data obtained, it is very important to determine the lymph node metastases by imaging methods, and guide the treatment in determining the treatment management in cervical cancer, especially when choosing the surgical method and before performing pelvic-paraaortic lymphadenectomy.

KEY WORDS: PET/CT, MR, CT, Lymphadenectomy, Cervical Cancer, Pre-operative Screening, lymph node metastasis

9. KAYNAKLAR

- 1) Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3):209-249.
- 2) Yang R, Yutzy WH 4th, Viscidi RP, Roden RB. Interaction of L2 with beta-actin directs intracellular transport of papillomavirus and infection. *J Biol Chem.* 2003 4;278(14):12546-53.
- 3) Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE; Proyecto Epidemiológico Guanacaste Group. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst.* 2008 2;100(7):513-7.
- 4) Castle PE, Fetterman B, Akhtar I, Husain M, Gold MA, Guido R. Age-appropriate use of human papillomavirus vaccines in the U.S. *Gynecol Oncol.* 2009;114(2):365-9.
- 5) Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond).* 2006;110(5):525-41
- 6) Johnson KM, Kines RC, Roberts JN, Lowy DR, Schiller JT, Day PM. Role of heparan sulfate in attachment to and infection of the murine female genital tract by human papillomavirus. *J Virol.* 2009;83(5):2067-74.
- 7) Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-9.
- 8) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2007;90:1-636.
- 9) Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, Shen X, Dallas M, Yan J. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA

vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2015 21;386(10008):2078-2088.

- 10) Westra TA, Rozenbaum MH, Rogoza RM, Nijman HW, Daemen T, Postma MJ. Until which age should women be vaccinated against HPV infection? Recommendation based on cost-effectiveness analyses. *J Infect Dis*. 2011 1;204(3):377-84.
- 11) Kahn JA, Widdice LE, Ding L, Huang B, Brown DR, Franco EL. Substantial Decline in Vaccine-Type Human Papillomavirus (HPV) Among Vaccinated Young Women During the First 8 Years After HPV Vaccine Introduction in a Community. *Clin Infect Dis*. 2016 15;63(10):1281-1287.
- 12) Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015 27;64(11):300-4.
- 13) Robinson CL, Romero JR, Kempe A, Pellegrini C; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Child/Adolescent Immunization Work Group. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger - United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017 10;66(5):134-135.
- 14) Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borja PC, Sanchez N. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(8):2147-62.
- 15) Obol JH, Harrison R, Lin S, Obwolo MJ, Richmond R. Perceptions of key informants on the provision of cervical cancer prevention and control

- programme in Uganda: implication for cervical cancer policy. *BMC Public Health*. 2020 14;20(1):1396.
- 16) Lemp JM, De Neve JW, Bussmann H, Chen S, Manne-Goehler J, Theilmann M. Lifetime Prevalence of Cervical Cancer Screening in 55 Low- and Middle-Income Countries. *JAMA*. 2020 20;324(15):1532-1542.
 - 17) Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*. 2019 3;365:l1161.
 - 18) Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020 1;383(14):1340-1348.
 - 19) Malone C, Barnabas RV, Buist DSM, Tiro JA, Winer RL. Cost-effectiveness studies of HPV self-sampling: A systematic review. *Prev Med*. 2020;132:105953.
 - 20) Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(5):321-346.
 - 21) Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard TL, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2008 25;178(7):855-62.
 - 22) Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;97(1):183-91.
 - 23) Pandharipande PV, Choy G, del Carmen MG, Gazelle GS, Russell AH, Lee SI. MRI and PET/CT for triaging stage IB clinically operable cervical cancer to appropriate therapy: decision analysis to assess patient outcomes. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 192(3):802-14.

