

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Milica M. Stojilković

ZNAČAJ POZITRONSKE EMISIONE
TOMOGRFIJE SA KOMPJUTERIZOVANOM
TOMOGRFIJOM U EVALUACIJI BOLESNICA
SA SUMNJOM NA RECIDIV KARCINOMA
GRLIĆA MATERICE

Doktorska disertacija

Beograd, 2023

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Milica M. Stojiljković

THE SIGNIFICANCE OF POSITRON EMISSION
TOMOGRAPHY/COMPUTED TOMOGRAPHY
IN THE EVALUATION OF SUSPECTED
RECURRENT CERVICAL CANCER PATIENTS

Doctoral dissertation

Belgrade, 2023

Mentor: Prof. dr Vera Artiko, specijalista nuklearne medicine, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Komisija za odbranu doktorske disertacije:

1. **Prof. dr Dragana Šobić Šaranović**, specijalista nuklearne medicine, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, predsednik Komisije
2. **Prof. dr Mladenko Vasiljević**, specijalista ginekologije i akušerstva, profesor u penziji, član
3. **Doc. dr Branislava Radović**, specijalista nuklearne medicine, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici, član

Zahvalnica

Želela bih da iskažem zahvalnost mentoru ove doktorske disertacije, prof. dr Veri Artiko, na pruženoj pomoći pri izradi disertacije i podršci u svakodnevnom radu, zatim predsedniku komisije, prof. dr Dragani Šobić-Šaranović, na svesrdnoj pomoći i neprocenjivim savetima i sugestijama pri sprovođenju naučno-istraživačkog procesa i izrade doktorske teze, kao i članovima komisije, prof. dr Mladenku Vasiljeviću i doc. dr Brainslavi Radović, na značajnim komentarima i sugestijama tokom izrade i pisanja doktorske teze.

Zahvaljujem se i koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske disertacije, za njihov doprinos u:

- 1. Kreiranju koncepta teze – prof. dr Vera Artiko, prof. dr Dragana Šobić Šaranović*
- 2. Sprovođenju istraživanja – doc. dr Strahinja Odalović, dr Marina Popović Krneta, kl.ass dr Jelena Petrović*
- 3. Prikupljanju podataka – dr Marina Popović Krneta, dr Nevena Vujošević, dr Miloš Veljković*
- 4. Analizi podataka – kl.ass dr Jelena Petrović, dr Nevena Vujošević, dr Miloš Veljković*
- 5. Pisanju (originalni nacrt) – doc. dr Strahinja Odalović*
- 6. Pisanju (recenzija i uređivanje) – prof. dr Dragana Šobić Šaranović, prof. dr Vera Artiko*

Takođe se zahvaljujem kolegama i saradnicima, na razumevanju i podršci tokom izrade doktorske disertacije, kao i u svakodnevnom radu.

Značaj pozitronske emisije tomografije sa kompjuterizovanom tomografijom u evaluaciji bolesnica sa sumnjom na recidiv karcinoma grlića materice

Sažetak

Ciljevi: utvrđivanje dijagnostičke tačnosti PET/CT kod bolesnica sa sumnjom na recidiv cervikalnog karcinoma, određivanje stepena slaganja PET/CT i konvencionalnih vizualizacionih metoda (CT, MR), i ispitivanje prognostičke uloge PET/CT.

Metodologija: Ova retrospektivna studija obuhvatila je 113 bolesnica upućenih na PET/CT pregled u Centar za nuklearnu medicinu sa PET, Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije, sa sumnjom na recidiv cervikalnog karcinoma, uz prethodno urađen CT ili MR abdomena i karlice. Minimalni period praćenja bio je 12 meseci, a nalazi PET/CT poređeni su sa histopatološkim nalazima ili rezultatima praćenja.

Rezultati: Senzitivnost, specifičnost, i dijagnostička tačnost u detekciji recidiva cervikalnog karcinoma bile su 85.5%, 39.7%, i 63.7%. za konvencionalni imidžing, i 98.2%, 57.9%, i 77%, za PET/CT, respektivno. Slaganje nalaza CT/MR i PET/CT bilo je prisutno u 79/113 slučajeva. Preživljavanje bez progresije bolesti kod pacijentkinja sa patološkim PET/CT nalazom bilo je 22.3 ± 2.2 meseca, naspram 51.6 ± 4.2 meseci kod PET/CT negativnih ispitanica ($p < 0.001$). U univarijantnoj Cox-ovoj regresionoj analizi, inicijalni stadijum bolesti, MR nalaz nakon zračne terapije, kao i nalaz PET/CT pokazali su se statistički značajnim u predikciji preživljavanja bez progresije bolesti, međutim, u multivarijantnom Cox-ovom modelu, samo je PET/CT nalaz potvrđen kao nezavisni prognostički faktor (HR 5.687, 95% IP 2.400-13.472, $p < 0.001$).

Zaključak: Naši rezultati ukazuju na visoku senzitivnost i dijagnostičku tačnost PET/CT u detekciji relapsa cervikalnog karcinoma, uz bolju specifičnost u odnosu na CT/MR. Pacijentkinje sa pozitivnim PET/CT nalazom imaju kraće preživljavanje bez progresije, a nalaz PET/CT jedini je nezavisni prognostički faktor.

Ključne reči: pozitronska emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija, fluorodeoksiglukoza, karcinom grlića materice, recidiv, senzitivnost, specifičnost, prognoza, progresija

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Radiologija i nuklearna medicina

UDK broj: _____

The significance of positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of suspected recurrent cervical cancer patients

Abstract

Aims: to evaluate diagnostic abilities of PET/CT in patients with suspected cervical carcinoma recurrence, compare it to conventional imaging (CT and MRI), and also determine the potential prognostic role of PET/CT in these patients.

Methodology: This retrospective study included 113 suspected recurrent cervical cancer patients who underwent PET/CT examination in Centre for nuclear medicine with PET, University clinical centre of Serbia, all of whom had previously performed CT or MRI of abdomen and pelvis. Minimum follow-up period was 12 months, and PET/CT findings were compared to histopathology or follow-up results.

Results: Sensitivity, specificity and diagnostic accuracy in cervical cancer recurrence detection were 85.5%, 39.7%, and 63.7% for conventional imaging, and 98.2%, 57.9%, and 77%, for PET/CT, respectively. Concordance of CT/MRI with PET/CT was present in 79/113 cases. Women with active lesions on PET/CT had mean progression free survival time of 22.3 ± 2.2 months, versus 51.6 ± 4.2 months for PET/CT negative patients ($p < 0.001$). Univariate Cox regression analysis results indicated initial disease stage, MRI in irradiated patients and PET/CT results significant in predicting progression free survivals. However, in multivariate Cox analysis, only PET/CT was confirmed as independent prognostic factor (HR 5.687, 95% CI 2.400-13.472, $p < 0.001$).

Conclusion: Our results suggest high sensitivity and accuracy of PET/CT in recurrent cervical cancer, with better specificity comparing to CT and MRI. PET/CT positive patients have shorter progression free survival than women with normal findings, and PET/CT result is the only independent prognostic factor in suspected recurrent cervical cancer.

Key words: positron emission tomography/computed tomography, fluorodeoxyglucose, cervical cancer, recurrence, sensitivity, specificity, prognosis, progression

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Radiology and nuclear medicine

UDK number: _____

SADRŽAJ

1. UVOD.....	01
1.1. Epidemiologija karcinoma grlića materice.....	01
1.2. Histopatologija karcinoma grlića materice.....	01
1.3. Etiopatologija karcinoma grlića materice.....	02
1.4. Prevencija i skrining karcinoma grlića materice.....	03
1.5. Dijagnoza i stejdžing karcinoma grlića materice.....	04
1.6. Lečenje karcinoma grlića materice.....	07
1.7. Recidiv karcinoma grlića materice.....	07
1.8. Konvencionalne vizuelizacione metode u cervikalnom karcinomu.....	09
1.9. Opšti principi PET/CT.....	10
1.10. PET/CT u onkologiji.....	13
1.11. PET/CT u karcinomu grlića materice.....	13
1.11.1. Stejdžing.....	14
1.11.2. Uloga PET/CT u planiranju terapije.....	17
1.11.3. Procena odgovora na terapiju.....	18
1.11.4. Praćenje i sumnja na recidiv.....	19
1.11.5. Prognostička uloga.....	20
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	21
3. MATERIJAL I METODE.....	22
3.1. Ispitanice.....	22
3.2. Procedura snimanja PET/CT i akvizicija podataka.....	23
3.3. Interpretacija nalaza imidžinga i praćenje pacijentkinja.....	23
3.4. Statistička analiza.....	24
4. REZULTATI.....	26
4.1. Dijagnostičke performanse vizuelizacionih metoda.....	27
4.2. Analiza preživljavanja i prognostički faktori.....	28
4.3. Rezultati kod pacijentkinja lečenih radioterapijom i poređenje sa magnetnom rezonancom.....	32
5. DISKUSIJA.....	37
6. ZAKLJUČCI.....	47
7. LITERATURA.....	48

1. UVOD

1.1. Epidemiologija karcinoma grlića materice

Cervikalni karcinom predstavlja četvrti najčešće dijagnostikovani maligni tumor i četvrti vodeći uzrok smrti od maligniteta kod žena u svetu (1). Tokom 2020. godine otkriveno je 604,000 novih slučajeva ovog oboljenja, dok je kao uzrok smrti cervikalni karcinom bio utvrđen u 342,000 slučajeva (1). Oko 90% novootkrivenih slučajeva ovog karcinoma kao i 90% smrti izazvane cervikalnim karcinomom detektuje se u zemljama sa srednjim i niskim primanjima, gde on predstavlja drugi najčešći maligni tumor i treći najčešći uzrok smrti povezanih sa kancerom (1,2). U 23 zemlje u svetu karcinom grlića materice predstavlja prvi najčešće dijagnostikovani tumor kod žena, dok je u 36 države on vodeći uzrok smrti od maligniteta, pri čemu je najveći broj ovih zemalja lokalizovan u subsaharskoj Africi, Maleziji, Južnoj Americi i jugoistočnoj Aziji (1). Stopa incidence i mortaliteta cervikalnog karcinoma su značajno više u zemljama u tranziciji nasuprot visokorazvijenim zemljama (18.8 prema 11.3 na 100,000 i 12.4 prema 5.2 na 100,000, respektivno) (1). Takođe, čak i u visokorazvijenim zemljama, žene nižeg socioekonomskog statusa imaju 2 puta više šansi od dobrostojećih žena i za infekciju onogenim humanim papiloma virus (HPV) podtipovima koji nisu uključeni u vakcinu (18.3% vs 8.9%) kao i da umru od cervikalnog karcinoma (3).

U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) cervikalni karcinom više nije uvršten u prvih 10 najčešćih maligniteta kao ni prvih 10 uzroka smrti od kancera kod žena (3). U zemljama Evrope, ovaj karcinom sada predstavlja 9. najčešće dijagnostikovani malignitet kod žena kao i 10. po redu uzrok smrti od malignih tumora u ženskoj populaciji (4). Međutim, kada se uzmu u obzir samo žene starosti do 44 godine, cervikalni karcinom je treći najčešći malignitet u Evropi, nakon karcinoma dojke i tireoidee, kao i drugi najčešći uzrok umiranja od tumora (4).

