



Serviks Kanserinde PET/BT Görüntüleme

PET/CT Imaging in Cervical Cancer

© Duygu Has Şimşek

İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Serviks kanseri dünyada en sık görülen jinekolojik kanserlerden biridir ve doğru tanı optimal tedavi yönetiminde oldukça önemlidir. Güncel kılavuzlarda belirtildiği üzere F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi (PET)/bilgisayarlı tomografi (BT) serviks kanserinin tanısında önemli rol oynamaktadır. Yeni tanı alan serviks kanserinin tedavi yönetimi klinik, histopatolojik ve görüntüleme bulguları ile birlikte Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu 2018 sınıflamasına göre planlanmaktadır. Serviks kanserinde erken evrede lokal tedaviler yeterli olurken, ilerlemiş hastalıkta sistemik tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. F-18 FDG PET/BT, lezyonların metabolik karakterini tanımlayarak servikal kanserin nodal-uzak metastazlarının saptanmasında, lokal nüks ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde tanısallığı ile avantaj sağlamaktadır. Ayrıca F-18 FDG PET/BT'nin hastaların yönetimini etkileyebilecek prognostik ve prediktif rolü vardır. F-18 FDG PET/manyetik rezonans (MR) serviks kanserinde her iki modaliteden gelen metabolik ve anatomik bulgulardan yararlanarak katkı sağlamaktadır. F-18 FDG dışında farklı PET radyofarmasötikleri de değişik endikasyonlar ile seçilmiş hastalarda kullanılmaktadır. Son zamanlarda, F-18 FDG PET/BT'nin tanısallık gücünü artırmak amacıyla kullanılan yapay zeka uygulama sonuçları umut vericidir. Bu derlemede F-18 FDG PET/BT'nin serviks kanserindeki rolü tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Serviks kanseri, F-18 FDG, PET/BT

Abstract

Cervical cancer is one of the most common gynecological cancer across the world and accurate diagnosis is crucial for optimal therapy management of patients. F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET)/computerized tomography (CT) has a significant role in diagnosis of cervical cancer, which was declared in recent guidelines. The therapy management of newly diagnosed cervical cancer is planned according to the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics 2018 classification by using clinical, histopathological and diagnostic findings. Local therapies are sufficient for early stage of cervical cancer, while systemic therapies are needed in advanced disease. F-18 FDG PET/CT has an advantage by defining metabolic characteristics of lesions which provides accurate diagnosis in detection of nodal-distant metastases, local recurrence and therapy response assessment of cervical cancer. Besides, F-18 FDG PET/CT has prognostic and predictive role which may impact the management of patients. F-18 FDG PET/magnetic resonance (MR) has also made contribution in diagnosis of cervical cancer by using the metabolic and anatomic findings of both modalities. Beyond F-18 FDG, several PET radiopharmaceuticals have also been used in selected patients with different indications. Recently, artificial intelligence implications are used to improve diagnostic power of F-18 FDG PET/CT with promising results. In the present review, the role of F-18 FDG PET/CT in cervical cancer is discussed.

Keywords: Cervical cancer, F-18 FDG, PET/CT

Giriş

Serviks kanseri dünyada en sık görülen jinekolojik malignitelerden biri olup kadınlarda kansere bağlı ölümlerde 4. sırada yer almaktadır (1). Günümüzde

human papilloma virüs (HPV) aşılı ve smear tarama testlerinin yaygınlaşması ile olgu sayıları gelişmiş ülkelerde azalırken, olguların %85'i düşük-orta gelirli ülkelerde görülmektedir (2). Histopatolojik alt tip olarak

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Duygu Has Şimşek, İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 414 20 00 E-posta: dr.duyguhas@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6945-2003

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

olguların %85-95'ini oluşturan skuamöz karsinom ile HPV virüsü arasında direkt ilişki gösterilmiş, sadece HPV tip 16 ve 18'in tüm serviks kanserlerinin %70'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir (3). Skuamöz karsinom dışında ikinci sıklıkta adenokarsinom, daha az sıklıkla ise adenoskuamöz karsinom, küçük/büyük hücreli nöroendokrin karsinom alt tipleri görülmektedir (4). Erken tanı alan serviks kanserinde 5 yıllık sağkalım %92 iken, lokal ileri hastalıkta bu oran %56'ya, uzak metastaz varlığında ise %17'ye düşmektedir (5,6). Avrupa ve Amerika Medikal Onkoloji kılavuzlarına göre mikroinvaziv serviks kanserinde kolposkopi sonrası lazer loop eksizyon, konizasyon gibi konservatif tedaviler yeterli olmakla birlikte organ sınırlı lokal invaziv hastalıkta genellikle radikal cerrahi uygulanmaktadır. Lokal ileri hastalıkta ise kemoradyoterapi önerilmektedir (7,8). Serviks kanseri evrelemede 2018'de revize edilen Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (*The International Federation of Gynaecology and Obstetrics* - FIGO) sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 1) (9). Bu sınıflamada klinik muayene büyük önem taşımakla birlikte hastalığın evrelemede manyetik rezonans (MR) ve F-18 fluorodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) gibi görüntüleme yöntemleri tümör boyutları, çevre yumuşak dokulara yayılım, pelvik/ekstrapelvik metastazların tespiti açısından önemli rol oynamaktadır. Serviks kanserinde doğru evreleme tedavi seçimi ve hastalığın prognozunu büyük ölçüde etkilemektedir. Tümörün T evrelemede klinik muayene ile birlikte sıklıkla pelvik MR kullanılmakta olup tümör boyutu dışında parametrial invazyon, vajen tutulumu ve pelvik duvar invazyonu açısından MR yol gösterici olmaktadır (10,11). Evre IB2 ve üzeri hastalarda (IIA1 hariç) ise lenf nodu ve uzak metastaz sıklığının artması nedeniyle serviks kanseri evrelemede güncel kılavuzlar tarafından F-18 FDG PET/BT veya toraks/abdominal BT önerilmektedir (12,13). Lenfatik yayılım sıklıkla parametrial, internal iliak, eksternal iliak ve presakral lenf nodlarında görülürken daha ileri aşamada common iliak ve paraaortik lenfatik istasyonlara metastaz saptanmaktadır (14). Uzak metastaz ise sırasıyla en sık akciğer, kemik ve karaciğerde görülmektedir (15). Tedavi yönetimi multidisipliner yaklaşımla FIGO evrelemede ve tümör nod metastaz (TNM) sınıflaması temel alınarak planlanmaktadır.