- 24) Mitchell DG, Snyder B, Coakley F, Reinhold C, Thomas G, Amendola M. Early invasive cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study. *J Clin Oncol.* 2006 20;24(36):5687-94.
- 25) Hricak H, Gatsonis C, Chi DS, Amendola MA, Brandt K, Schwartz LH; American College of Radiology Imaging Network 6651; Gynecologic Oncology Group 183. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183. *J Clin Oncol.* 2005 20;23(36):9329-37.
- 26) Vainio S, Heikkilä M, Kispert A, Chin N, McMahon AP. Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. *Nature.* 1999 4;397(6718):405-9.
- 27) Orvis GD, Behringer RR. Cellular mechanisms of Müllerian duct formation in the mouse. *Dev Biol.* 2007 15;306(2):493-504.
- 28) Kerner H, Lichtig C. Müllerian adenosarcoma presenting as cervical polyps: a report of seven cases and review of the literature. *Obstet Gynecol.* 1993; 81(5 (Pt 1)):655-9.
- 29) Van Renterghem N, De Paepe P, Van den Broecke R, Bourgain C, Serreyn R. Primary lymphoma of the cervix uteri: a diagnostic challenge. Report of two cases and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26(1):36-8.
- 30) Simón C, Martinez L, Pardo F, Tortajada M, Pellicer A. Müllerian defects in women with normal reproductive outcome. *Fertil Steril.* 1991; 56(6):1192-3.
- 31) Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simón C, Pellicer A. Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Hum Reprod.* 1997; 12(10):2277-81.

- 32) Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update*. 2001; 7(2):161-74.
- 33) Jayasinghe Y, Rane A, Stalewski H, Grover S. The presentation and early diagnosis of the rudimentary uterine horn. *Obstet Gynecol*. 2005; 105(6):1456-67.
- 34) Vercellini P, Daguati R, Somigliana E, Viganò P, Lanzani A, Fedele L. Asymmetric lateral distribution of obstructed hemivagina and renal agenesis in women with uterus didelphys: institutional case series and a systematic literature review. *Fertil Steril*. 2007; 87(4):719-24.
- 35) Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD; Members of the LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol*. 2013; 32(1):76-115.
- 36) Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014: "The reports of my demise have been greatly exaggerated. (after a quotation from Mark Twain)". *J Low Genit Tract Dis*. 2015; 19(3):175-84.
- 37) Khan MJ, Partridge EE, Wang SS, Schiffman M. Socioeconomic status and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer*. 2005 1;104(1):61-70.
- 38) Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006 1;98(5):303-15.
- 39) Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers

worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011 15;128(4):927-35.

- 40) Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NE. A Study of Partial Human Papillomavirus Genotyping in Support of the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2020; 24(2):144-147.
- 41) Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2008 15;168(2):123-37.
- 42) Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*. 2005 20;97(14):1072-9.
- 43) Moore EE, Danielewski JA, Garland SM, Tan J, Quinn MA, Stevens MP. Clearance of human papillomavirus in women treated for cervical dysplasia. *Obstet Gynecol*. 2011; 117(1):101-108.
- 44) Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021 23;70(4):1-187.
- 45) Herfs M, Yamamoto Y, Laury A, Wang X, Nucci MR, McLaughlin-Drubin ME. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 26;109(26):10516-21.
- 46) Pett M, Coleman N. Integration of high-risk human papillomavirus: a key event in cervical carcinogenesis? *J Pathol*. 2007; 212(4):356-67.
- 47) Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Meijer CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol*. 2006 ; 208(2):152-64.

- 48) Jamieson DJ, Duerr A, Burk R, Klein RS, Paramsothy P, Schuman P; HIV Epidemiology Research Study (HERS) Group. Characterization of genital human papillomavirus infection in women who have or who are at risk of having HIV infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186(1):21-7.
- 49) Malouf MA, Hopkins PM, Singleton L, Chhajed PN, Plit ML, Glanville AR. Sexual health issues after lung transplantation: importance of cervical screening. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(7):894-7.
- 50) Tam LS, Chan AY, Chan PK, Chang AR, Li EK. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum*. 2004 ;50(11):3619-25.
- 51) Luhn P, Walker J, Schiffman M, Zuna RE, Dunn ST, Gold MA. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;128(2):265-70.
- 52) Giuliano AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harri R, Baldwi S, Papenfuss MR. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes Control*. 2002;13(9):839-46.
- 53) Madeleine MM, Anttila T, Schwartz SM, Saikku P, Leinonen M, Carter JJ. Risk of cervical cancer associated with Chlamydia trachomatis antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors. *Int J Cancer*. 2007 1;120(3):650-5.
- 54) Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J; International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002 6;94(21):1604-13.
- 55) Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies.