Globalno preživljavanje onkoloških pacijenata poboljšalo se od sredine 70-ih godina prošlog veka za većinu malignih tumora, izuzev kod pacientkinja obolelih od karcinoma cerviksa i korpusa uterusa (5), najpre oslikavajući nedostatke na polju razvoja boljih terapijskih modaliteta (6). Što se tiče cervikalnog karcinoma, ovo takođe može biti posledica i povećanog udela adenokarcinoma, koji ima lošije preživljavanje i teže ga je detektovati citološkim skriningom u poređenju sa cervikalnom intraepitelnom neoplazijom i invazivnim skvamocelularnim karcinomom (7). Iako predstavlja jedan od maligniteta sa značajnim mogućnostima prevencije, karcinom grlića materice je u SAD i dalje na drugom mestu kao uzrok smrtnosti žena od kancera u starosnoj grupi od 20 do 39 godina (3).

U Srbiji je kao i u svetu cervikalni karcinom zastupljen kao 4. najčešći malignitet kod žena, gde učestvuje sa 5.6% u svim malignim tumorima (8). Ono što je zabrinjavajuće je da je u našoj zemlji ukupni mortalitet od raka kod žena u blagom porastu od 1990-ih godina do danas, međutim smrtnost od karcinoma cerviksa je na platou (8). Ovaj malignitet predstavlja 5. po redu uzrok smrti od malignih tumora u ženskoj populaciji naše zemlje, a standardizovana stopa incidence u ženskoj populaciji Srbije na populaciju sveta iznosi 18.6 na 100.000, pri čemu je stopa mortaliteta 6.5 na 100.000 (8).

1.2. Histopatologija karcinoma grlića materice

Cerviks, koji predstavlja najinferiorniji deo materice, je cilindrično oblikovana struktura koja se sastoji od strome i epitela. Intravaginalni deo, ektocerviks, projektuje se u vaginu i obložen je skvamoznim epitelom. Endocervikalni kanal, koji se prostire od unutrašnjeg otvora na spoju sa uterusom do spoljašnjeg otvora koji se otvara ka vagini, obložen je cilindričnim epitelom. Skoro svi slučajevi cervikalnog karcinoma nastaju u zoni transformacije od ekto- ili endocervikalne mukoze (2). Zona transformacije je region cerviksa između starog i novog skvamocilindričnog spoja, neposredno spolja od spoljašnjeg ostijuma, i njena tačna lokalizacija varira u skladu sa cikličnim

promenama veličine uterusa. Periodično izlaganje zone transformacije uslovima sredine u unutrašnjosti vagine može da stimuliše reprogramiranje epitelnih matičnih ćelija, što povremeno dovodi do intraepitelne neoplazije (9). Činjenica da je cerviks lako dostupan vizuelizaciji i uzorkovanju, i može biti tretiran krioterapijom/kauterizacijom praktično bez anestezije, doprinela je boljem razumevanju prirodne evolucije ovog karcinoma, zajedno sa razvojem ambulantnih tehnika skrininga i prevencije (2).

Prema definiciji, kancer je predstavljen malignim, autonomnim, nekontrolisanim rastom i deobom ćelija. Cervikalnom karcinomu prethodi dugačak period tokom kojeg se javlja preinvazivna bolest koja je mikroskopski okarakterisana u vidu spektra prekanceroznih lezija cerviksa (10). Prekancerozne lezije cerviksa predstavljene su abnormalnim ćelijskim promenama lokalizovanim na cerviksu a koje započinju u ćelijama površine cerviksa u blizini zone transformacije, a nazivaju se cervikalnim intraepitelnim neoplazijama (CIN) kada su porekla skvamocelularnog epitela, što je najčešći slučaj. Prema Svetskoj Zdravstvenoj Organizaciji (SZO), ove lezije javljaju se u tri stadijuma: cervikalna intraepitelna neoplazija lakog stepena (CIN1), srednjeg stepena (CIN2) i teškog stepena (CIN3). Nakon uvođenja Bethesda citološke klasifikacije, CIN su svrstane u Skvamozne intraepitelne lezije (SIL), Tabela 1 (11). Ove lezije i dalje ne predstavljaju karcinom, ali mogu postepeno da progrediraju u cervikalni karcinom ukoliko nisu detektovane skriningom i na vreme uklonjene.

Tabela 1. Prikaz premalignih promena grlića materice

Displazija/Ca in situ	CIN	SIL
Displazija lakog stepena	CIN1	L-SIL (low grade SIL)
Displazija srednjeg stepena	CIN2	H-SIL (high grade SIL)
Displazija teškog stepena	CIN3	
Karcinom in situ		

CIN – cervikalna intraepitelna neoplazija; SIL – skvamozna intraepitelna lezija (12)

Na mikroskopskom pregledu, oko 80-90% karcinoma grlića materice predstavljeno je skvamocelularnim karcinomom, dok preostalih 10-20% nastaje od cervikalnih žledanih ćelija koje proizvode mukus (13). Adenokarcinom cerviksa nastaje iz prekancerozne lezije označene kao Adenokarcinom in situ (AIS), pri čemu se AIS javlja oko 50 puta ređe od CIN. Međutim, česta je udruženost AIS i CIN, i to u čak do 24-75% slučajeva (12), što može govoriti u prilog slične etiologije ovih promena, što je donekle i potvrđeno detekcijom HPV u oko 80% žena sa adenokarcinomom (14). Za definisanje histološkog tipa tumora grlića materice koristi se klasifikacija SZO (15).

1.3. Etiopatologija karcinoma grlića materice

Humani papiloma virus predstavlja neophodni ali ne i dovoljni uslov za razvoj cervikalnog karcinoma (16), pri čemu je dvanaest onkogenih HPV tipova klasifikovano kao grupa 1 karcinogena (17). Kod 99.7% svih cervikalnih karcinoma dokazano je prisustvo jednog od visokorizičnih HPV tipova. Od toga, 75% cervikalnih karcinoma izazvano je HPV tipovima 16 i 18 (18), dok su HPV tipovi 31, 33, 45, 52, i 58 odgovorni za još 19% slučajeva karcinoma cerviksa (2). Ostali značajni kofaktori oboljevanja od karcinoma grlića materice uključuju određene polno prenosive infekcije

(HIV i hlamidija trahomatis), zatim pušenje, multiparitet, dugoročno korišćene oralnih kontraceptiva, i loš socio-ekonomski status (19).

Praktično svi karcinomi grlića materice predstavljaju polno prenosivu bolest, izazvanu karcinogenim tipovima HPV koje nije moguće sprečiti mehaničkim kontraceptivnim sredstvima, i inficiraju nestabilni (metaplastični) skvamozni epitel grlića na nivou zone transformacije. Mlade žene imaju velike površine nezrelog metaplastičnog cervikalnog epitela, za koji se pretpostavlja da je od svih skvamoznih epitela najpodložniji infekciji karcinogenim tipom HPV (18). HPV izaziva infekciju nakon što uđe u bazalne epitelne ćelije kroz mikrotraumatske lezije koje se pojavljuju tokom polnog odnosa (20). Virus može biti eliminisan od strane imunog odgovora domaćina nakon dve godine. Žene sa trajnim lezijama, čak i one bez vidljivih promena sposobne su za širenje bolesti (20). HPV indukovani karcinom cerviksa može da nastane samo 2 godine nakon inicijalne infekcije nestabilnog skvamoznog epitela, međutim najveći broj karcinoma razvije se od prekanceroznih lezija koje progrediraju kroz nekoliko stadijuma tokom 10-30 godina (18). Pokazano je da je od infekcije do pojave prekanceroznih lezija potrebno da prođe u proseku 5 godina, dok je neophodno još oko 15 godina da bi se prekancerozna lezija razvila u invazivni karcinom (20). Tokom vremena, neinficirani metaplastični skvamozni epitel sazreva i smatra se da postaje podložniji neokogenim i niskorizičnim onkogenim HPV tipovima, kao npr. HPV 6 koji pokazuje tropizam za zreli skvamozni epitel mukoza (18).

1.4. Prevencija i skrining karcinoma grlića materice

Incidencija cervikalnog karcinoma je u opadanju u većem delu sveta tokom poslednjih decenija (21). Ove smanjene stope oboljevanja se pripisuju različitim faktorima, kao što su bolji prosečni socioekonomski status, zatim smanjen rizik od perzistentne infekcije sa visokorizičnim tipom HPV, kao rezultat napretka na polju genitalne higijene, manji broj porođaja, kao i smanjena prevalenca polno prenosivih bolesti (21). Cervikalni karcinom se danas smatra skoro u potpunosti preventabilnom bolešću, s obzirom na visoko efikasne mere primarne (HPV vakcina) i sekundarne prevencije (skrining).

Programi skrininga na cervikalni karcinom ubrzali su opadanje incidence u velikom broju zemalja u Evropi, Okeaniji i Severnoj Americi, uprkos pojavi povećanog rizika među mlađim generacijama žena u nekim od ovih zemalja, što reflektuje najpre promene u seksualnom ponašanju i ubrzano širenje HPV infekcije, koje je nedovoljno kompenzovno citološkim skriningom (22). Cilj skrininga na cervikalni karcinom je identifikacija žena pod rizikom, to jest prekanceroznih lezija, kao i da se osigura adekvatno praćenje pacijentkinja sa pozitivnim ili drugim patološkim rezultatom i pravovremeno i efikasno lečenje (23). U odsustvu efektivnog skrininga, kao na primer u regionima Istočne Evrope i Centralne Azije, prisutan je značajan porast u preranoj smrtnosti kao posledici cervikalnog karcinoma kod mlađih generacija (24).

SZO preporučuje takozvani „screen and treat“ pristup za skrining i lečenje prekanceroznih lezija u prevenciji cervikalnog karcinoma. To znači da se lečenje sprovodi ubrzo, ili, u idealnim uslovima, odmah nakon pozitivnog skrining testa. Skrining testovima se podrazumeva HPV test, vizuelna inspekcija sa sirćetnom kiselinom, ili citologija (Papanikolau test) (23). Skrining preporuke SZO obuhvataju žene starosti 30 do 49 godina, i to ili vizuelnom inspekcijom sa sirćetnom kiselinom u slabo razvijenim područjima, Papanikolau testom (citologija) svakih 3-5 godina, ili testiranjem na HPV svakih 5 godina, sa obavezanim mogućnostima pravovremenog i efikasnog lečenja prekanceroznih lezija (25). Međutim, samo 44% žena u zemljama sa niskim i srednjim primanjima bilo je bar jedan put podvrgnuto skriningu na karcinom grlića materice, za razliku od više od 60% žena u visokorazvijenim zemljama (26,27).

Činjenica da će više od 80% žena tokom života biti inficirano bar jednim visokorizičnim HPV tipom najbolje oslikava lakoću prenošenja ovog virusa i rizik od zaraze (2), ali i velike nade koje se polažu u vakcinu. Trenutno su u upotrebi dvovalentna vakcina protiv HPV 16 i 18,

četvorovalentna vakcina koja uključuje i HPV 6 i 11, kao devetovalentna vakcija koja cilja i HPV tipove 31, 33, 45, 52 i 58 osim već pomenutih (2). Nažalost, postoje velike varijacije u obuhvatu HPV vakcinom među različitim delovima sveta. U manje od 30% zemalja sa niskim i srednjim primanjima došlo je do implementacije nacionalnog programa vakcinacije protiv HPV, dok je taj procenat preko 80% kada se radi o visokorazvijenim zemljama (1). Trenutne preporuke SZO po pitanju primarne prevencije uključuju vakcinaciju sa dve doze devojčica starosti 9 do 14 godina (25).