Tablo 1. Serviks kanseri evrelemesi

Evre	Bulgular
I	Kanser servikse sınırlı (uterin korpusta uzanım göz ardı edilmeli)
IA	İnvaziv kanser yalnızca mikroskopik olarak tespit edilmeli (maksimum invazyon derinliği <5 mm olmalı ^a)
IIA1	Stromal invazyon derinliği <3 mm
IIA2	Stromal invazyon derinliği ≥3 mm ve <5 mm
IB	Kanser servikse sınırlı ^b , invazyon derinliği ≥5 mm
IB1	Stromal invazyon derinliği ≥5 mm ve kanser boyutu <2 cm
IB2	Kanser boyutu ≥2 cm ve <4 cm
IB3	Kanser boyutu ≥4 cm
II	Kanser uterusu infiltre ancak pelvik duvar ya da vajen alt 1/3'ü korunmuş
IIA	Vajinal yayılım 2/3 üst vajende sınırlı, parametriumlar korunmuş
IIA1	Kanser boyutu <4 cm
IIA2	Kanser boyutu ≥4 cm
IIB	Parametriumlar tek veya çift taraflı infiltre ancak pelvik duvar korunmuş
III	Kanser vajen alt 1/3'ünü infiltre etmiş ve/veya pelvik duvara yayılımı ve/veya pelvik-paraaortik lenf nodlarına metastaz saptanmış ve/veya kansere bağlı hidronefroz-böbrek fonksiyon bozukluğu saptanmış
IIIA	Kanser vajen alt 1/3'ünü infiltre etmiş ancak pelvik duvara yayılmamış
IIIB	Pelvik duvara yayılmış ve/veya kansere bağlı hidronefroz-böbrek fonksiyon bozukluğu saptanmış
IIIC	Pelvik-paraaortik lenf nodlarına metastaz saptanmış ^c (tümör boyutu ve yayılımından bağımsız)
IIIC1	Yalnızca pelvik lenf nodu metastazı
IIIC2	Paraaortik lenf nodu metastazı
IV	Kanser gerçek pelvisin dışına yayılmış veya mesane/rektum mukozasına infiltre (patoloji verifiye)
IVA	Kanser komşu organlara yayılmış
IVB	Uzak metastaz

*Şüpheli durumunda alt evre kabul edilmelidir. ^aGörüntüleme ve patoloji, mümkün olduğunda, tümör boyutu ve yayılımı ile ilgili klinik bulguları desteklemek için tüm evrelerde kullanılabilir. ^bVasküler/lenfatik boşlukların tutulumu evrelemeyi değiştirmez. Lezyonun lateral uzanımı artık dikkate alınmamaktadır. ^cEvre IIIC tanımlanmasında kullanılan bulguları belirtmek için r (görüntüleme) ve p (patoloji) notasyonu eklenir. Örneğin; pelvik lenf nodu metastazı görüntüleme bulguları ile tespit edilirse Evre IIIC1r, patolojik bulgularla doğrulanırsa Evre IIIC1p olur. Görüntüleme kullanılan modalite veya patoloji tekniği her zaman belgelenmelidir

1. Serviks Kanserinde Evreleme

Evrelemede FIGO ve TNM Sınıflamasına Göre Tedavi Yönetimi

Evre IA1 ve IA2 hastalık: Kanserin yalnızca servikse sınırlı olduğu evre IA hastalıkta konizasyon/eksizyon materyalinde lenfovasküler alan invazyonu (LVSI), ekstraservikal uzanım ve stromal derinlik değerlendirmesi tedavi yönetiminde yol gösterici olmaktadır. Evre IA1 LVSI negatif hastalarda lenf nodu evrelemesi önerilmezken, pozitif hastalarda düşünülebilir. Evre IA2 hastalarda ise LVSI negatif ise sentinel lenf nodu örnekleme opsiyonel iken pozitif ise muhakkak uygulanması önerilmektedir (bknz; Jinekolojik Kanselerde Sentinel Lenf Nodu Haritalama). Evre IA1'de konizasyon yeterli olup radikal histerektomi veya parametrektomi/radyoterapi yapılmamalıdır. Evre IA2'de ise konizasyon/basit histerektomi uygulanmakta ancak parametrektomi/radyoterapi önerilmemektedir (13).

Evre IB1 ve IIA1 Hastalık: Minimal invaziv radikal cerrahi önerilen tedavi yaklaşımıdır. Pelvik lenfadenektomi öncesi sentinel lenf nodu örnekleme sistematik diseksiyon açısından yönlendirici olarak uygulanmalıdır. İntraoperatif frozen örnekleme yapılamıyor ise sistematik pelvik lenf nodu diseksiyonu düşünülmelidir. İntraoperatif olarak mikro/makro lenf nodu metastazı saptanması veya radyolojik olarak lenf nodu metastazı tanımlanması halinde radikal cerrahi ve pelvik lenf nodu diseksiyonundan vazgeçilerek hastalar kemoradyoterapiye yönlendirilmelidir. Bu hastalarda evreleme amacıyla en azından inferior mezenterik artere kadar paraaortik alan diseksiyonu opsiyonel olarak uygulanabilmektedir. Tanı anında adjuvan tedavi gerektirecek risk faktörleri söz konusu ise radikal cerrahi yerine kemoradyoterapi + brakiterapi yapılması tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Cerrahi sonrası patolojide parametrijal tutulum veya pelvik lenf nodlarında mikro/makro metastaz saptanması halinde kemoradyoterapi, vajinal sınır pozitifliği saptanması halinde kemoradyoterapi + brakiterapi tamamlayıcı tedavi olarak düşünülmelidir (13).

Evre IB2 ve IIA2 Hastalık (Radyolojik N0): Tedavide moribiditeyi artırması ve sağkalıma belirgin katkı sağlamaması nedeniyle radikal cerrahi + postoperatif eksternal radyoterapi önerilmemektedir. Öncelikle brakiterapi ve platin bazlı kemoradyoterapi tercih edilmektedir. Pelvik lenf nodu diseksiyonu bu evrede önerilmemekle birlikte inferior mezenterik artere kadar paraaortik alan diseksiyonu evreleme amacıyla opsiyonel olarak uygulanabilmektedir. Radikal cerrahi negatif risk

faktörleri (tümör boyut, LVSI ve/veya stromal invazyon derinliği) bulunmayan hastalarda ise alternatif olarak uygulanabilmektedir. Tümör boyutu büyük hastalarda ek olarak parametrektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu tavsiye edilmektedir. Lenf nodlarının preoperatif/intraoperatif değerlendirilmesi ve tedavi yaklaşımı Evre IB1/IIA1 hastalık ile benzerdir (13).

Evre IB2 ve IIA2 Hastalık (Radyolojik N+): Görüntülemelerde pelvik nodal metastaz tanımlanan hastalarda cerrahi yerine kemoradyoterapi + brakiterapi yapılması tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Pozitif lenf nodlarına ek olarak boost radyoterapi uygulanması söz konusudur. Bu hastalarda evreleme amacıyla en azından inferior mezenterik artere kadar paraaortik alan diseksiyonu opsiyonel olarak uygulanabilmektedir (13).