International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Lancet. 2007 10;370(9599):1609-21.

- 56) García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer*. 2005 20;117(4):629-37.
- 57) Zelmanowicz Ade M, Schiffman M, Herrero R, Goldstein AM, Sherman ME, Burk RD. A. Family history as a co-factor for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix: results from two studies conducted in Costa Rica and the United States. *Int J Cancer*. 2005 10;116(4):599-605.
- 58) Tambouret RH. The evolution of the Papanicolaou smear. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56(1):3-9.
- 59) Jemal A, Simard EP, Dorell C, Noone AM, Markowitz LE, Kohler B. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst*. 2013 6;105(3):175-201.
- 60) Tota JE, Chevarie-Davis M, Richardson LA, Devries M, Franco EL. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. *Prev Med*. 2011;53 Suppl 1:S12-21.
- 61) Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D. Cancer screening in the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(4):297-316.
- 62) Martin-Hirsch P, Jarvis G, Kitchener H, Lilford R. Collection devices for obtaining cervical cytology samples. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(3):CD001036.
- 63) Arbyn M, Herbert A, Schenck U, Nieminen P, Jordan J, Mcgoogan E. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening:

- recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. *Cytopathology*. 2007;18(3):133-9.
- 64) Schlichte MJ, Guidry J. Current Cervical Carcinoma Screening Guidelines. *J Clin Med*. 2015 7;4(5):918-32.
- 65) Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, Massuger LF, Vedder JE, Beijers-Broos A. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 28;302(16):1757-64.
- 66) Amies AM, Miller L, Lee SK, Koutsky L. The effect of vaginal speculum lubrication on the rate of unsatisfactory cervical cytology diagnosis. *Obstet Gynecol*. 2002;100(5 Pt 1):889-92.
- 67) Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 2012;120(5):1222-38.
- 68) Ebell MH, Thai TN, Royalty KJ. Cancer screening recommendations: an international comparison of high income countries. *Public Health Rev*. 2018 2; 39:7.
- 69) ACOG nuyitray Opinion no. 598: Committee on Adolescent Health Care: The initial reproductive health visit. *Obstet Gynecol*. 2014;123(5):1143-1147.
- 70) Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Lin J, Burda BU, Senger CA. Screening for Cervical Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011. Report No:11-05156-EF-1.
- 71) Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol*. 2015;136(2):178-82.
- 72) Kulasingam SL, Havrilesky L, Ghebre R, Myers ER. Screening for Cervical Cancer: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force

[Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Report No:11-05157-EF-1.

- 73) Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(5 Suppl 1):S28-35.
- 74) American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 140: management of abnormal cervical cancer screening test results and cervical cancer precursors. *Obstet Gynecol*. 2013;122(6):1338-67.
- 75) Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007 8;370(9590):890-907.
- 76) Thomas DB, Ray RM, Koetsawang A, Kiviat N, Kuypers J, Qin Q. Human papillomaviruses and cervical cancer in Bangkok. I. Risk factors for invasive cervical carcinomas with human papillomavirus types 16 and 18 DNA. *Am J Epidemiol*. 2001 15;153(8):723-31.
- 77) Nyitray AG, Lin HY, Fulp WJ, Chang M, Menezes L, Lu B. The role of monogamy and duration of heterosexual relationships in human papillomavirus transmission. *J Infect Dis*. 2014 1;209(7):1007-15.
- 78) de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM; HPV VVAP study group. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer*. 2013;49(16):3450-61.
- 79) De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009 1;124(7):1626-36.
- 80) Reinhardt MJ, Ehrhrit-Braun C, Vogelgesang D, Ihling C, Högerle S, Mix M. Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG PET. *Radiology*. 2001;218(3):776-82.