Vakcina protiv HPV je u upotrebi od 2006. godine u svetu, a iste godine registrovana je i u Srbiji. Republički fond za zdravstveno osiguranje Srbije (RFZO) 2022. godine stavio je na listu B devetovalentnu rekombinantnu DNK vakcinu, a preporuka je da se imunizacija vrši tokom sedmog razreda osnovne škole. Aktuelna šema vakcinacije u našoj zemlji savetuje dve doze vakcine u uzrastu između 9 i 13 godina, ili vakcinaciju u tri doze (nakon 14. godine života) u razmaku od 6 meseci.

SZO je 2018. godine objavila poziv na eliminaciju cervikalnog karcinoma (ciljna incidenca ≤ 4 na 100,000 žena širom sveta) strategijom trostruke intervencije koja obuhvata: 1) vakcinaciju 90% devojčica do 15 godina starosti, 2) skrining 70% žena dva puta između 35. i 45. godine starosti, i 3) lečenje barem 90% svih prekanceroznih lezija detektovanih na skriningu (25).

1.5. Dijagnoza i stejdžing karcinoma grlića materice

S obzirom da se rak grlića materice veoma sporo razvija, i neophodno je da prođe više godina u većem broju slučajeva da iz prekanceroznih lezija nastane invazivni karcinom, u početnim stadijumima ovaj tumor ne daje simptome (12). U ovoj fazi bolesti jedini način detekcije je ginekološki pregled i citologija (Papanikolau test). Cervikalni karcinom se širi direktnom invazijom u parametrijum, vaginu, uterus i bliske organe, i.e. mokraćnu bešiku i rektum (2). Simptomi koji se javljaju širenjem bolesti najčešće uključuju krvarenje nakon polnog odnosa, sukrvičav sekret i bol u karlici (12). Cervikalni karcinom se takođe širi limfogenim putem u regionalne limfne čvorove, naime, obturatorne, spoljašnje i unutrašnje ilijačne, kao i zajedničke ilijačne i paraaortalne čvorove. Udaljene metastaze u plućima, jetri i kostima u sklopu hematogenog širenja najčešće se javljaju kasnije tokom bolesti (2). Do skoro se određivanje stadijuma bolesti zasnivalo samo na kliničkom pregledu, uz mogućnost da određene dodatne procedure promene stadijum. Međutim, 2018. godine došlo je do revizije stejdžinga bolesti pri čemu su patološki nalaz i imidžing metode dobili ulogu u određivanju stadijuma (2). Stadijum tumora grlića materice sada se određuje na osnovu poslednjih revidiranih kriterijuma Međunarodne federacije ginekologa i obstetričara (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique - FIGO) iz 2018.godine kao i prema klasičnoj TNM klasifikaciji, 9.verzija iz 2021. godine (2,28,29). Najnovija FIGO klasifikacija sada je bolje usklađena sa TNM klasifikacijom, naročito po pitanju N i M stadijuma, što je od naročitog značaja za procenu rizika i prognoze bolesti, Tabela 2 (2,29).

Tabela 2. Uporedni prikaz FIGO 2018 i TNM 2021 klasifikacije karcinoma grlića materice

T	N	M	FIGO	
T1	N0	M0	I	Tumor ograničen na cerviks
T1a	N0	M0	IA	Invazivni karcinom sa dubinom invazije $\leq 5\text{mm}^a$
T1a1	N0	M0	IA1	Invazija strome $\leq 3\text{mm}$
T1a2	N0	M0	IA2	Invazija strome $> 3\text{mm}$ i $\leq 5\text{mm}$
T1b	N0	M0	IB	Invazija strome $> 5\text{mm}$, tumor ograničen na cerviks ^b
T1b1	N0	M0	IB1	Invazija strome $> 5\text{mm}$, tumor $\leq 2\text{cm}$
T1b2	N0	M0	IB2	Invazivni karcinom $> 2\text{cm}$ i $\leq 4\text{cm}$
T1b3	N0	M0	IB3	Invazivni karcinom $> 4\text{cm}$
T2	N0	M0	II	Tumor se širi van uterusa, ali ne zahvata donju trećinu vagine ni zid karlice
T2a	N0	M0	IIA	Zahvaćenost gornje dve trećine vagine bez invazije parametrija
T2a1	N0	M0	IIA1	Invazivni karcinom $\leq 4\text{cm}$
T2a2	N0	M0	IIA2	Invazivni karcinom $> 4\text{cm}$
T2b	N0	M0	IIB	Zahvaćenost parametrijuma ali ne i pelvičnog zida
T3	N0	M0	III	Zahvaćenost donje trećine vagine i/ili pelvičnog zida i/ili prisustvo hidronefroze/afunkcionalnog bubrega i/ili regionalnih limfnih čvorova
T3a	N0	M0	IIIA	Zahvaćenost donje trećine vagine, bez širenja na pelvični zid
T3b	N0	M0	IIIB	Zahvaćenost pelvičnog zida i/ili hidronefroza/afunkcionalni bubreg
T0-3	N1	M0	IIIC1	Regionalne metastaze u pelvičnim limfnim čvorovima ^c
T0-3	N2	M0	IIIC2	Regionalne metastaze u paraaortalnim limfnim čvorovima ^c
T4	Any N	M0	IVA	Zahvaćenost sluzokože mokraćne bešike ili rektuma dokazana biopsijom
Any T	Any N	M1	IVB	Udaljene metastaze

^a imidžing i patologija se mogu koristiti da dopune klinički nalaz veličine tumora i raširenosti u svim stadijumima; ^b prisustvo limfovaskularne invazije ne menja stadijum; ^c oznake r (imidžing) i p (patologija) se dodaju da definišu nalaze na osnovu kojih se dodeljuje stadijum IIIC

Postavljanje dijagnoze mikroinvazivne bolesti: Dijagnoza stadijuma IA1 i IA2 postavlja se mikroskopskim pregledom uzorka biopsije čitave lezije. Dubina invazije ne bi trebalo da bude veća od 3mm ili 5mm, respektivno, od baze epitela, skvamozog ili žlezdanog, od kog lezija vodi poreklo (2). Obavezno je da se zabeleži prisustvo/odsustvo limfovaskularne invazije, koja ne menja stadijum ali može uticati na dalje lečenje (2). Širenje na korpus uterusa takođe više nije uključeno u određivanje stadijuma bolesti s obzirom da ne utiče na prognozu i dalje lečenje. Margine moraju biti negativne, a u slučaju pozitivnih margina, pacijentu se dodeljuje stadijum IB1 (2). Klinički vidljive lezije, kao i lezije većih dimenzija svrstavaju se u stadijum IB.

Postavljanje dijagnoze invazivne bolesti: U slučaju vidljivih lezija, klinička procena je prvi korak u određivanju stadijuma, a imidžing metode se sada takođe mogu koristiti (2,29). Najnovija FIGO klasifikacija 2018 sada dozvoljava upotrebu bilo kog dostupnog imidžing modaliteta, i.e. ultrazvuk, kompjuterizovana tomografija (CT), magnetna rezonanca (MR), pozitronska emisiona tomografija (PET), za pružanje informacija o veličini tumora, zahvaćenosti limfnih čvorova, kao i lokalnom i udaljenom širenju bolesti (2). Dijagnostička sposobnost različitih metoda zavisi od veštine operatera, kao i glavnog cilja ispitivanja. CT može da detektuje patološke limfne čvorove i udaljene metastaze, dok MR ima sposobnost da odredi veličinu tumora, stepen invazije strome, invaziju parametrija, širenje u vaginu i korpus, sa visokom tačnošću (30). MR se pokazano najboljim radioškim imidžingom za procenu primarnog tumora većeg od 10mm (31–35). Takođe je pokazano i da ultrazvuk u rukama iskusnog radiologa može imati visoku dijagnostičku tačnost (36). Uvek treba zabeležiti koji je od radiološkog imidžinga korišćen prilikom određivanja stadijuma bolesti, radi budućih kontrola. Još jedna prednost imidžinga je mogućnost identifikacije pojedinih prognostičkih faktora, koji imaju uticaj na odabir terapije. Cilj je odrediti najbolji terapijski pristup i izbeći dvostruko lečenje hirurģijom i radioterapijom, s obzirom da to značajno doprinosi morbiditetu (2).

Od skorije, pozitronska emisiona tomografija sa kompjuterizovanom tomografijom (PET/CT) pokazala je potencijal u preciznoj proceni raširenosti bolesti, naročito kada se radi o limfnim čvorovima koji nisu radiološki uvećani, kao i o udaljenim lokalizacijama, sa visokom senzitivnošću i specifičnošću. Kod pacijentkinja sa ranim stadijumom bolesti, PET/CT pokazuje senzitivnost 53%–73% i specifičnost 90%–97% u proceni zahvaćenosti limfnih čvorova, dok je u uznapredovalim stadijumima senzitivnost u detekciji paraaortalnih limfnih čvorova čak 75%, sa specifičnošću od 95% (37). Za detekciju metastaza u limfnim čvorovima većim od 10mm, PET/CT daje lažno negativne rezultate u 4-15% slučajeva (38–41). U područjima sa visokom prevalencom tuberkuloze i zapaljenskih oboljenja, naročito u HIV-endemskim regionima, veći dijametar limfnih čvorova ne mora obavezno ukazivati na sekundarne depozite. Onkolog može doneti odluku o zahvaćenosti limfnih čvorova na osnovu rezultata imidžinga, ili ukoliko je potrebno izvesti biopsiju limfnih čvorova tankom iglom (2). Ovo je naročito korisno u uznapredovalim stadijumima bolesti, kada ulogu može imati i hirurška procena zahvaćenosti limfatika za odluku o daljoj terapiji (2). Neophodnost hirurškog N stejdžinga pre otpočinjanja lečenja lokalno uznapredovalog cervikalnog karcinoma još uvek je pod debatom (42). Pre nego što je uvedena FIGO 2018 klasifikacija, kod FIGO 2009 stadijuma IB do IIA 5-ogodišnje preživljavanje sa negativnim i pozitivnim regionalnim nalazom iznosilo je 88-95% i 51-78%, respektivno (43). Pokazano je da pacijentkinje sa FIGO 2009 stadijumom bolesti IB-IVA u 18% slučajeva (opseg 8-42%) imaju metastaze u paraaortalnim limfnim čvorovima (44). Komplikacije hirurške procene zahvaćenosti paraaortalnih limfnih čvorova javljaju se u 9% (ospeg 4-24%) slučajeva, a najčeća sekvela je formiranje limfokele (44). U drugoj studiji, u do 35% klinički definisanih stadijuma IIB i 20% stadijuma III pronađene su metastaze u paraaortalnim limfnim čvorovima (45). U najnovijoj revidiranoj FIGO 2018 klasifikaciji, svim ovim slučajevima pripisuje se stadijum IIIC bolesti, s obzirom da zahvaćenost limfnih čvorova predstavlja značajan prognostički faktor (2). U slučaju pozitivnih samo pelvičnih limfnih čvorova, stadijum je IIIC1, ukoliko su zahvaćeni i paraaortalni onda se pacijentkinji dodeljuje stadijum IIIC2

(2). Takođe je potrebno dodati oznaku (r) u slučaju da je procena N stadijuma urađena radiološkim imidžingom, ili (p) ako postoji patološka potvrda.