Evre IIB, IIIA-B, IVA: Hastalara rutin olarak platin bazlı kemoradyoterapi + brakiterapi uygulanmakta, pozitif lenf nodlarına ek olarak boost radyoterapi verilmektedir. Bu hastalarda evreleme amacıyla en azından inferior mezenterik artere kadar paraaortik alan diseksiyonu opsiyonel olarak uygulanabilmektedir. Ek olarak şüpheli lenf nodlarının diseksiyonu ve T4N0M0 hastalarda pelvik egzenterasyon seçeneği düşünülmelidir (13).

Evre IVB: Uzak metastaz saptanan olgularda metastaz yükü fazla (organ metastazı +/- nodal metastaz) ise karboplatin + paklitaksel veya sisplatin/paklitaksel sistemik kombine kemoterapiler önerilmektedir. Ek olarak tolere edebilen hastalarda tedaviye bevacizumab eklenebilmektedir. Tanı anında paraaortik lenf nodu metastazı ile sınırlı uzak metastaz saptanan olgularda küratif brakiterapi + kemoradyoterapi tedavi seçeneği olarak sunulmakla birlikte alternatif olarak genişletilmiş lenf nodu diseksiyonun eklendiği cerrahi + kemoterapi tedavi seçeneği de uygulanabilmektedir (13).

Serviks Kanseri Evrelemede Görüntüleme Yöntemleri

Tranvaginal/Rektal USG: Serviks kanseri evrelemede parametrijal invazyon, mesane/rektuma infiltrasyonun değerlendirilmesi dışında hidronefroza neden olan lokal invazyonların tespiti ve servikal kanal obstrüksiyonuna sekonder endometriyal kaviter dilatasyonların gösterilmesinde ultrasonografi (USG) bulguları önem taşımaktadır. Byun ve ark. (16) lokal ileri serviks kanserinde parametrijal invazyonun tespitinde 3D transvaginal USG için duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla %75, %90 ve %87,5 olarak tespit ederken, MR için bu oranlar sırasıyla %75, %55,6 ve %59 olarak raporlanmıştır. Ayrıca transvaginal USG'nin mesane infiltrasyonu tespitinde MR ile benzer tanısal

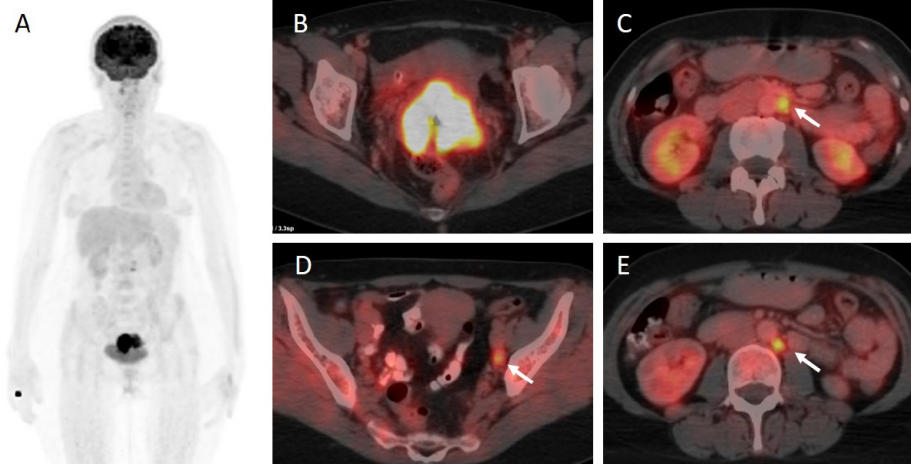
güce sahip olduğu bildirilmiştir (17). Fischerova ve ark. (18) 1 cm³'ün altındaki serviks kanserlerinin tespitinde transrektal USG'nin tanısal doğruluğu %90,5 iken MR'da bu oran %81,1 olarak bildirilmiştir (p<0,049).

MR/BT: Evrelemede evre 1B ve üzeri serviks kanserinde tümör boyutunun, parametrial/pelvik duvar invazyonunun tespitinde güncel kılavuzlar BT'ye göre üstün olan MR görüntülemeyi rutin olarak önermektedir (12,13). Toplam 14 çalışma ve 1.028 hastanın değerlendirildiği meta-analiz sonuçlarına göre MR'nin parametrial invazyon tespitinde duyarlılık ve özgüllüğü %76 ve %94 olarak bildirilmiştir (10). Mesane ve rektum infiltrasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada MR görüntülemenin duyarlılığı %71-100; özgüllüğü %88-91 olarak raporlanmıştır (19). Lenf nodu metastazlarının tespitinde MR'in duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla %37-90, %71-100 ve %67-95 olarak bildirilmiştir (20). Kısa aksı 1 cm'den küçük metastatik lenf nodlarının tespitinde MR'in tanısal gücü BT ile benzer şekilde sınırlıdır. Bu konuda daha avantajlı olan F-18 FDG PET ± BT ile MR ve BT görüntülemenin karşılaştırıldığı meta-analiz çalışmasında lenf nodu metastazının tespitinde F-18 FDG PET için duyarlılık %82, özgüllük %95 iken MR için duyarlılık %56, özgüllük %92, BT için duyarlılık %50, özgüllük %91 olarak raporlanmış ve F-18 FDG PET'in belirgin üstün olduğu gösterilmiştir (21). BT'nin nodal metastaz tespitinde yeri sınırlı olmakla birlikte güncel Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği lokal ileri serviks kanserinde veya lenf nodu metastaz şüphesi olan erken evre serviks kanserinde nodal ve uzak metastaz tespiti açısından F-18 FDG PET/BT ya da toraks/abdomen BT'yi önermektedir (13).

F-18 FDG-PET/BT: T evrelemede F-18 FDG-PET/BT'nin sınırlı yumuşak doku rezolüsyonu nedeniyle primer tümörün volümü, serviks dışı yayılımı gibi bulgular klinik muayene ve USG/MR ile belirlenmektedir. Hastaların tanısı sıklıkla konizasyon ile konulduğundan tümör volümünün tanımlanmasında postkonizasyon görüntülerdeki enflamatuvar değişiklikler F-18 FDG-PET/BT'de yanıltıcı olabilmektedir. Serviks kanseri evrelemede F-18 FDG-PET/BT özellikle nodal ve uzak metastazlarında belirlenmesinde yol gösterici olmaktadır. Güncel kılavuzlar evre IB2 ve üzeri serviks kanseri (IIA1 hariç) evrelemede F-18 FDG PET/BT veya toraks/abdominal BT önermektedir (12,13). Yapılan meta-analiz çalışmalarında serviks kanserinde nodal metastazın tespitinde F-18 FDG PET/BT için duyarlılık %65-82, özgüllük %93-97 olarak bildirilmiştir (21-23). Hastalık evresine göre değerlendirildiğinde F-18 FDG PET/BT'nin lokal ileri serviks kanserinde