- 81) Chung HH, Park NH, Kim JW, Song YS, Chung JK, Kang SB. Role of integrated PET-CT in pelvic lymph node staging of cervical cancer before radical hysterectomy. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;67(1):61-6.
- 82) Wheeler CM. The natural history of cervical human papillomavirus infections and cervical cancer: gaps in knowledge and future horizons. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013;40(2):165-76.
- 83) Goodman A. HPV testing as a screen for cervical cancer. *BMJ.* 2015 30;350:h2372.
- 84) Cid-Arregui A. Therapeutic vaccines against human papillomavirus and cervical cancer. *Open Virol J.* 2009 23;3:67-83.
- 85) Ghittoni R, Accardi R, Hasan U, Gheit T, Sylla B, Tommasino M. The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human papillomaviruses. *Virus Genes.* 2010;40(1):1-13.
- 86) Lekskul N, Charakorn C, Lertkhachonsuk AA, Rattanasiri S, Israngura Na Ayudhya N. The Level of Squamous Cell Carcinoma Antigen and Lymph Node Metastasis in Locally Advanced Cervical Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(11):4719-22.
- 87) Gardner GJ, Reidy-Lagunes D, Gehrig PA. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. *Gynecol Oncol.* 2011;122(1):190-8.
- 88) Hancke K, Heilmann V, Straka P, Kreienberg R, Kurzeder C. Pretreatment staging of cervical cancer: is imaging better than palpation? Role of CT and MRI in preoperative staging of cervical cancer: single institution results for 255 patients. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(10):2856-61.
- 89) Tax C, Rovers MM, de Graaf C, Zusterzeel PL, Bekkers RL. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. *Gynecol Oncol.* 2015;139(3):559-67.
- 90) Mathevet P, Lecuru F and SENTICOL II group. Sentinel lymph-node biopsy alone decreases the morbidity of the surgical treatment of early

cervical cancer: results from the prospective randomized study Senticol2. Poster. ASCO meeting 2016.

- 91) Lecuru FR, McCormack M, Hillemanns P, Anota A, Leitao M, Mathevet P. SENTICOL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. A GINECO, ENGOT, GCIG and multicenter study. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(4):829-834.
- 92) Bats AS, Buénerd A, Querleu D, Leblanc E, Daraï E, Morice P; SENTICOL collaborative group. Diagnostic value of intraoperative examination of sentinel lymph node in early cervical cancer: a prospective, multicenter study. *Gynecol Oncol*. 2011;123(2):230-5.
- 93) Burghardt E, Baltzer J, Tulusan AH, Haas J. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer*. 1992 1;70(3):648-55.
- 94) Singh P, Tripcony L, Nicklin J. Analysis of prognostic variables, development of predictive models, and stratification of risk groups in surgically treated FIGO early-stage (IA-IIA) carcinoma cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22 (1):115–22.
- 95) Yu Q, Lou XM, He Y. Prediction of local recurrence in cervical cancer by a Cox model comprised of lymph node status, lymph-vascular space invasion, and intratumoral Th17 cell-infiltration. *Med Oncol*. 2014;31(1):795.
- 96) Wang W, Jia HL, Huang JM, Liang YC, Tan H, Geng HZ. Identification of biomarkers for lymph node metastasis in early-stage cervical cancer by tissue-based proteomics. *Br J Cancer*. 2014 2;110(7):1748-58.
- 97) Ryu SY, Kim MH, Nam BH, Lee TS, Song ES, Park CY. Intermediate-risk grouping of cervical cancer patients treated with radical hysterectomy: a Korean Gynecologic Oncology Group study. *Br J Cancer*. 2014 21;110(2):278-85.

- 98) Yan W, Qiu S, Ding Y, Zhang Q, Si L, Lv S. Prognostic value of lymphovascular space invasion in patients with early stage cervical cancer in Jilin, China: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(40):e17301.
- 99) Lombard I, Vincent-Salomon A, Validire P, Zafrani B, de la Rochefordière A, Clough K. Human papillomavirus genotype as a major determinant of the course of cervical cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2613-9.
- 100) Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 1;65(1):169-76.
- 101) Raspagliesi F, Ditto A, Quattrone P, Solima E, Fontanelli R, Dousias V. Prognostic factors in microinvasive cervical squamous cell cancer: long-term results. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(1):88-93.
- 102) Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol*. 2000;18(8):1606-13.
- 103) Monk BJ, Wang J, Im S, Stock RJ, Peters WA 3rd, Liu PY; Gynecologic Oncology Group; Southwest Oncology Group; Radiation Therapy Oncology Group. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol*. 2005;96(3):721-8.
- 104) Datta NR, Stutz E, Liu M, Rogers S, Klingbiel D, Siebenhüner A. Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2017;145(2):374-385.