Druge biohemijske analize ili procedure nisu neophodne u stejdžingu bolesi, međutim u slučaju jasnog invazivnog karcinoma, snimak grudnog koša i procena hidronefroze (ultrazvuk bubrega, intravenska pijelografija, CT ili MR) bi trebalo da se odrade. Bešika i rektum evaluiraju se cistoskopski i sigmoidoskopijom samo ukoliko postoje klinički simptomi. Sumnja na infiltraciju bešike i rektuma bi trebalo da bude potvrđena biopsijom (2).

Procena rizika i prognoze bolesti uključuje određivanje veličine tumora, stadijuma bolesti, dubine invazije strome cerviksa, zahvaćenosti limfnih čvorova (broj, veličina, lokalizacija), limfovaskularnu invaziju, histološki podtip i prisustvo udaljenih metastaza (28,46). Zahvaćenost i broj limfnih čvorova su među najznačajnijim prognostičkim faktorima. Postoje kontroverze po pitanju histološkog tipa kao nezavisnog prognostičkog faktora. Iako u pojedinim istraživanjima nije dokazana razlika u preživljavanju bolesnica sa adenokarcinomom i skvamocelularnim karcinomom, većina studija govori u prilog lošijoj prognozi adenokarcinoma sa razlikama od 10-20% u 5-ogodišnjem preživljavanju (28). Starost pacijenta, unutartumorska oksigenacija, prokrvljenost tumora, DNK ploidnost i prisustvo infekcije humanim papilomavirusom (HPV) predstavljaju dodatne prognostičke faktore (47).

1.6. Lečenje karcinoma grlića materice

Primarna terapija karcinoma grlića materice podrazumeva hirurgiju ili radioterapiju, pri čemu hemoterapija ima značajnu dodatnu ulogu (48). Hirurgija je metoda prvog izbora kod ranih stadijuma, a uključuje konizaciju ili histerektomiju, u zavisnosti od stadijuma. Prednosti hirurgije uključuju: 1) mogućnost preciznog određivanja stadijuma na osnovu patološkog nalaza, 2) ima efekta i kod radiorezistentnih tumora, 3) moguće je sačuvati funkciju ovarijuma (48). Hirurgija se prema najnovijim vodičima preporučuje za stadijume do IB2 i do IIA1, dok se za više stadijume preporučuje radioterapija kao prva terapijska opcija (48). Hirurgija takođe može imati ulogu i u IVA stadijumu, u vidu pelvične egzenteracije. Kod određenih ranih stadijuma nakon operativnog zahvata, preporučuje se primena adjuvantne terapije (28). Stadijumi IB3 i IIA2 imaju veću verovatnoću za postojanje faktora rizika kao što su pozitivni limfni čvorovi, zahvaćenost parametrijuma ili pozitivne margine resekcije, koje povećavaju rizik od recidiva i zahtevaju adjuvantnu zračnu terapiju. Međutim, kombinacija hirurgije i radioterapije doprinosi značajnom riziku od većeg morbiditeta, tako da je najnovija preporuka za lečenje ovih stadijuma radioterapija (2,48). U lečenju pacijentkinja sa stadijumom IIB-IVA prvi izbor terapije predstavlja konkomitantna hemoradioterapija (2,48). Kombinacija transkutane zračne terapije i brahiterapije daje najbolje rezultate u lokoregionalnoj kontroli bolesti, sa minimalnim rizikom od komplikacija (48). U slučaju da se bolest otkrije u poslednjem stadijumu, sa prisustvom udaljenih metastaza (FIGO IVB), što se javlja u oko 2% slučajeva (48), kombinacija hemo- i zračne terapije predstavlja najbolju opciju, iako je medijana preživljavanja 7 meseci.

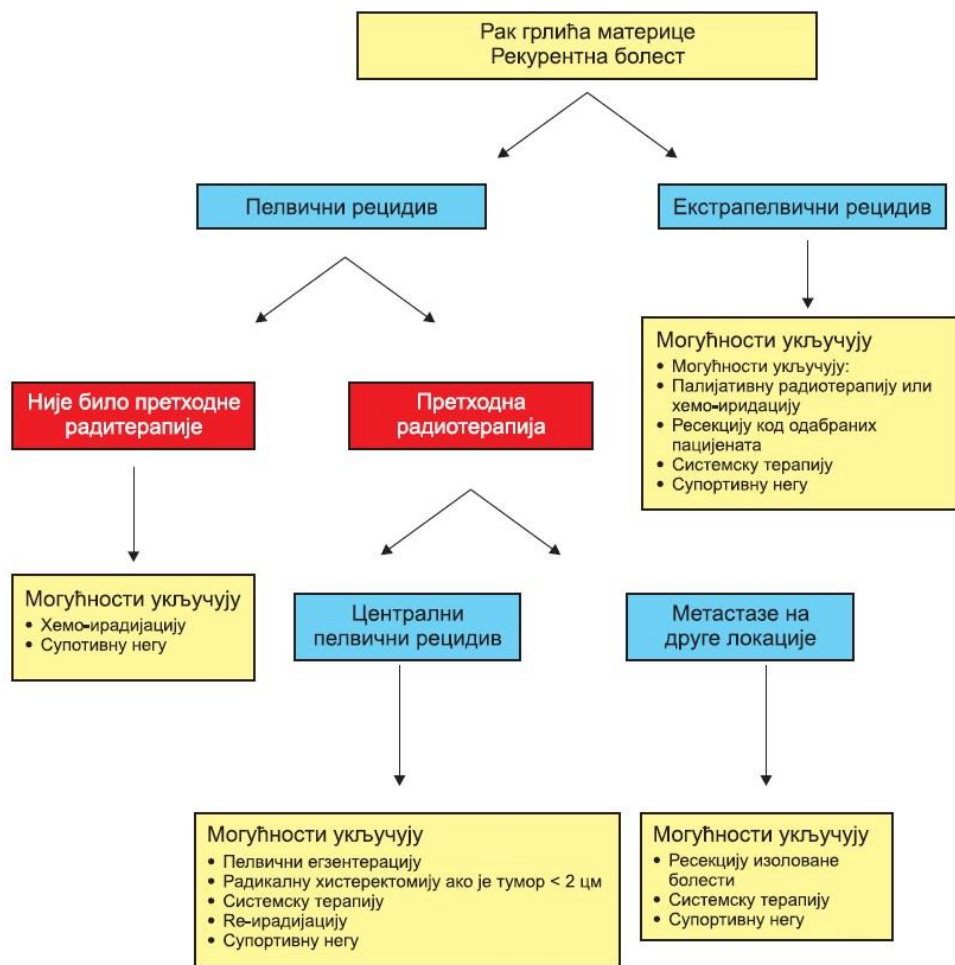
1.7. Recidiv karcinoma grlića materice

Recidiv karcinoma grlića materice se definiše kao ponovna pojava tumora ili razvoj metastaza više od šest meseci nakon završetka lečenja. Relaps bolesti može biti lokalni u karlici, u paraaortalnim limfnim čvorovima, zatim u udaljenim organima, kao i kombinacija. Rizik od pojave lokalnog i udaljenog recidiva direktno je proporcionalan veličini tumora (49,50). Pozitivni limfni čvorovi, invazija parametrija, ili pozitivne margine resekcije takođe značajno povećavaju rizik od recidiva bolesti (48). Ostali faktori rizika za recidiv u pelvisu čak i kada limfni čvorovi nisu zahvaćeni uključuju prisustvo limfovaskularne invazije i infiltraciju spoljašnje trećine strome cerviksa (51,52). Stopa incidence relapsa cervikalnog karcinoma iznosi od 11% do 22% i od 28% do 64% kod FIGO stadijuma bolesti IB-IIA i IIB-IVA, respektivno (53).

Najveći broj recidiva se javi tokom prve tri godine od dijagnoze, i prognoza je generalno loša (49,50). Mogućnosti lečenja zavise od performans statusa pacijenta, lokalizacije i raširenosti recidiva, kao i od prethodno primenjenog lečenja (54). Karlica predstavlja najčešće mesto recidiva, a najznačajniji faktori dobre prognoze bolesti su izolovani centralni pelvični recidiv, bez zahvatanja pelvičnog zida, duži period bez bolesti nakon prethodnog lečenja, i dijametar relapsa manji od 3cm (55). U slučaju recidiva u karlici nakon prethodne operacije, lečenje je moguće ili radikalnom hemoradijacijom ili se pacijentkinja može podvrgnuti egzenteraciji. Histopatološka potvrda recidiva pomoću biopsije je neophodna pre otpočinjanja lečenja. Radikalna zračna terapija sa ili bez hemoterapije može doprineti 5-ogodišnjem preživljavanju bez bolesti kod 45-74% bolesnica sa izolovanom pelvičnim recidivom nakon hirurške terapije (48). Ekstenzivnost recidiva kao i zavaćenost limfnih čvorova u karlici predstavljaju prognostičke faktore u preživljavanju (56), a konkomitantna hemoterapija cisplatinom i/ili 5-fluorouracilom može poboljšati ishod bolesti (57). Pelvična egzenteracija može da se primeni kod određenih bolesnica kada ne postoji prisustvo intraperitonealne ili ekstrapelvične bolesti, u slučaju da zidovi karlice nisu zahvaćeni (48). Stopa ukupnog preživljavanja je 10%, ali pažljivim odabirom pacijentkinja može se postići 5-ogodišnje preživljavanje od 30-60% nakon egzenteracije, sa perioperativnim mortalitetom manjim od 10% (48).

Druga najčešća lokalizacija recidiva su paraaortalni limfi čvorovi. Ukoliko postoji izolovan relaps u ovim limfnim čvorovima, moguće je postići dugoročno preživljavanje u 30% slučajeva pomoću kurativne zračne ili kombinovane zračne i hemoterapije (58). Ukoliko se otkrije ekstenzivan lokalni relaps ili udaljene metastaze, pacijentkinja je indikovana za palijativnu terapiju, sa dobrom suportivnom negom. Međutim, ukoliko je performans status visok i postoji samo ograničena metastatska bolest, bolesnica se može uključiti u studiju sa dubletom platine u kombinaciji sa bevacizumabom (59).

S obzirom na ograničene mogućnosti u lečenju rekurentne bolesti, za bolji ishod i duže preživljavanje bolesnica neophodna je rana detekcija relapsa uz preciznu lokalizaciju bolesti (60), Slika 1. Na osnovu statističkih podataka, 50% relapsa detektuje se tokom prvih godinu dana, 75% u prve dve godine, a većina (95%) biva otkrivena tokom prvih 5 godina nakon završetka lečenja, tako da se intervali praćenja mogu podužiti i broj pregleda smanjiti pet godina nakon ovog perioda (12). Tokom praćenja neophodno je odraditi anamnezu, kompletni fizikalni kao i ginekološki pregled, uključujući i Papanikolau test, dok se od imidžing metoda mogu koristiti CT, MR i PET/CT, prema indikacijama (12).