nodal metastaz duyarlılığı %83 iken erken evre serviks kanserinde duyarlılığın %41'e düştüğü gösterilmiştir (22). Erken evre serviks kanserinde primer tedavi olarak sıklıkla cerrahi uygulanması ve bu hastalarda nodal metastazın düşük oranda ve çoğunlukla mikrometastatik hastalık olarak saptanması nedeniyle F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığının azaldığı düşünülmektedir. Nitekim SENTIREC çalışmasında erken evre serviks kanserinde tanımlanan metastatik lenf nodlarının yalnızca %18'inde metastazın >5 mm'den büyük olduğu ve F-18 FDG PET/BT'nin nodal metastaz tespitindeki duyarlılığın %14,8 olarak saptandığı bildirilmiş ve bu hastalarda PET/BT'nin nodal hastalıkta oldukça sınırlı katkısı olduğunu vurgulanmıştır (24). Leblanc ve ark. (25). F-18 FDG PET/BT negatif olan hastaların %15'inde paraaortik diseksiyonda metastaz saptandığını göstermiştir. Yayınlanan bir meta analiz çalışmasında F-18 FDG PET/BT'nin paraaortik nodal tutulumu %40 duyarlılık ve %93 özgüllük ile tespit edebildiği bildirilmiştir (Şekil 1) (26). Bu nedenle günümüzde paraaortik lenf nodlarının evrelemede kabul gören standart evreleme yöntemi olarak cerrahi diseksiyon opsiyonel olarak önerilmektedir (13).

Lokal ileri serviks kanseri ya da erken evre şüpheli lenf nodları tanımlanan serviks kanseri evrelemede uzak metastaz tespiti ve tümör volümünün belirlenmesinde F-18 FDG PET/BT güncel kılavuzlarca önerilen görüntüleme yöntemlerinden biridir (12,13). Yapılan 1.158 hastalık bir çalışmada evreleme amaçlı F-18 FDG PET/BT yapılan hastaların %6,2'sinde uzak metastaz saptandığı ve bu metastazların sıklıkla akciğer (%46), kemik (%22,5), omentum (%22,5) ve karaciğerde (%9) olduğu gösterilmiştir (27). Aynı çalışmada olguların %9,5'inde supraklavikuler lenf nodu metastazı bildirilmiştir. ACRIN 6671/GOG 0233 çok merkezli prospektif çalışmasında lokal ileri serviks kanseri olan hastaların %13,7'sinde uzak metastaz bulunmuş ve F-18 FDG PET/BT'nin bu metastazların saptanmasında duyarlılığı %54,8, özgüllüğü %97,7 olarak rapor edilmiştir (28). Uzak metastazların tespiti gereksiz cerrahilerin önlenerek morbiditenin azaltılmasında ve uygun tedavi yönteminin belirlenerek sağkalımın artırılmasında büyük önem taşımakta olup F-18 FDG PET/BT kabul gören tanısal duyarlılık ve az sayıdaki yanlış pozitiflik oranlarıyla bu konuda büyük rol üstlenmektedir. Fleming ve ark. (29) lokal ileri serviks kanseri nedeniyle evreleme F-18 FDG PET/BT yapılan hastaların üçte birinde tedavi yaklaşımında majör değişiklik gerçekleştiğini bildirmiştir. Salem ve ark. (30) yaptığı benzer bir meta-analiz çalışmasına göre F-18 FDG PET/BT ile evreleme



Şekil 1. Elli dört yaşında kadın hasta; serviks SCC tanısı ile evreleme amaçlı yapılan F-18 FDG PET/BT'de (A. MIP) servikste yoğun FDG tutulumu gösteren primer tümör (B. aksiyel füzyon) dışında sol paraaortik (C-E. aksiyel füzyon, beyaz oklar) ve sol eksternal iliak (D. aksiyel füzyon, beyaz ok) alanda metastatik hipermetabolik lenf nodları gösterilmektedir

SCC: Skuamöz hücreli karsinoma, FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MIP: Maksimum yoğunluk projeksiyonu

sonrası hastaların %11-19'unda radyoterapi sahası ya da dozunun arttığı gösterilmiştir.

2. Serviks Kanserinde Rekürrens

Güncel tedavi rejimleri her ne kadar sağkalım ve nüks açısından katkı sağlasa da hastaların %30'unda tedavi sonrası ilk iki yılda lokal ya da uzak metastaz nüksü gelişmektedir (31). Rekürrens hastalığın evresine göre artmakta olup evre 1A'da %0-3, evre 1B'de %13-16, evre 2A-B'de %22-31, evre 3'de %32-39 ve evre 4A'da %75 oranında görülmektedir (32). Rekürrens sıklıkla pelvis, vajinal kaf, paraaortik lenf nodları, supraklavikuler lenf nodları ve akciğerde saptanmaktadır (31). Sık rekürrensler nedeniyle hasta takibinde klinik muayene, tümör belirteçleri, smear kontrolleri ile birlikte görüntüleme yöntemleri de nüksün erken tespiti açısından büyük önem taşımaktadır.

Serviks Kanseri Rekürrensinde Tedavi Yönetimi

Güncel kılavuzlar rekürrens tanısının mümkün ise tüm olgularda histopatolojik olarak doğrulanmasını önermektedir (12,13). Primer cerrahiden sonra santral lokal rekürrenste görüntüleme kılavuzluğunda brakiterapi ile kombine definitif kemoradyoterapi tedavi seçeneği olarak sunulurken brakiterapi yerine boost radyoterapi önerilmemektedir. Primer cerrahi sonrası pelvik yan duvar nüksü var ise öncelikle definitif kemoradyoterapi uygulanmalı, pelvik yan duvara ulaşan ancak invaze etmeyen olgularda genişletilmiş pelvik cerrahi de alternatif tedavi seçeneği olarak

düşünülmelidir. Pelvik cerrahide yan duvar cerrahi sınır negatif olamayan olgularda intraoperaif radyoterapi/ brakiterapi eklenmesi önerilmektedir (13).

Radyoterapi ya da kemoradyoterapi sonrası santral lokal rekürrens saptanan olgularda pelvik yan duvar korunmuş ve ekstrapelvik lenf nodu metastazı yok ise pelvik egzantrasyon önerilmektedir. Pelvik egzantrasyon uygulanamayan hastalarda deneyimli merkezlerde yapılmak şartıyla görüntüleme kılavuzluğunda brakiterapi de alternatif olarak uygulanabilmektedir. Pelvik yan duvar invazyonu olan hastalarda lateral genişletilmiş endopelvik rezeksiyon seçeneği de tedavi seçenekleri arasındadır (13).