- 105) Patel CN, Nazir SA, Khan Z, Gleeson FV, Bradley KM. 18F-FDG PET/CT of cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(5):1225-33.
- 106) Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(11):3406-3412.
- 107) Wright JD, Nathavithrana R, Lewin SN, Sun X, Deutsch I, Burke WM. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obstet Gynecol*. 2010;115(3):585-590.
- 108) Plante M, Renaud MC, Hoskins IA, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2005;98(1):3-10.
- 109) Jolley JA, Battista L, Wing DA. Management of pregnancy after radical trachelectomy: case reports and systematic review of the literature. *Am J Perinatol*. 2007;24(9):531-9.
- 110) Plante M. Evolution in fertility-preserving options for early-stage cervical cancer: radical trachelectomy, simple trachelectomy, neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(6):982-9.
- 111) Kim YS, Shin SS, Nam JH, Kim YT, Kim YM, Kim JH, Choi EK. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;108(1):195-200.
- 112) Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014 20;370(8):734-43.
- 113) Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, Dahl Steffensen K, Lok C, Van Calsteren K; ESGO task force 'Cancer in Pregnancy'. Gynecologic cancers

- in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(3):394-403.
- 114) Khan SR, Rockall AG, Barwick TD. Molecular imaging in cervical cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;60(2):77-92.
 - 115) Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 2008 1;112(9):1954-63.
 - 116) Dabi Y, Simon V, Carcopino X, Bendifallah S, Ouldamer L, Lavoue V; Groupe de Recherche FRANCOGYN. Therapeutic value of surgical paraaortic staging in locally advanced cervical cancer: a multicenter cohort analysis from the FRANCOGYN study group. *J Transl Med*. 2018 26;16(1):326.
 - 117) Holcomb K, Abulafia O, Matthews RP, Gabbur N, Lee YC, Buhl A. The impact of pretreatment staging laparotomy on survival in locally advanced cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1999;20(2):90-3.
 - 118) Marnitz S, Tsunoda AT, Martus P, Vieira M, Affonso Junior RJ, Nunes J. Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical cancer FIGO stages IIB-IVA: oncologic results of a prospective randomized international multicenter (Uterus-11) intergroup study. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(12):1855-1861.
 - 119) Ramirez PT, Jhingran A, Macapinlac HA, Euscher ED, Munsell MF, Coleman RL. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: a prospective correlation of surgical findings with positron emission tomography/computed tomography findings. *Cancer*. 2011 1;117(9):1928-34.
 - 120) Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet*. 2019 12;393(10167):169-182.

- 121) Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 1;29(Suppl 4):iv262.
- 122) Brockbank E, Kokka F, Bryant A, Pomel C, Reynolds K. Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 28;2013(3):CD008217.
- 123) Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2:22-36.
- 124) Matsuo K, Machida H, Mandelbaum RS, Konishi I, Mikami M. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. *Gynecol Oncol*. 2019;152(1):87-93.
- 125) Signorelli M, Guerra L, Montanelli L, Crivellaro C, Buda A, Dell'Anna T. Preoperative staging of cervical cancer: is 18-FDG-PET/CT really effective in patients with early stage disease? *Gynecol Oncol*. 2011;123(2):236-40.
- 126) Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. *Cancer Sci*. 2010;101(6):1471-9.
- 127) Ruan J, Zhang Y, Ren H. Meta-analysis of PET/CT Detect Lymph Nodes Metastases of Cervical Cancer. *Open Med (Wars)*. 2018 22;13:436-442.
- 128) Kang S, Kim SK, Chung DC, Seo SS, Kim JY, Nam BH. Diagnostic value of (18)F-FDG PET for evaluation of paraaortic nodal metastasis in patients with cervical carcinoma: a metaanalysis. *J Nucl Med*. 2010;51(3):360-7.