Slika 1. Algoritam za lečenje recidiva raka grlića materice (12)

1.8. Konvencionalne vizuelizacione metode u cervikalnom karcinomu

Kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca su, pre nego što je funkcionalni imidžing ušao u širu upotrebu, imale glavnu ulogu u morfološkoj proceni kako lokoregionalnog tako i udaljenog nalaza pri inicijalnoj dijagnostici karcinoma grlića materice. Iako se MDCT tradicionalno primenjivao u evaluaciji primarnog tumora i širenja cervikalnog karcinoma, MR se pokazao kao preciznija metoda u stejdžingu, sa izuzetkom kada se radi o proceni udaljenih depozita (61). CT i dalje ima bitnu ulogu u detekciji regionalnih limfnih čvorova, udaljenih metastaza i prisustva hidronefroze, čime se eliminiše potreba za limfoscintigrafijom i intravenskom urografijom (62). Međutim, kao što je rečeno, mogućnosti CT su ograničene po pitanju rezolucije u mekim tkivima i preciznoj proceni tumorske invazije, infiltracije parametrija i širenja na zid karlice (62). Vrednosti ukupne dijagnostičke tačnosti CT u stejdžingu cervikalnog karcinoma su u opsegu 32-80% (63). Sa druge strane, MR je od naročitog značaja u evaluaciji primarnog tumora. MR pokazuje skoro 90% dijagnostičku tačnost u lokalnom T stejdžingu tumora cerviksa >1cm (62). Superiornost MR odnosi se na evaluaciju veličine tumora, njegove precizne lokalizacije kao i lokalne raširenosti bolesti (62), i kada se klinička procena bolesti kombinuje sa informacijama dobijenim MR nalazom, ukupna tačnost u stejdžingu se povećava sa 61% na 81.4% (63). MR pokazuje visoku senzitivnost i specifičnost (80% i 91%, respektivno) u proceni parametrijalne invazije, dok CT ima nižu senzitivnost ali sličnu specifičnost (47). Sve ovo je od posebnog značaja za odluku o terapiji, i.e. mogućnost hirurške resekcije naspram hemoradioterapije (62). Međutim morfološke imidžing

metode imaju i svoje limitacije, i pokazuju suboptimalne performanse pri određenim indikacijama. Kako se pokazalo, najveća ograničenja morfološkog imidžinga ogledaju se u proceni metastatskih limfnih čvorova, gde CT i MR pokazuju slične dijagnostičke performanse (63). Oni koriste čisto morfološke kriterijume u proceni nodalne zahvaćenosti s osvrtnom na dijametar, prisustvo centralne nekroze i heterogenosti, i ne mogu detektovati mikrometastatsku bolest u limfnim čvorovima manjim od 1cm. Oni takođe često ne mogu razlikovati uvećane reaktivne limfne čvorove >1cm od maligno izmenjenih (61–63).

MR takođe može imati ulogu u evaluaciji odgovora na terapiju, sumnji na recidiv bolesti, proceni komplikacija cervikalnog karcinoma kao i komplikacija lečenja, ali i u planiranju radioterapije (61). MR pregled je najbolje uraditi 3-6 meseci nakon završetka terapije, u cilju evaluacije rezidualne bolesti u vidu promena u intenzitetu signala i drugih abnormalnosti. Međutim, recidiv bolesti kod pacijentkinja nakon lečenja zračnom terapijom u velikom broju slučajeva je komplikovan za detekciju ovom metodom, s obzirom na to da postterapijske promene mogu imati slične MR karakteristike kao rekurentna bolest. Dugoročno gledano, fibroza indukovana zračenjem pokazuje nizak T2 signal, omogućavajući diferencijaciju postterapijskih promena i intermedijernog intenziteta signala recidiva tumora (61). Međutim rani postiradijacioni edem, inflamatorne promene i ponekad infekcija mogu takođe pokazivati intermedijarni T2 signal, slično kao primarni tumor (61). Iako su studije pokazale da se recidiv može razlikovati od postterapijskih sekvela na osnovu postkontrastnih slika, gde tumor pokazuje optimalno postkontrastno pojačanje od 45-90 sekunde (61), a ponekad i difuzijski imidžing može biti od pomoći (60), u praksi je pouzdana diferencijacija ova dva entiteta otežana i često je neophodna dodatna evaluacija pomoću PET/CT, serijskih MR snimaka i/ili biopsije (63).

Magnetna rezonanca pokazuje i prognostičku ulogu kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice. Dijametar tumora i tumorski volumen određeni na MR snimcima, kao i FIGO stadijum procenjen magnetnom rezonancom su povezani sa preživljavanjem bez pojave progresije (PFS) (30). Takođe, u istraživanju Ho i saradnika, pokazano je da je vrednost prividnog difuzionog koeficijenta (*apparent diffusion coefficient - ADC*) primarnog tumora na preterapijskoj MR jedini nezavisni prediktor preživljavanja bez bolesti nakon hemoradioterapije raka grlića materice (64).

1.9. Opšti principi PET/CT

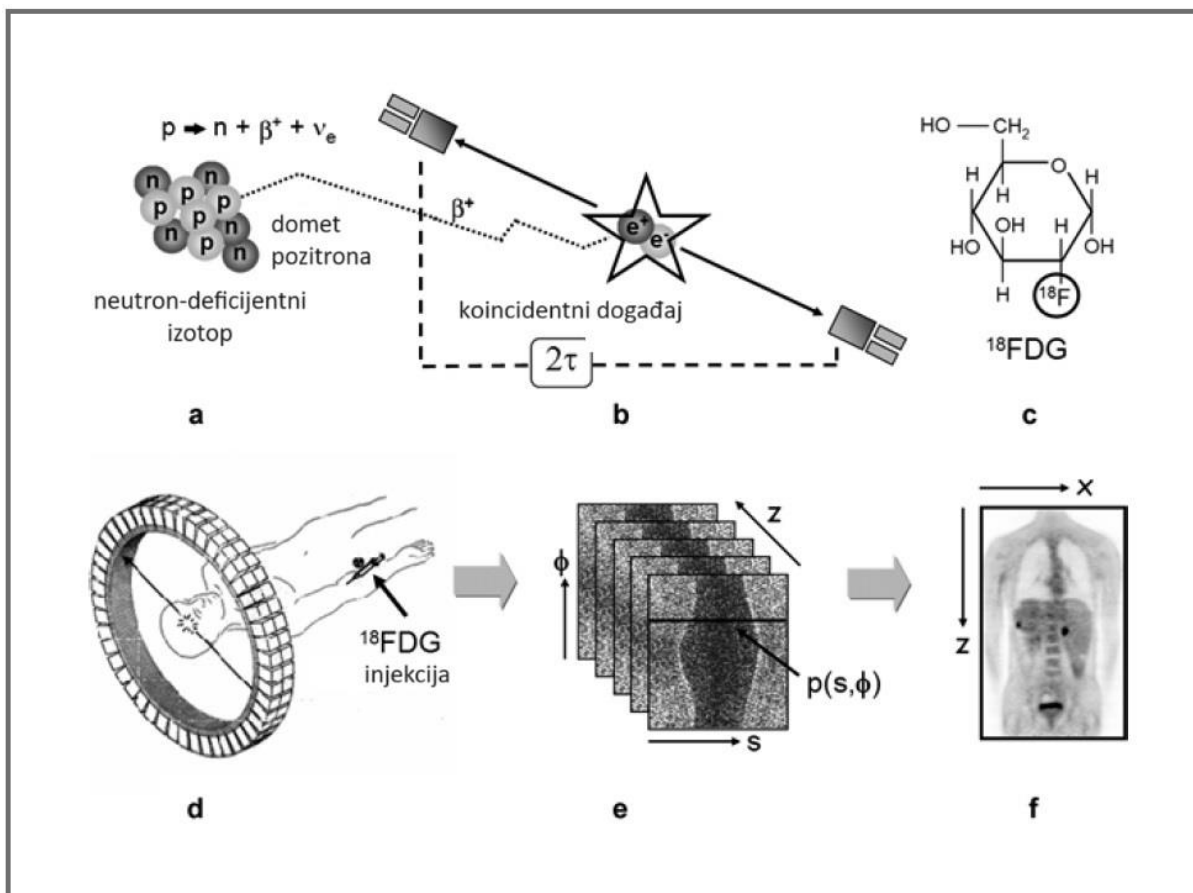
Pozitronska emisiona tomografija predstavlja funkcionalnu vizuelizacionu dijagnostičku metodu u nuklearnoj medicini čija se primena zasniva na detekciji jonizujućeg zračenja. Kao izvor zračenja koristi se radiofarmak određenih fizičko-hemijskih i farmakoloških osobina, koji se aplikuje pacijentu najčešće intravenskim putem. Podatke o prostornoj distribuciji radiofarmaka u organizmu, intenzitetu nakupljanja u ciljnom organu, tkivu ili patološkoj promeni, kao i kinetici radiofarmaka dobijamo pomoću detektora zračenja čiji se registrovani signali softverskim putem transformišu u krajnji proizvod – slike i grafikone (65).

Ovaj funkcionalni imidžing sa primenom pozitronskih emitera svoje početke datira još od 1950ih godina, kada je predložen za vizuelizacionu tehniku koja može dostići znatno bolju senzitivnost u poređenju sa konvencionalnim tehnikama nuklearne medicine koje se zasnivaju na primeni gama emitera (66). Fizička kolimacija signala pomoću najčešće olovnih kolimatora na gama kameri, zamenjena je elektronskom kolimacijom – istovremenom detekcijom dva fotona koja nastaju na mestu anihilacije pozitrona i elektrona i odatle putuju pod uglom od 180° do detektora kružno smeštenih u PET aparatu, što značajno utiče na senzitivnost metode (66). Međutim, tek 1970ih su stvoreni i dobri tehnološki preduslovi u smislu odgovarajuće instrumentacije za detekciju pozitronskih emitera, dok su prvi komercijalni PET skeneri u upotrebi od 1980ih (66).

Pozitronski emiteri su neutron-deficijentni izotopi koji postižu stabilnost transformacijom u jezgru – prelaskom protona u neutron, pri čemu dolazi do emisije pozitrona i antineutrina. Pozitronski emiteri mogu biti proizvedeni u ciklotronu ili generatoru, a energija zračenja

emitovanog pozitrona može da varira, od 0.6 MeV (^{18}F) do 3.4MeV (^{82}Rb) (66). Nakon emisije, pozitron gubi energiju interakcijom sa okolnim tkivom gde dolazi do anihilacije sa elektronom, a domet u tkivima zavisi od energije pozitrona i uglavnom je reda veličine do par milimetara. Dva anihilaciona gama fotona koja nastaju u tom trenutku imaju energiju od po 511 keV, emituju se pod uglom oko 180° , i zatim se mogu istovremeno (koincidentno) detektovati na kristalima PET uređaja (65). Da bi se detektovani fotoni protumačili kao koincidentni fotoni (i.e. true event), određeni uslovi moraju biti zadovoljeni: a) dva fotona su detektovana u predefinisanoj vremenskoj prozoru, poznatom kao koincidentni prozor, b) linija odgovora formirana između ovih događaja je u prihvatljivom položaju u odnosu na tomograf, i c) energija predata kristalima od strane oba fotona je u okviru odabranog energetskog opsega (67). PET detektori razlikuju se od detektorskih sistema korišćenih u konvencionalnoj nuklearnoj medicini na više načina. Detektori su sastavljeni od većeg broja znatno manjih kristala, koji su smešteni cirkularno u detektorskom prstenu u vidu blokova detektora. Za kristale se najčešće koriste bizmut germanat (BGO), gadolinijum oksidortosilikat (GSO), lutecijum oksidortosilikat (LSO), lutecijum itrijum oksidortosilikat (LYSO), koji više odgovaraju energijama pozitronskih emitera (68). Ovi kristali reaguju na upadni foton scintilacijom, a ovaj svetlosni signal se zatim pojačava u fotomultiplikatorskim cevima na koje su blokovi detektora povezani. Registrovani signali u PET sistemima rekonstruišu pomoću statističkih algoritama u završni proizvod – sliku, pogodnu za kliničku interpretaciju.