Serviks kanserinde özellikle kemoterapiye ilk iki ayda belirgin tedavi yanıtı gösteren hastalar rekürren hastalıkta adjuvan kemoterapi için en uygun adaydır. Rekürrenste kemoterapi cerrahi ya da radyoterapiye ek olarak uygulandığında en fazla 2-4 kür önerilmektedir. Radyoterapi alanı dışında paraaortik, supradiyafragmatik lenf nodu metastazlarında kemoterapiye ek olarak eksternal beam radyoterapi uygulanması söz konusudur. Ayrıca rekürren lenf nodu diseksiyonunun radyoterapi ile tamamlanması gerekmektedir. İzole organ metastazı varlığında lokal tedavi seçenekleri multidisipliner konseylerde değerlendirilmektedir (13).

Serviks Kanseri Rekürrensinde Görüntüleme Yöntemleri

Serviks kanseri nüksünde güncel kılavuzlar görüntüleme yöntemi olarak santral ve pelvik yan

duvar nüksünün tespitinde MR görüntüleme, lenf nodu ve uzak metastazların tespitinde ise F-18 FDG PET/BT'yi önermektedir (12,13). Ancak kemoradyoterapi sonrası izlenen fibrozis, enflamasyon, nekroz MR görüntülemeye rezidüel tümör ya da lokal nüks olarak yorumlanarak yanlış pozitifliğe neden olabilmektedir (33). F-18 FDG PET/BT'de tümörün artmış metabolizması nedeniyle fibrozis, nekroz ve rezidü/rekürrens ayrımı kolaylıkla yapılabilmektedir. Radyoterapi/cerrahiye sekonder enflamasyon nedeniyle F-18 FDG PET/BT'de oluşabilecek yanlış pozitiflikler ise rekürrens araştırılan olgularda nadiren görülmekte olup yapılan bir meta-analiz çalışmasında serviks kanserinde lokal rekürrens tespitinde F-18 FDG PET/BT'nin tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü %83 ve %96 iken uzak metastazda bu oranlar sırasıyla %90 ve %99 olarak bildirilmiştir (Şekil 2) (34). Serviks kanserinin bilinen en sık histolojik tipi olan skuamöz karsinomlarda, karsinoembriyonik antijen ve skuamöz hücreli karsinom antijeni tümör belirteci olarak rekürrenste faydalı olabilmektedir. Bu tümör belirteçlerinde açıklanamayan artış izlenen hastalar ile yapılan bir çalışmada F-18 FDG PET/BT'nin serviks kanseri nüksünü saptamada duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %100, %83,3, %82,4 ve %100 olarak bildirilmiş ve F-18 FDG PET/BT'nin rekürrens erken tespitinde oldukça başarılı olduğu vurgulanmıştır (35).

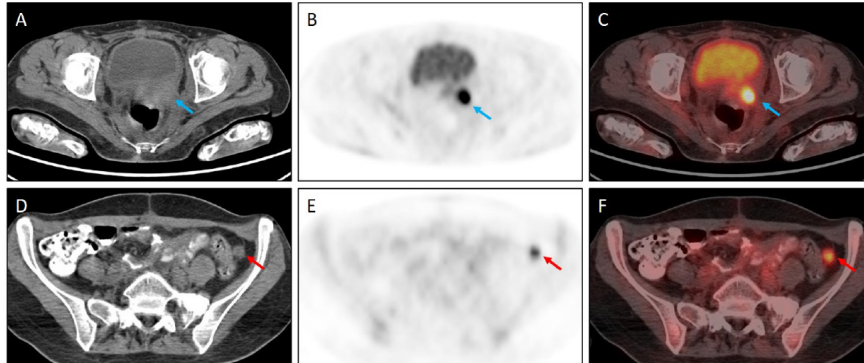
3. Serviks Kanserinde Tedavi Yanıtı Değerlendirme

Kemoradyoterapi sonrası primer tümör yanıtını değerlendirmede güncel kılavuzlar tedavi sonrası 3-6 ayda hem MR hem de F-18 FDG PET/BT görüntülemeyi

önermektedir (12,13). Kemoradyoterapi sonrası fibrozis MR'de rezidü hastalık olarak yorumlanabilirken F-18 FDG PET/BT'de bu alanlarda FDG metabolizması görülmediğinden fibrozis/rezidü hastalık ayrımı daha doğru yapılabilmektedir. MR ile F-18 FDG PET/BT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada kemoradyoterapi sonrası lokal yanıtın değerlendirilmesinde hastaların %22,5'inde PET ve MR bulgularının uyumsuz olduğu ve F-18 FDG PET/BT'nin tanısal doğruluğunun MR'dan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (%97,5 vs. %92,5) (36). Ayrıca F-18 FDG PET/BT ektrapelvik/uzak metastazların tespit edilmesini mümkün kılmakta olup yapılan bir çalışmada tedavi yanıtı değerlendirilen hastaların %10'unda F-18 FDG PET/BT ile MR'nin gösteremediği uzak metastazların saptandığı görülmüştür (36).

Schwarz ve ark. (37) yayınladığı 238 hastalık bir çalışmada kemoradyoterapi sonrası F-18 FDG PET/BT'de primer tümörde tam metabolik yanıt saptanan hastaların %23'ünde takipte nüks görülürken, parsiyel metabolik yanıt olan hastaların %65'inde, lokal progresyon tanımlanan hastaların ise tamamında tedavinin başarısız olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada parsiyel metabolik yanıt tanımlanan hastaların %35'inde takipte nüks izlenmediği bildirilmiştir. Kemoradyoterapi sonrası gelişen enflamasyona sekonder FDG tutulumu F-18 FDG PET/BT'de yanlış pozitifliğe neden olabilmektedir. Bu hastalarda parsiyel metabolik yanıtın klinik, histopatolojik/radyolojik bulgular ile korele edilmesi önerilmektedir. Ancak F-18 FDG PET/BT'nin negatifliği pozitifliği ile karşılaştırıldığında çok daha güvenilirdir.