- 129) Atri M, Zhang Z, Dehdashti F, Lee SI, Ali S, Marques H. Utility of PET-CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in advanced cervical cancer: Results of ACRIN6671/GOG0233 trial. *Gynecol Oncol.* 2016;142(3):413-9.
- 130) Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol.* 2013 20;31(24):3026-33.
- 131) Fleming S, Cooper RA, Swift SE, Thygesen HH, Chowdhury FU, Scarsbrook AF. Clinical impact of FDG PET-CT on the management of patients with locally advanced cervical carcinoma. *Clin Radiol.* 2014;69(12):1235-43.
- 132) Salem A, Salem AF, Al-Ibraheem A, Lataifeh I, Almousa A, Jaradat I. Evidence for the use PET for radiation therapy planning in patients with cervical cancer: a systematic review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2011;4(4):173-81.
- 133) Akkas BE, Demirel BB, Dizman A, Vural GU. Do clinical characteristics and metabolic markers detected on positron emission tomography/computerized tomography associate with persistent disease in patients with in-operable cervical cancer? *Ann Nucl Med.* 2013; 27(8):756-63.
- 134) Chu Y, Zheng A, Wang F, Lin W, Yang X, Han L. Diagnostic value of 18F-FDG-PET or PET-CT in recurrent cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2014; 35(2):144-50.
- 135) Gandy N, Arshad MA, Park WE, Rockall AG, Barwick TD. FDG-PET Imaging in Cervical Cancer. *Semin Nucl Med.* 2019;49(6):461-470.
- 136) Cegla P, Urbanski B, Burchardt E, Roszak A, Cholewinski W. Influence of 18F-FDG-PET/CT on staging of cervical cancer. *Nuklearmedizin.* 2019;58(1):17-22.

- 137) Kusmirek J, Robbins J, Allen H, Barroilhet L, Anderson B, Sadowski EA. PET/CT and MRI in the imaging assessment of cervical cancer. *Abdom Imaging*. 2015;40(7):2486-511.
- 138) Martinez A, Angeles MA, Querleu D, Ferron G, Pomel C. How should we stage and tailor treatment strategy in locally advanced cervical cancer? Imaging versus para-aortic surgical staging. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(9):1434-1443.
- 139) Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R. 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 1;85(7):1547-54.
- 140) Groheux D, Hindie E, Baillet G, Hennequin C, Misset JL, Sarandi F. Intérêts de la TEP-TDM pour le cancer du col de l'utérus [Advantages of PET-CT in the work-up of cervical cancer]. *Bull Cancer*. 2009;96(2):199-211.
- 141) Chao A, Ho KC, Wang CC, Cheng HH, Lin G, Yen TC. Positron emission tomography in evaluating the feasibility of curative intent in cervical cancer patients with limited distant lymph node metastases. *Gynecol Oncol*. 2008;110(2):172-8.
- 142) Sironi S, Buda A, Picchio M, Perego P, Moreni R, Pellegrino A. Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/CT. *Radiology*. 2006;238(1):272-9.
- 143) Ma SY, See LC, Lai CH, Chou HH, Tsai CS, Ng KK. Delayed (18)F-FDG PET for detection of paraaortic lymph node metastases in cervical cancer patients. *J Nucl Med*. 2003;44(11):1775-83.
- 144) Lv K, Guo HM, Lu YJ, Wu ZX, Zhang K, Han JK. Role of 18F-FDG PET/CT in detecting pelvic lymph-node metastases in patients with early-stage uterine cervical cancer: comparison with MRI findings. *Nucl Med Commun*. 2014;35(12):1204-11.