Pozitronski emiteri predstavljaju najčešće samo jedan deo čitavog radiofarmaka (radionuklid), i njima se mogu obeležiti supstance (nosači) sa različitom funkcijom u organizmu, kao što je na primer deoksiglukoza. Najrasprostranjeniji radiofarmak u upotrebi za PET je Fluorom-18 obeležen analog glukoze – 2-deoksi- ^{18}F -fluoroglukoza (FDG). FDG ulazi u ćelije putem glukoznih transportera (GLUT), najpre GLUT1 i GLUT3, gde biva fosforilisan od srtae enzima heksokinaze u FDG-6-fosfat, koji ostaje zarobljen u ćeliji (69). Opšti princip FDG PET imidžinga u kliničkoj praksi podrazumeva gladovanje pacijenta minimum 6 sati, intravensku aplikaciju radiofarmaka, period mirovanja 60-90 minuta od administracije do početka akvizicije (65), a dobijena PET slika daje prikaz metaboličkih procesa u organizmu koji se zasnivaju na povećanom korišćenju glukoze, kao što je slučaj u malignim tumorima, infekcijama i inflamacijama (65). Sama PET akvizicija odvija se u nekoliko koraka, pri čemu se pacijent–sto sukcesivno pomera kroz PET detektorski prsten koji akviziciju podataka najčešće iz celog tela (whole body – od baze lobanje do proksimalnih delova natkolenica) vrši u 6-7 bedova (položaja), Slika 2.



Slika 2. Šematski prikaz principa PET imidžinga: a) raspad pozitronskog emitera; b) istovremena (koincidentna) detekcija anihilacionih gama fotona u vremenskom prozoru od 2τ ns; c) analog deoksiglukoze obeležen pozitronskim emiterom ^{18}F čineći radiofarmak FDG; d) intravenska aplikacija obeleženog radiofarmaceutika i detekcija para anihilacionih fotona u koincidenciji od strane cirkularno postavljenih PET detektorskih sistema; e) kolekcija sinograma dobijenih detekcijom anihilacionih fotona, pri čemu svaki sinogram obuhvata određeni broj anihilacionih događaja u tačno određenoj projekciji; f) koronalni presek konačne, rekonstruisane slike celog tela koja prikazuje metabolizam glukoze u pacijentu (66)

Danas su u upotrebi najčešće hibridni uređaji koji u sebi sadrže i PET i CT komponentu. CT aparatima sprovodi se morfološki imidžing, visoke prostorne rezolucije, gde se maligne bolesti mogu detektovati u vidu prisustva patoloških lezija određenog volumena ili promene u veličini limfnih čvorova. PET sa druge strane može detektovati funkcionalne abnormalnosti, u na primer limfnim čvorovima normalne veličine, ali postoji problem precizne lokalizacije ove promene. Prvi hibridni PET/CT uređaj ušao je u upotrebu 1998. godine (66). Prednosti hibridnog imidžinga u onosu na samostalni PET uređaj uključuju ne samo to da se funkcionalne abnormalnosti mogu precizno lokalizovati, i da se lakše može razlikovati normalna, fiziološka akumulacija nespecifičnog radiofarmaka od patološkog nakupljanja, već i dostupnost u svakodnevnoj kliničkoj praksi fuzionisanih PET/CT funkciono-anatomskih slika (66). Još jedna od prednosti hibridnog modela imidžinga je mogućnost upotrebe CT slika za korekciju atenuacije na PET-u, za koju je prethodno korišćen dugotrajan proces PET transmissionog skena (66). Postoje dve vrste FDG PET/CT protokola snimanja kada se radi o CT delu pregleda. Pacijent može biti podvrgnut samo niskodoznom CT bez kontrasta, u cilju koregistracije i korekcije na atenuaciju, ili se može odraditi dijagnostički CT sa oralnim i intravenskim kontrastom (62).

PET/CT dijagnostika pronašla je svoju ulogu u različitim oblastima medicine, a od najvećeg kliničkog značaja je primena ove metode u onkologiji, kardiologiji i neurologiji (67).

1.10. PET/CT u onkologiji

Odavno je poznato da maligni tumori kao glavni izvor energije koriste glukozu i to procesom anaerobne glikolize – takozvani Warburg efekat (70). Kod većeg broja malignih tumora prisutna je povišena ekspresija transportera za olakšanu difuziju glukoze tipa GLUT1 i ponekad GLUT3 na površini ćelije (71,72). Takođe, neki od enzima heksokinaze, kao što je heksokinaza II, mogu biti prekomerno ekspimirani u malignim ćelijama (73). Posledično, maligni tumori pokazuju pojačanu akumulaciju analoga glukoze koji se koristi za PET snimanja – FDG, u odnosu na većinu normalnih ćelija i tkiva. S obzirom na to da se FDG ne samo pojačano nakuplja, već i metabolički „zarobljava“ u malignim lezijama, to ostavlja dovoljno vremena za snimanje (69).

Iako je FDG trenutno u najširoj upotrebi, u primeni su i drugi PET radiofarmaci, koji u poslednje vreme imaju sve veću ulogu u onkologiji. Među najznačajnijima su dodekan-tetraacetat (DOTA) -peptidi koji se vezuju za somatostatinske receptore, zatim prostata-specifični-membranski-antigen (PSMA) - targetujući radiofarmaci, takođe dihidroksifenilalanin (DOPA) sa ulogom prevashodno u neuroendokrinim tumorima, zatim marker ćelijske proliferacije fluorotimidin (FLT), kao i markeri sinteze proteina 11C-metionin i fluoroetil-tirozin (FET), ali i brojni drugi (74). Uloga PET-a u onkologiji može se klasifikovati na osnovu glavne indikacije za primenu PET-a, i.e. detekcija, stejdžing, procena efekta terapije, itd. ili na osnovu vrste tumora. Na osnovu uloge PET-a prema indikaciji mogu se izdvoiti sledeće kategorije:

- Dijagnoza maligniteta: diferencijacija malignih od benignih plućnih nodusa, kao i diferencijacija ožiljka od recidiva nakon terapije tumora mozga (67);
- Gradiranje maligniteta: s obzirom da je nivo akumulacije FDG u korelaciji sa stepenom maligniteta (Warburg efekat), PET se može upotrebiti za određivanje gradusa tumora i time indirektno i za prognozu bolesti („metabolička biopsija“) (67);
- Stejdžing: određivanje stadijuma bolesti podrazumeva procenu gde i u kojoj meri se tumor raširio u organizmu. PET/CT pokazuje superiornost kod pojedinih tumora u odnosu na morfološki imidžing u preciznom stejdžingu bolesti, time utičući na planiranje terapije (67);
- Procena rezidualne bolesti: čisto morfološke metode nisu se najbolje pokazale u proceni vijabilnosti rezidualnih lezija nakon lečenja, i metabolički imižing pomoću PET/CT ima značajnu ulogu kod pacijenata sa ovom indikacijom (67);
- Detekcija recidiva bolesti: kod određenih tumora PET/CT ima ulogu u potvrđivanju i preciznoj lokalizaciji mesta recidiva, naročito u slučaju povišenih vrednosti tumor markera (67);
- Procena efekta terapije: često je neophodno odrediti da li određena terapija deluje na tumor, u cilju odluke o nastavku terapije/izboru drugog terapijskog modaliteta, a metaboličke promene nastaju pre morfoloških i PET/CT može detektovati dobar ili slab odgovor na terapiju (67);
- Lokalizacija bolesti: u cilju preciznijeg hirurškog planiranja, zatim za procenu najboljeg mesta za biopsiju, kao i utvrđivanje tačnog mesta relapsa kada je jedini znak bolesti povišena vrednost tumor markera, a nalaz morfološkog imidžinga je u fiziološkim granicama (67);
- Identifikacija primarnog ishodišta malignog tumora u slučaju detekcija metastatske bolesti, ili alternativno kod postojanja sumnje na paraneoplastični sindrom (67).

1.11. PET/CT u karcinomu grlića materice

Karcinom glića materice u većini slučajeva pokazuje povišen metabolizam glukoze i pojačanu akumulaciju FDG, nezavisno od histološkog tipa (75). FDG PET/CT pruža funkciono-morfološke podatke o metabolizmu glukoze u samom tumoru, limfnim čvorovima i udaljenim

metastazama, i može imati ulogu u različitim etapama vođenja pacijenata sa cervikalnim karcinomom, i.e. stejdžing, procena efekta terapije, ristejdžing... (60).