Scarsbrook ve ark.'nın (38) yayınladığı bir çalışmada lenfoma ile benzer şekilde 5 puanlı vizuel skorlama sistemi ile F-18 FDG PET/BT tedavi yanıt bulguları



Şekil 2. Otuz altı yaşında kadın hasta; serviks SCC tanısı TAH + BSO öyküsü bulunan ve adjuvan kemoterapi alan hastada serviks lojunda lokal nüks şüphesiyle yapılan F-18 FDG PET/BT'de vajinal güdük sol yarımında lokal nüks ile uyumlu yoğun FDG tutulumu gösteren yumuşak doku lezyonu (A. aksiyel BT, B. aksiyel PET, C. aksiyel füzyon, mavi oklar) ile birlikte inen kolon distal komşuluğunda implant ile uyumlu hipermetabolik yumuşak doku lezyonu (D. aksiyel BT, E. aksiyel PET, F. aksiyel füzyon, kırmızı oklar) gösterilmektedir
 SCC: Skuamöz hücreli karsinoma, FDG: Florodeoksiglikoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi

kalitatif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada servikste FDG tutulumu izlenmemesi (1) tam metabolik yanıt; mediastinal kan havuzundan düşük (2) ya da yüksek (3) ancak karaciğer aktivitesinden düşük fokal tutulumlar belirsiz yanıt; karaciğer aktivitesinden yüksek fokal tutulumlar (4) parsiyel metabolik yanıt; karaciğer aktivitesinden iki kat yüksek ya da yeni fokal tutulumlar (5) progresyon olarak tanımlanmıştır. Bu skora sisteminin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile birebir ilişkili olduğu gösterilmiştir. Skor 1-2 hastaların %95'i takipte (minimum: 18 ay) remisyonda iken, skor 3-4 hastaların %33'ünde takipte nüks, skor 5 hastaların tamamında ise progresif hastalık izlenmiştir.

Tanı anında ekstrapelvik/uzak metastazı bulunan hastalarda tedavi yanıt değerlendirmede F-18 FDG PET/BT diğer maligniteler ile benzer şekilde rutin olarak uygulanmaktadır (13).

4. Serviks Kanserinde Radyoterapi Planlama

Bu bölüm detaylıca "Jinekolojik tümörlerde radyoterapi planlama" bölümünde anlatılmıştır (bknz; Jinekolojik tümörlerde radyoterapi planlama).

5. Serviks Kanserinde Prognoz Tayini ve Prediktif Etki

Literatürde pek çok tümörün FDG aviditesi ve sağkalım arasındaki ilişki gösterilmiş olup yoğun FDG tutulumu agresif tümör biyolojisini gösteren kötü prognostik belirteçlerden biridir. Serviks kanseri evrelemesinde F-18 FDG PET/BT'nin prognostik etkisini araştıran 287 hastanın dahil edildiği bir çalışmada primer tümör maksimum standart tutulum değeri (*maximum standard uptake value* - SUV_{maks}): <5,2 olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %95 iken, SUV_{maks} değeri 5,2-13,3 arasındaki olgularda sağkalım %70'e, SUV_{maks} değeri 13,3'ün üzerinde olan hastalarda ise sağkalım %44'e düşmektedir (39). Metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizisinin (TLG) prognostik etkisini araştıran meta analiz çalışmasına göre tanı anında yüksek MTV ve TLG tanımlanan olgularda olaysız sağkalımın 5,8 kat, genel sağkalımın ise yaklaşık 7 kat azaldığı gösterilmiştir (40). Yeni tanı alan 560 serviks kanseri hastasının dahil edildiği bir çalışmada PET pozitif metastatik lenf nodu tanımlanan olguların daha kötü sağkalımı olduğu gösterilmiştir (41). Bu çalışmada lenf nodları pelviste ise rekürrens riski 2,4 kat artarken, paraaortik lenf nodu varlığında risk 5,8'e, supraklavikuler lenf nodu varlığında ise risk 30,2 katına çıkmaktadır.

Tedavi sonrası yapılan F-18 FDG PET/BT görüntüleme rezidüel hastalık değerlendirmesi dışında hastalık gidişatı hakkında da yol göstericidir. Kemoradyoterapi sonrası F-18 FDG PET/BT bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada, tam metabolik, parsiyel metabolik yanıt ve progrese hastalık tanımlanan hastaların 3 yıllık progresyonsuz sağkalımı sırasıyla %78, %33 ve %0 olarak rapor edilmiştir (37).

Serviks Kanserinde F-18 FDG Dışı PET Radyofarmasötikleri

1. Ga-68 Somatostatin Reseptör Hedefli PET Ajanları (Ga-68 SSTR PET): Serviks kanserlerinin %2 kadarını nöroendokrin tümör alt tipi oluşturmakta olup bu tümörler lenfatik/hematojen yayılımları ile kötü prognoza sahiptir (4). Ga-68 SSTR PET ajanları SSTR 2 başta olmak üzere SSTR 2-3-5'e bağlanarak bu reseptörleri eksprese eden tümörlerin görüntülenmesi ve reseptör içeriğinin *in vivo* olarak tespitinde rol almaktadır. Nadir görülen bu tümörlerde F-18 FDG PET/BT değişen FDG aviditeleri ile birlikte primer ve metastazlarının tespitinde katkı sağladığı gösterilmiştir (42). Servikal nöroendokrin tümörlerin MR görüntülemesinde T2'de homojen sinyal ve kontrast tutulumu göstermesi ve düşük görünür difüzyon katsayısı değerleri tümör tespitini zorlaştırmaktadır (43). Bu tümörlerin SSTR ekspresyonu içeriklerine bağlı olarak Ga-68 SSTR PET ajanlarının lokal-uzak metastaz değerlendirme ve tedavi yönetiminde katkısı olabileceği bildirilmiştir (44).

2. F-18 Florotimidin (FLT) PET: F-18 FLT timidin analogu olup hücrelerde timidin kinaz aktivitesi ile bağlantılı olarak hücre proliferasyonunu tespit eden bir PET ajanıdır. F-18 FDG PET/BT ile karşılaştırıldığında F-18 FLT PET mitotik aktiviteyi hedef alması nedeniyle erken tedavi yanıtı değerlendirme şansı sunmaktadır. Özellikle RT sonrası tedavi yanıtının değerlendirilmesinde enflamasyon nedeniyle FDG PET/BT görüntüleme için 3 ay beklenen hastalarda tedavi sonuçlarının haftalar içerisinde tespit edilmesi etkin tedavi ve yan etkiler açısından hastalık gidişatını öngörmeye oldukça önemlidir (45). Serviks kanserinde ayrıca radyoterapi planlanmasında pelvik kemik iliği sahasının belirlenerek radyoterapi yan etkilerinin azaltılmasında katkı sağlayabileceği öngörülmektedir (46).

3. F-18 Flormisonidazol (MISO) PET/F-18 Florozomisinabinosid (FAZA) PET: Hipoksik hücrelerin radyoterapi ve kemoterapiye daha dirençli olduğu gösterilmiş olup kemoradyoterapinin refrakter hastaların belirlenmesinde hipoksik hücrelerin *in vivo* tespiti yol göstericidir. F-18 MISO/FAZA hücre içinde

çok basamaklı redüksiyon metabolizmasına sekonder hipoksik hücrelerdeki metabolitlere bağlanmaktadır. Literatürde serviks kanserinde F-18 MISO PET ile hipoksik alanların tespiti edilerek bu bölgelere daha yüksek radyoterapi dozları planlanmasının tedavi etkinliğini artırabileceği belirtilmiştir (47).