- 145) Xiao M, Yan B, Li Y, Lu J, Qiang J. Diagnostic performance of MR imaging in evaluating prognostic factors in patients with cervical cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2020;30(3):1405-1418.
- 146) Shen G, Zhou H, Jia Z, Deng H. Diagnostic performance of diffusion-weighted MRI for detection of pelvic metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol.* 2015 ;88(1052):20150063.
- 147) Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(4):641-655.
- 148) Balaya V, Mathevet P, Magaud L, Delomenie M, Bonsang-Kitzis H, Ngô C. Predictive factors of severe perioperative morbidity of radical hysterectomy with lymphadenectomy in early-stage cervical cancer: A French prospective multicentric cohort of 248 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(4):650-658.
- 149) Kuroda K, Yamamoto Y, Yanagisawa M, Kawata A, Akiba N, Suzuki K. Risk factors and a prediction model for lower limb lymphedema following lymphadenectomy in gynecologic cancer: a hospital-based retrospective cohort study. *BMC Womens Health.* 2017 25;17(1):50.
- 150) Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, Slama J, Weinberger V, Dusek L. A prospective study examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecological cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;137(2):291-8.
- 151) Querleu D, Leblanc E, Cartron G, Narducci F, Ferron G, Martel P. Audit of preoperative and early complications of laparoscopic lymph node dissection in 1000 gynecologic cancer patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(5):1287-92.

- 152) Monteil J, Maubon A, Leobon S, Roux S, Marin B, Renaudie J. Lymph node assessment with (18)F-FDG-PET and MRI in uterine cervical cancer. *Anticancer Res.* 2011;31(11):3865-71.
- 153) Gee MS, Atri M, Bandos AI, Mannel RS, Gold MA, Lee SI. Identification of Distant Metastatic Disease in Uterine Cervical and Endometrial Cancers with FDG PET/CT: Analysis from the ACRIN 6671/GOG 0233 Multicenter Trial. *Radiology.* 2018;287(1):176-184.
- 154) Haldorsen IS, Lura N, Blaakær J, Fischerova D, Werner HMJ. What Is the Role of Imaging at Primary Diagnostic Work-Up in Uterine Cervical Cancer? *Curr Oncol Rep.* 2019 29;21(9):77.
- 155) Roh JW, Seo SS, Lee S, Kang KW, Kim SK, Sim JS. Role of positron emission tomography in pretreatment lymph node staging of uterine cervical cancer: a prospective surgicopathologic correlation study. *Eur J Cancer.* 2005;41(14):2086-92.
- 156) Yu W, Kou C, Bai W, Yu X, Duan R, Zhu B. The diagnostic performance of PET/CT scans for the detection of para-aortic metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: A meta-analysis. *PLoS One.* 2019 18;14(7):e0220080.
- 157) Lin AJ, Wright JD, Dehdashti F, Siegel BA, Markovina S, Schwarz J. Impact of tumor histology on detection of pelvic and para-aortic nodal metastasis with 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in stage IB cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(9):1351-1354.
- 158) De Cuypere M, Lovinfosse P, Goffin F, Gennigens C, Rovira R, Duch J. Added value of para-aortic surgical staging compared to 18F-FDG PET/CT on the external beam radiation field for patients with locally advanced cervical cancer: An ONCO-GF study. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(5):883-887.
- 159) Yang J, Delara R, Magrina J, Magtibay P, Yi J, Langstraat C. Comparing survival outcomes between surgical and radiographic lymph

node assessment in locally advanced cervical cancer: A propensity score-matched analysis. *Gynecol Oncol.* 2020;156(2):320-327.

- 160) Gouy S, Seebacher V, Chargari C, Terroir M, Grimaldi S, Ilenko A. False negative rate at 18F-FDG PET/CT in para-aortic lymphnode involvement in patients with locally advanced cervical cancer: impact of PET technology. *BMC Cancer.* 2021 6;21(1):135.
- 161) Becker AS, Ghafoor S, Marcon M, Perucho JA, Wurnig MC, Wagner MW. MRI texture features may predict differentiation and nodal stage of cervical cancer: a pilot study. *Acta Radiol Open.* 2017 17;6(10):2058460117729574.
- 162) Meng J, Liu S, Zhu L, Zhu L, Wang H, Xie L. Texture Analysis as Imaging Biomarker for recurrence in advanced cervical cancer treated with CCRT. *Sci Rep.* 2018 30;8(1):11399.
- 163) Wu Q, Wang S, Chen X, Wang Y, Dong L, Liu Z. Radiomics analysis of magnetic resonance imaging improves diagnostic performance of lymph node metastasis in patients with cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2019;138:141-148.
- 164) Sun C, Tian X, Liu Z, Li W, Li P, Chen J. Radiomic analysis for pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: A multicentre study. *EBioMedicine.* 2019;46:160-169.
- 165) Park SH, Hahm MH, Bae BK, Chong GO, Jeong SY, Na S. Magnetic resonance imaging features of tumor and lymph node to predict clinical outcome in node-positive cervical cancer: a retrospective analysis. *Radiat Oncol.* 2020 20;15(1):86.
- 166) Kuang F, Yan Z, Li H, Feng H. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted MRI for differentiation of cervical cancer and benign cervical lesions at 3.0T: Comparison with routine MRI and dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2015;42(4):1094-9.