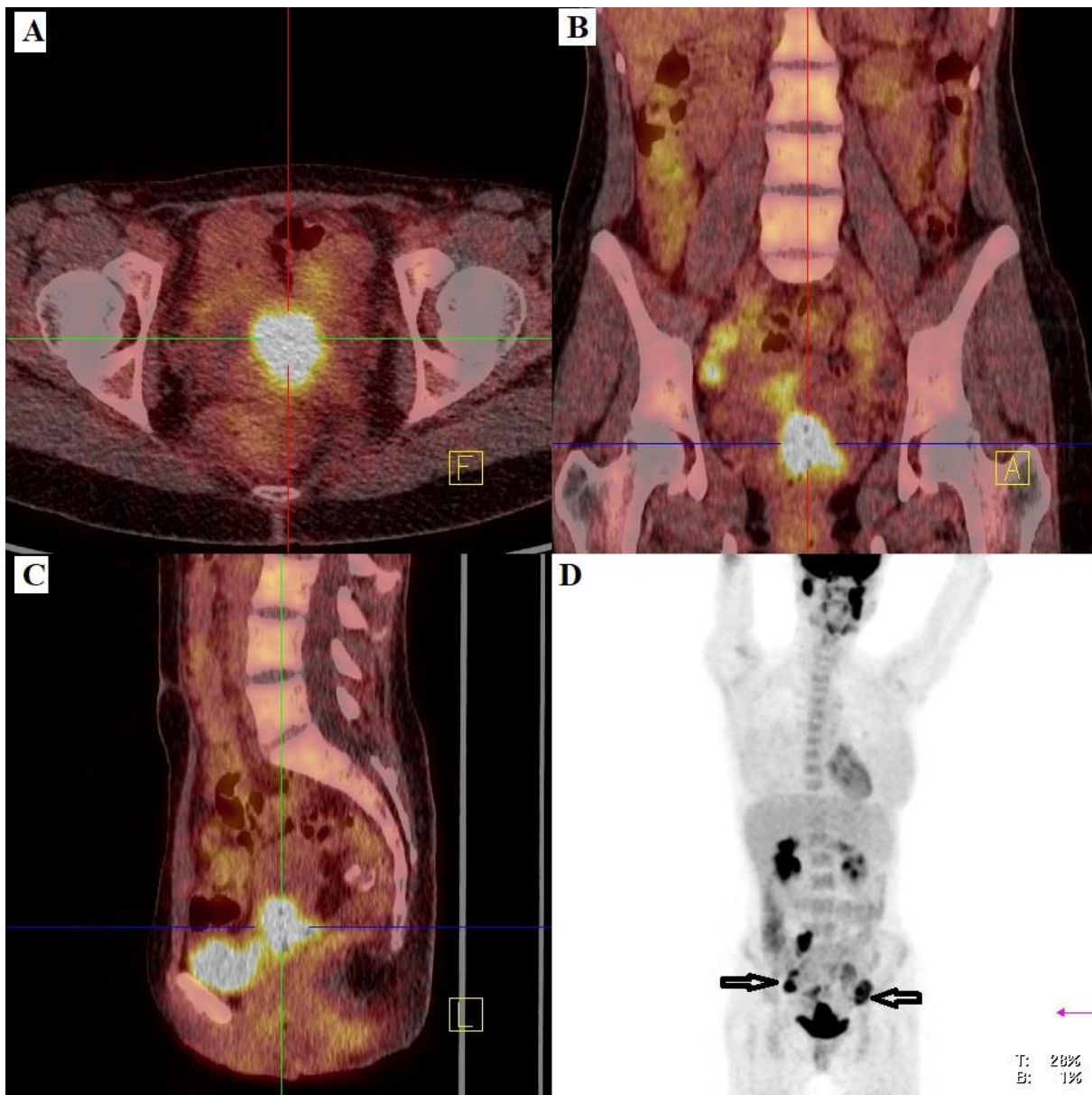
1.11.1. Stejdžing

Primena odgovarajućeg terapijskog modaliteta u lečenju cervikalnog karcinoma zavisi od preciznog određivanja stadijuma bolesti, i.e. definisanja T, N i M statusa. Zbog svoje ograničene prostorne rezolucije PET/CT nema značajnu ulogu u određivanju T stadijuma, jer ne može precizno proceniti lokalno širenje u vidu infiltracije parametrijuma i vagine. PET takođe nema sposobnost diferencijacije inflamatornih promena nastalih biopsijom od aktivnog tumora (60).

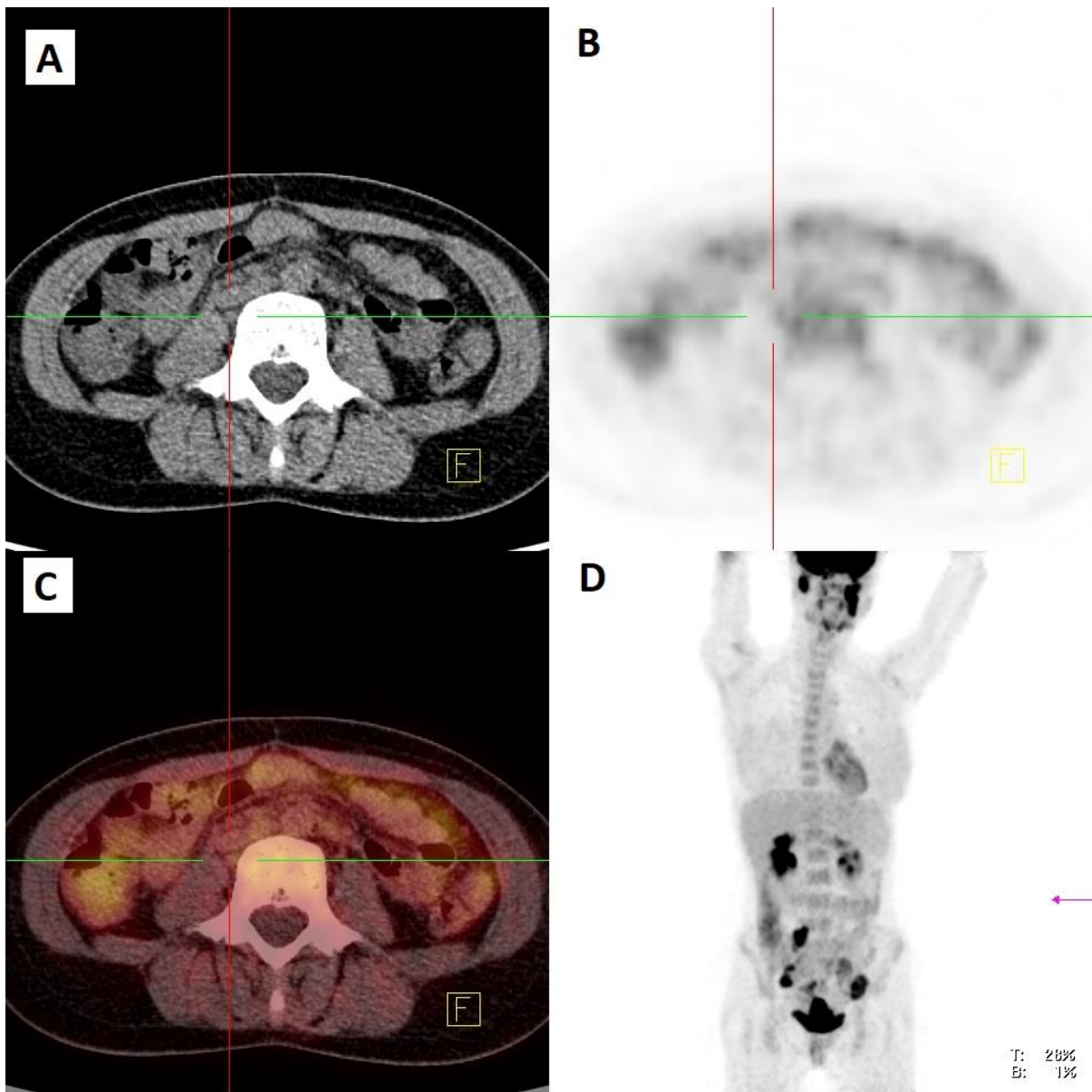
Određivanje N stadijuma bolesti je od izuzetnog značaja, s obzirom da utiče ne samo na odabir terapije već i na prognozu bolesti. Kod ranih stadijuma bolesti, PET/CT ima ograničenu ulogu u proceni zahvaćenosti limfnih čvorova s obzirom na malu prevalencu regionalnih metastaza, a čak i kada su one prisutne obično se radi o mikrometastazama malog volumena koje su ispod rezolucije PET-a (76). Prospektivna studija koja je obuhvatila 159 preoperativnih PET/CT nalaza pokazala je nisku senzitivnost ove metode u detekciji zahvaćenih limfnih čvorova kod stadijuma IB1-IIA<4cm od samo 32.1% (77). U navedenoj studiji, od ukupno 61 zahvaćenog limfnog čvora, u 34 pronađene su mikrometastaze <5mm.

U lokalno uznapredovalom karcinomu cerviksa, PET/CT pokazuje bolje dijagnostičke performanse u N stejdžingu od morfološkog imidžinga (MR i CT) koji koriste dijametar kao glavni kriterijum maligniteta (78,79). Kod ovih pacijenata, vrednosti senzitivnosti i specifičnosti u detekciji pelvičnih limfnih čvorova iznose 88% i 93%, respektivno, a za paraaortalne noduse ove vrednosti su 40% i 93% (80). Ukupna senzitivnost PET/CT u detekciji svih regionalnih nodusa iznosi 72% (95% interval poverenja 69-75%) a specifičnost 97% (95% interval poverenja 96-97%) (81), Slike 3 i 4.

S obzirom na standardnu whole body elavuciju svih pacijenata u okviru FDG PET/CT protokola snimanja, ova metoda se pokazala praktičnom za određivanje M stadijuma bolesti. U retrospektivnoj studiji gde je procenjivana uloga PET/CT u M stejdžingu kod 1158 pacijenata, rezultati su pokazali prisustvo metastaza u 6.2% slučajeva, a najčešće su bila zahvaćena pluća (35%), zatim omentum, kosti i i jetra (82). Druga studija koja je uključila 153 pacijentkinje sa cervikalnim karcinomom pokazala je prisustvo metastaza u 13.7%, sa visokom specifičnošću (97.7%) i pozitivnom prediktivnom vrednosti (79.3%) PET/CT u njihovoj detekciji (83). Tran i saradnici (84) ispitivali su okultne metastaze u supraklavikularnim limfnim čvorovima vizuelizovanim na PET/CT pregledu kod 14 pacijentkinja sa cervikalnim karcinomom. U svim nodusima je biopsijom potvrđeno prisustvo sekundarnih depozita, time doprinoseći specifičnosti ove metode od 100%. U drugoj studiji pokazana je superiornost FDG PET u odnosu na CT i MR u detekciji hematogenih koštanih metastaza pacijentkinja sa uznapredovalim cervikalnim karcinomom (85).



Slika 3. Inicijalni stajdžing kod pacijentkinje sa kliničkim FIGO IIB stadijumom bolesti, fuzione PET i CT slike u aksijalnoj (A), koronalnoj (B) i sagitalnoj (C) ravni, i maximum intenzity projection -MIP prikaz (D) na kojem su strelicom obeleženi parailijačni limfni čvorovi sa intenzivnim vezivanjem FDG.



Slika 4. Isti pacijent, CT (A), PET (B) i fuziona PET/CT (C) slika aksijalnog preseka, kao i MIP prikaz (D), sa prisutnom diskretno pojačanom akumulacijom radiofarmaka u abdominalnom limfnom čvoru parakavalno (SUVmax 2.1), normalnog dijametra - 6mm, što bi odgovaralo FIGO IIIC2 stadijumu.

Kod primene PET/CT u stejdžingu cervikalnog karcinoma, neophodno je poznavati njegova ograničenja, najčešće greške u interpretaciji kao i fiziološke varijacije u nakupljanju FDG u karlici, koje mogu dati lažno pozitivne i lažno negativne nalaze. Fiziološka akumulacija FDG u ovarijumima i endometriju tokom menstruacionog ciklusa i ovulacije, kao i povišen metabolizam glukoze u benignim fibromiomima uterusa ili endometriomima mogu biti pogrešno protumačeni kao aktivna bolest. Fokalna aktivnost u ureteru ili bešici, kao i fiziološka aktivnost u crevima takođe mogu biti pogrešno protumačene kao malignitet, ili, sa druge strane, mogu biti uzrok previda subseroznih ili peritonealnih depozita, ili aktivnih limfatika. Poneki tipovi mucinoznih ili nekrotičnih tumora mogu pokazivati nizak aviditet za FDG čime je njihova detekcija na PET/CT otežana. Takođe, limfni čvorovi malih dimenzija kao i male peritoenalne metastaze mogu biti ispod rezolucije PET/CT i njihova aktivnost neće biti detektovana (60).