4. Ga-68 Fibroblast Aktive Edici Protein İnhibitör (FAPI) PET: Hücrelerde bulunan kanser ilişkili fibroblastların yüzeyinde bulunan FAP proteini hedef alan Ga-68 FAPI PET serviks kanserinde artan FAP ekspresyonu ile ilişkili olarak yüksek tümör/zemin aktivite tutulumu ile primer ve metastazların tespitinde katkı sağlayabileceği öngörülmektedir (48). Ayrıca literatürde FAP ekspresyon eden farklı metastatik tümörlerde teranöстик ajan olarak kullanımı bildirilmiş olup metastatik serviks kanserinde radyonüklid tedavi ajanı olarak potansiyel taşımaktadır (49).

F-18 FDG PET/MR

Entegre PET/MR cihazlarının geliştirilmesi ile birlikte F-18 FDG PET/MR'nin klinik kullanımı yıllar içerisinde artış göstermektedir. F-18 FDG PET ile tanımlanan metabolik tümör verilerinin ve MR'nin yüksek rezolüsyonlu anatomik görüntüleri birlikte kullanılması serviks kanserinin görüntülenmesinde tanısal doğruluğu artırmaktadır (50). PET/BT ile PET/MR'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda MR'den gelen anatomik verilerin özellikle yumuşak dokulara invazyonun belirlenmesinde tanısal üstünlük sağladığı gösterilmiştir (51). Gong ve ark. (52) preoperatif değerlendirmede servikste primer tümör tespitinde F-18 FDG PET/MR ve PET/BT için sırasıyla duyarlılık 2 cm'den küçük tümörlerde %94,4 ve %61,9; 2-4 cm arasındaki tümörlerde %89,7 ve %68,6, 4 cm'den büyük tümörlerde %100 ve %66,7 olarak bildirmiş ve PET/MR'nin duyarlılığının anlamlı ölçüde yüksek olduğunu vurgulamıştır. Aynı çalışmada vajinal infiltrasyonun tespitinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemekle birlikte mesane infiltrasyonunun tespitinde PET/MR'nin PET/BT'den daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (%80 vs. %14,3). Ayrıca lenf nodu metastaz tespitinde özellikle paraaortik alanda PET/MR'nin duyarlılığının PET/BT'den daha yüksek olduğu bildirilmiştir. PET/MR'de BT yerine MR'nin kullanılmasının verilen radyasyon dozlarının yaklaşık %20 oranında azalttığı bilinmektedir (53).

Serviks Kanserinde Yapay Zeka Uygulamaları

Günümüzde hızla gelişen yapay zeka teknolojileri tıbbi görüntüleme yöntemlerine entegre edilerek klinik uygulamaları gittikçe yaygınlaşmaktadır. Yapay

zeka teknolojilerinden derin öğrenme ve görüntü imajlarının dijital yorumlanması mevcut görüntüleme yöntemlerinin tanısal doğruluğunu artırmada önemli katkılar sunmaktadır. Bu uygulamalar ile özellikle PET, BT, MR ve USG gibi görüntüleme verilerinin işlenerek bilgisayar destekli tanı sistemini oluşturulmaktadır. Ming ve ark. (54) F-18 FDG PET/BT ile primer tümörün deteksiyonunda yapay zeka uygulamalarının tanısal doğruluğu %6-8,9 oranında artırdığını bildirmiştir. Shen ve ark. (55) ise serviks kanserinde kemoradyoterapi sonrası takip edilen hastalarda tedavi öncesi F-18 FDG PET/BT bulgularının derin öğrenme modeli ile değerlendirmesinin takipte lokal nüks ve uzak metastaz gelişen hastaları %89 ve %87 doğrulukla öngörebildiğini göstermiştir. İleride yaygınlaşan yapay zeka uygulamalarının serviks kanseri yönetiminde önemli etkisi olacağı öngörülmektedir.

Sonuç

Serviks kanseri gelişmiş toplumlarda her ne kadar azalsa da halen en sık görülen jinekolojik kanserlerden olup hastalık gidişatında görüntüleme yöntemlerinin tanısal gücü büyük önem taşımaktadır. F-18 FDG PET/BT serviks kanserinde farklı klinik endikasyonlar ile kullanımı vazgeçilmez bir görüntüleme yöntemi olup güncel kılavuzlar tarafından rutin olarak önerilmektedir. Tümör metabolizması hakkında verdiği bilgiler ile F-18 FDG PET/BT'nin gerek tanısal gerekse prognostik değeri literatürde pek çok çalışma ile kanıtlanmış olup tedavi yönetimini büyük ölçüde etkilediği gösterilmiştir. Gelişen teknolojiler ve yapay zeka uygulamalarının da yaygınlaşması ile birlikte F-18 FDG PET/BT'nin serviks kanserindeki katkısının artacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Lin S, Gao K, Gu S, et al. Worldwide trends in cervical cancer incidence and mortality, with predictions for the next 15 years. *Cancer*. 2021;127:4030-4039.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global cancer observatory: cancer today. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France. 2020.
3. Reid R, Stanhope CR, Herschman BR, et al. Genital warts and cervical cancer. I. Evidence of an association between subclinical papillomavirus infection and cervical malignancy. *Cancer* 1982;50:377-387.
4. Moch H. Female genital tumours: WHO Classification of Tumours, Volume 4. WHO Classification of Tumours. 2020;4.
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
6. Bethesda M. SEER Cancer Stat Facts: Cervical Cancer. National Cancer Institute. 2019.

7. Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl 4):iv72-iv83.
8. Chuang LT, Temin S, Camacho R, et al. Management and Care of Women With Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J Glob Oncol* 2016;2:311-340.
9. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143 Suppl 2:22-36.
10. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Magnetic resonance imaging for detection of parametrial invasion in cervical cancer: An updated systematic review and meta-analysis of the literature between 2012 and 2016. *Eur Radiol* 2018;28:530-541.
11. Balcacer P, Shergill A, Litkouhi B. MRI of cervical cancer with a surgical perspective: staging, prognostic implications and pitfalls. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44:2557-2571.
12. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:64-84.
13. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. 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. *Virchows Arch* 2018;472:919-936.
14. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, et al. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1996;62:19-24.
15. Carlson V, Delclos L, Fletcher GH. Distant metastases in squamous-cell carcinoma of the uterine cervix. *Radiology* 1967;88:961-966.
16. Byun JM, Kim YN, Jeong DH, Kim KT, Sung MS, Lee KB. Three-dimensional transvaginal ultrasonography for locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1459-1464.
17. Arribas S, Alcázar JL, Arraiza M, Benito A, Minguez JA, Jurado M. Three-Dimensional Transvaginal Sonography and Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Cervical Cancer: An Agreement Study. *J Ultrasound Med* 2016;35:867-873.
18. Fischerova D, Cibula D, Stenhova H, et al. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:766-772.
19. Sala E, Wakely S, Senior E, Lomas D. MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1577-1587.
20. Dappa E, Elger T, Hasenburg A, Düber C, Battista MJ, Hötter AM. The value of advanced MRI techniques in the assessment of cervical cancer: a review. *Insights Imaging* 2017;8:471-481.
21. 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;101:1471-1479.
22. 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;82:209-222.
23. He T, Sun J, Wu J, et al. PET-CT versus MRI in the diagnosis of lymph node metastasis of cervical cancer: A meta-analysis. *Microsc Res Tech* 2022;85:1791-1798.
24. Sponholtz SE, Mogensen O, Hildebrandt MG, et al. Sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer - A national prospective multicenter study (SENTIREC trial). *Gynecol Oncol* 2021;162:546-554.
25. Leblanc E, Katdare N, Narducci F, et al. Should Systematic Infra-renal Para-aortic Dissection Be the Rule in the Pretherapeutic Staging of Primary or Recurrent Locally Advanced Cervix Cancer Patients With a Negative Preoperative Para-aortic PET Imaging? *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:169-175.
26. Adam JA, van Diepen PR, Mom CH, Stoker J, van Eck-Smit BLF, Bipat S. [18F]FDG-PET or PET/CT in the evaluation of pelvic and para-aortic lymph nodes in patients with locally advanced cervical cancer: A systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 2020;159:588-596.
27. Lin A, Ma S, Dehdashti F, et al. Detection of distant metastatic disease by positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) at initial staging of cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:487-491.
28. 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;287:176-184.
29. Fleming S, Cooper RA, Swift SE, et al. Clinical impact of FDG PET-CT on the management of patients with locally advanced cervical carcinoma. *Clin Radiol* 2014;69:1235-1243.
30. 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;4:173-181.
31. Li H, Wu X, Cheng X. Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2016;27:e43.

32. Perez CA, Grigsby PW, Camel HM, Galakatos AE, Mutch D, Lockett MA. Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA, and IIB carcinoma of uterine cervix: update of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:703-716.
33. Manganaro L, Lakhman Y, Bharwani N, et al. Staging, recurrence and follow-up of uterine cervical cancer using MRI: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology after revised FIGO staging 2018. *Eur Radiol* 2021;31:7802-7816.
34. Chu Y, Zheng A, Wang F, et al. Diagnostic value of 18F-FDG-PET or PET-CT in recurrent cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2014;35:144-150.
35. Chong A, Ha JM, Jeong SY, et al. Clinical Usefulness of (18) F-FDG PET/CT in the Detection of Early Recurrence in Treated Cervical Cancer Patients with Unexplained Elevation of Serum Tumor Markers. *Chonnam Med J* 2013;49:20-6.
36. Perrone AM, Dondi G, Coe M, et al. Predictive Role of MRI and 18F FDG PET Response to Concurrent Chemoradiation in T2b Cervical Cancer on Clinical Outcome: A Retrospective Single Center Study. *Cancers (Basel)* 2020;12:659.
37. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Metabolic response on post-therapy FDG-PET predicts patterns of failure after radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:185-190.
38. Scarsbrook A, Vaidyanathan S, Chowdhury F, Swift S, Cooper R, Patel C. Efficacy of qualitative response assessment interpretation criteria at 18F-FDG PET-CT for predicting outcome in locally advanced cervical carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:581-588.
39. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer* 2007;110:1738-1744.
40. Han S, Kim H, Kim YJ, Suh CH, Woo S. Prognostic Value of Volume-Based Metabolic Parameters of 18F-FDG PET/CT in Uterine Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2018;211:1112-1121.
41. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, et al. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. *J Clin Oncol* 2010;28:2108-2113.
42. Lin Y, Lin WY, Liang JA, et al. Opportunities for 2-[(18)F] fluoro-2-deoxy-D-glucose PET/CT in cervical-vaginal neuroendocrine carcinoma: case series and literature review. *Korean J Radiol* 2012;13:760-770.
43. Elsherif S, Odisio EGLC, Faria S, et al. Imaging and staging of neuroendocrine cervical cancer. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:3468-3478.
44. Damian A, Lago G, Rossi S, Alonso O, Engler H. Early Detection of Bone Metastasis in Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix by 68Ga-DOTATATE PET/CT Imaging. *Clin Nucl Med* 2017;42:216-217.
45. Cho LP, Kim CK, Viswanathan AN. Pilot study assessing (18) F-fluorothymidine PET/CT in cervical and vaginal cancers before and after external beam radiation. *Gynecol Oncol Rep* 2015;14:34-37.
46. Wyss JC, Carmona R, Karunamuni RA, Pritz J, Hoh CK, Mell LK. [(18)F]Fluoro-2-deoxy-2-d-glucose versus 3'-deoxy-3'-[(18) F]fluorothymidine for defining hematopoietically active pelvic bone marrow in gynecologic patients. *Radiother Oncol* 2016;118:72-78.
47. Georg P, Andrzejewski P, Baltzer P, et al. Changes in Tumor Biology During Chemoradiation of Cervix Cancer Assessed by Multiparametric MRI and Hypoxia PET. *Mol Imaging Biol* 2018;20:160-169.
48. Dendl K, Koerber SA, Finck R, et al. 68Ga-FAPI-PET/CT in patients with various gynecological malignancies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:4089-4100.
49. Ferdinandus J, Costa PF, Kessler L, et al. Initial Clinical Experience with 90Y-FAPI-46 Radioligand Therapy for Advanced-Stage Solid Tumors: A Case Series of 9 Patients. *J Nucl Med* 2022;63:727-734.
50. Nie J, Zhang J, Gao J, et al. Diagnostic role of 18F-FDG PET/MRI in patients with gynecological malignancies of the pelvis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0175401.
51. Schwartz M, Gavane SC, Bou-Ayache J, et al. Feasibility and diagnostic performance of hybrid PET/MRI compared with PET/CT for gynecological malignancies: a prospective pilot study. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:3462-3467.
52. Gong J, Liu H, Bao Z, Bian L, Li X, Meng Y. Relative clinical utility of simultaneous 18F-fluorodeoxyglucose PET/MRI and PET/CT for preoperative cervical cancer diagnosis. *J Int Med Res* 2021;49:3000605211019190.
53. Grueneisen J, Schaarschmidt BM, Heubner M, et al. Implementation of FAST-PET/MRI for whole-body staging of female patients with recurrent pelvic malignancies: A comparison to PET/CT. *Eur J Radiol* 2015;84:2097-2102.
54. Ming Y, Dong X, Zhao J, Chen Z, Wang H, Wu N. Deep learning-based multimodal image analysis for cervical cancer detection. *Methods* 2022;205:46-52.
55. Shen WC, Chen SW, Wu KC, et al. Prediction of local relapse and distant metastasis in patients with definitive chemoradiotherapy-treated cervical cancer by deep learning from [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Eur Radiol* 2019;29:6741-6749.