- 167) Balcacer P, Shergill A, Litkouhi B. MRI of cervical cancer with a surgical perspective: staging, prognostic implications and pitfalls. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(7):2557-2571.
- 168) Steiner A, Narva S, Rinta-Kiikka I, Hietanen S, Hynninen J, Virtanen J. Diagnostic efficiency of whole-body 18F-FDG PET/MRI, MRI alone, and SUV and ADC values in staging of primary uterine cervical cancer. *Cancer Imaging*. 2021 22;21(1):16.
- 169) Anner P, Mayerhöfer M, Wadsak W, Geleff S, Dudczak R, Haug A. [18F]FDG-PET/CT and MRI for initial pelvic lymph node staging in patients with cervical carcinoma: The potential usefulness of [18F]FDG-PET/MRI. *Oncol Lett*. 2018;15(3):3951-3956.
- 170) Wright JD, Dehdashti F, Herzog TJ, Mutch DG, Huettner PC, Rader JS. Preoperative lymph node staging of early-stage cervical carcinoma by [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography. *Cancer*. 2005 1;104(11):2484-91.
- 171) Chou HH, Chang TC, Yen TC, Ng KK, Hsueh S, Ma SY. 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 1;24(1):123-8.
- 172) Driscoll DO, Halpenny D, Johnston C, Sheehy N, Keogan M. 18F-FDG-PET/CT is of limited value in primary staging of early stage cervical cancer. *Abdom Imaging*. 2015;40(1):127-33.
- 173) Jung W, Park KR, Lee KJ, Kim K, Lee J, Jeong S. Value of imaging study in predicting pelvic lymph node metastases of uterine cervical cancer. *Radiat Oncol J*. 2017;35(4):340-348.
- 174) Choi HJ, Kim SH, Seo SS, Kang S, Lee S, Kim JY. MRI for pretreatment lymph node staging in uterine cervical cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(5):W538-43.

- 175) Yang WT, Lam WW, Yu MY, Cheung TH, Metreweli C. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175(3):759-66.
- 176) Kim JK, Kim KA, Park BW, Kim N, Cho KS. Feasibility of diffusion-weighted imaging in the differentiation of metastatic from nonmetastatic lymph nodes: early experience. *J Magn Reson Imaging.* 2008;28(3):714-9.
- 177) Choi EK, Kim JK, Choi HJ, Park SH, Park BW, Kim N. 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(8):2024-32.
- 178) Kim SK, Choi HJ, Park SY, Lee HY, Seo SS, Yoo CW. Additional value of MR/PET fusion compared with PET/CT in the detection of lymph node metastases in cervical cancer patients. *Eur J Cancer.* 2009;45(12):2103-9.
- 179) Lentz SE, Muderspach LI, Felix JC, Ye W, Groshen S, Amezcuca CA. Identification of micrometastases in histologically negative lymph nodes of early-stage cervical cancer patients. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1204-10.
- 180) Liu B, Gao S, Li S. A Comprehensive Comparison of CT, MRI, Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/CT, and Diffusion Weighted Imaging-MRI for Detecting the Lymph Nodes Metastases in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis Based on 67 Studies. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(3):209-222.
- 181) Lee JY, Kim JW. Cost-Effectiveness Of Para-Aortic Lymphadenectomy Before Chemoradiotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer. *Value Health.* 2014;17(7):A735-6.

- 182) Du R, Li L, Ma S, Tan X, Zhong S, Wu M. Lymph nodes metastasis in cervical cancer: Incidences, risk factors, consequences and imaging evaluations. Asia Pac J Clin Oncol. 2018;14(5):e380-e385.

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