Upotreba PET/CT u stejdžingu cervikalnog karcinoma preporuka je i nekoliko međunarodnih vodiča. Najnoviji vodič američke Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak (National Comprehensive Cancer Network - NCCN) preporučuje PET/CT kao metodu prvog izbora u FIGO stadijumima IB1-IB3, kao i u stadijumima II-IVA za procenu metastatske bolesti (86). Kraljevski Koledž Radiologa (Royal College of Radiologists) Ujedinjenog Kraljevstva savetuje PET/CT za stejdžing/restejdžing pacijentkinja koje se razmatraju za pelvičnu egzenteraciju, kao i žena sa lokalno uznapredovalim cervikalnim karcinomom koje se planiraju za radikalnu hemoradioterapiju (87). Evropsko udruženje ginekološke onkologije (The European Society of Gynaecological Oncology - ESGO) preporučuje upotrebu PET/CT ili MDCT grudnog koša i abdomena u proceni nodalnih i udaljenih metastaza u lokalno uznapredovalom cervikalnom karcinomu (46). Naš Nacionalni vodič savetuje PET/CT u stejdžingu pacijentkinja kod kojih nije indikovana hirurgija (viši stadijumi), kao i IB stadijuma sa morfološki suspektnim limfnim čvorovima karlice (klasa preporuka I, nivo dokaza C) (12).

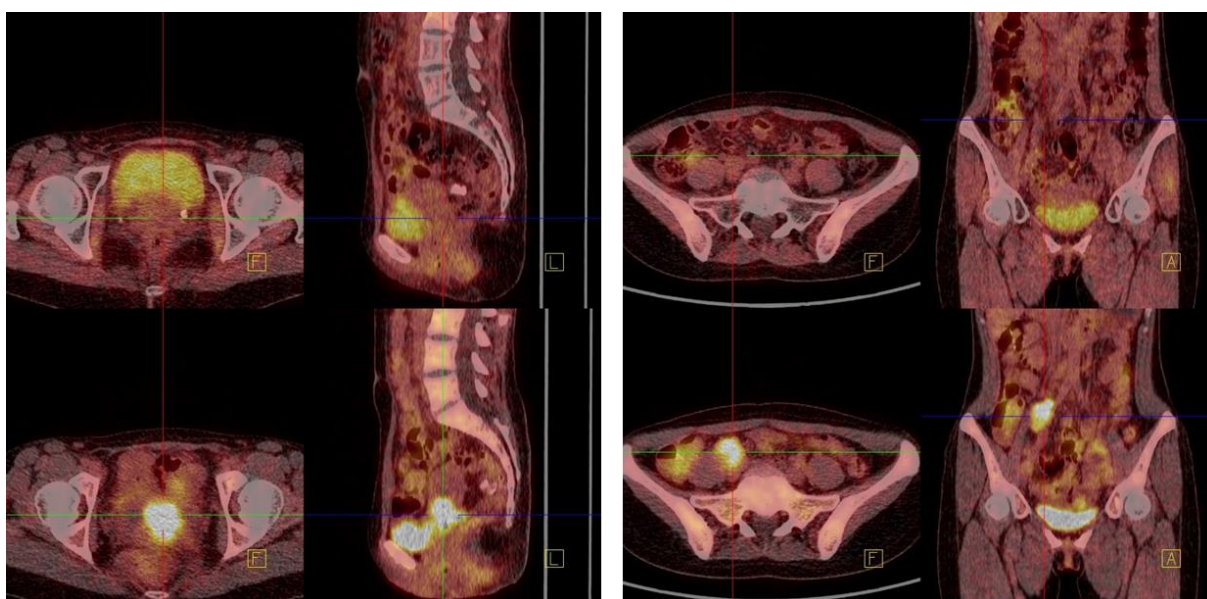
1.11.2. Uloga PET/CT u planiranju terapije

Upotreba PET/CT tokom stejdžinga lokalno uznapredovalnog cervikalnog karcinoma takođe ima veliki uticaj na primarno lečenje kod oko trećine pacijentkinja, menjajući celokupni terapijski pristup i/ili planiranje radioterapije (88). Hillner i saradnici (89) su pokazali na je FDG PET doprineo promeni plana lečenja kod 36.1% bolesnica sa karcinomom grlića materice, sa izmenom celokupnog cilja lečenja u 13.5% slučajeva. Kod 13.8% pacijentkinja, PET je dodelio veći stadijum bolesti na osnovu čega je cilj terapije promenjen iz kurativnog u palijativni. Sistematski pregled koji je uključio 10 studija o ulozi PET/CT u planiranju transkutane zračne terapije pokazao je da su kod 11%-19% pacijentkinja detektovane promene na osnovu kojih je dodeljen veći stadijum bolesti što je rezultiralo modifikacijom zračnog polja (90). Transkutana ali takođe i intrakavitarna brahiterapija mogu se voditi pomoću 2D tehnika kao što je radiografija, ili 3D tehnika: CT, MR i PET/CT (91). Prednost PET/CT je u tome što ne zavisi od anatomskih detalja kao CT i MR, već od promena u metaboličkoj aktivnosti. Slika metaboličke aktivnosti tumora na PET/CT može se direktno preklopiti sa CT prikazom intrakavitarnih aplikatora za brahiterapiju, i koristiti za izračunavanje doza. Promene u metaboličkoj aktivnosti moguće je pratiti pomoću PET/CT tokom primene zračne terapije (92). Pokazano je da kada se PET/CT koristi za planiranje transkutane zračne terapije i brahiterapije kod uznapredovalog cervikalnog karcinoma sa pozitivnim pelvičnim, paraaortalnim i supraklavikularnim limfnim čvorovima, pacijentkinje imaju bolje preživljavanje bez bolesti kao i bolje ukupno preživljavanje (93). Glavni uzrok neuspeha ove terapije je prisustvo bolesti van zračnog polja, kao i prisustvo udaljenih metastaza (93). Prednost PET/CT kao tehnike u planiranju radioterapije ogleda se i u tome što se tumor može preciznije delineisati, na osnovu čega se omogućuje primena većih doza na manja područja, sa poštedom okolnih zdravih tkiva (94). Posledica toga je smanjen morbiditet terapije kao i ređi neželjeni efekti.

1.11.3. Procena odgovora na terapiju

PET/CT takođe može imati ulogu u evaluaciji efekta terapije karcinoma cerviksa. FDG PET/CT pokazuje veću ukupnu dijagnostičku tačnost od MR u proceni delotvornosti hemoradioterapije kod lokalno uznapredovalog cervikalnog karcinoma, pokazano je u meta-analizi Sanei Sistani i saradnika (95) koja je obuhvatila 15 radova. Najveći nedostatak MR bio je niska senzitivnost u detekciji metastaza, dok se PET/CT na tom polju pokazao superiornijim. Međutim, razlika performansi ove dve imidžing metode u detekciji lokalne rezidualne bolesti nije bila značajna (95).

Prema vodiču Kraljevskog Koledža Radiologa PET-CT se može koristiti za procenu odgovora na terapiju lokalno uznapredovalih cervikalnih karcinoma (87). Takođe se prema ESGO vodiču može koristiti umesto CT toraksa i abdomena u evaluaciji terapijskog odgovora metastatske bolesti, naročito nakon radikalne hemoiradijacije i kod visokorizičnih pacijenata (46), Slika 5.

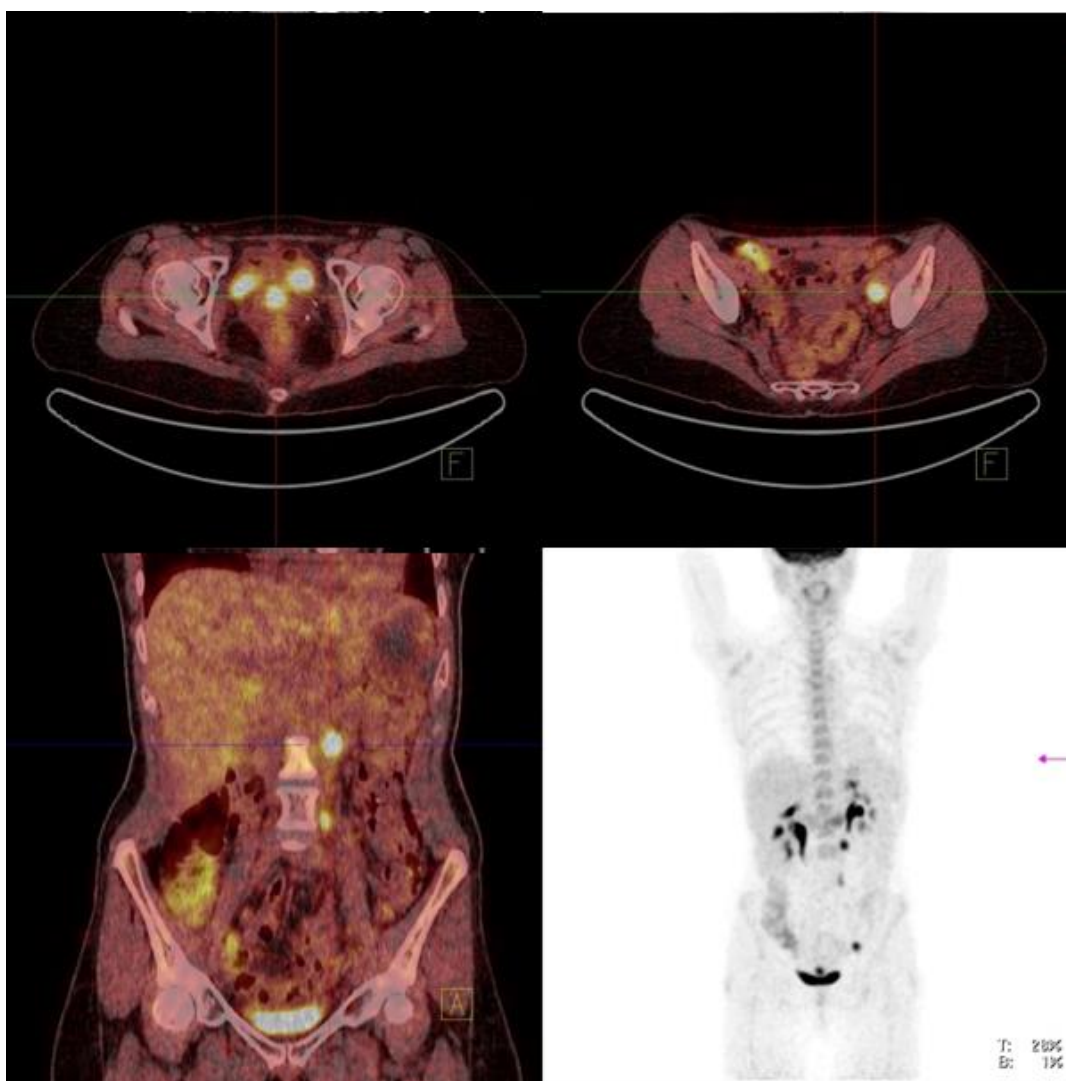


Slika 5. FDG PET/CT u proceni odgovora na hemoradioterapiju, u donjem redu inicijalne slike pre terapije, gornji red kontrolni PET/CT nakon HRT. Leva slika prikazuje potpunu metaboličku regresiju u nivou primarnog tumora, a desno se vidi takođe potpuna regresija metaboličke aktivnosti u parailijačnim limfnim čvorovima.

Prilikom interpretacije postterapijskih PET/CT nalaza, bitno je znati ograničenja i moguće greške u tumačenju u ovim uslovima. S obzirom na to da inflamatorni odgovor na mestu primarnog tumora prouzrokovan zračnom terapijom može pokazivati povišen metabolizam glukoze, PET/CT pregled se savetuje nakon 8-12 nedelja od završetka radioterapije. Međutim, u pojedinim slučajevima ova inflamacija može da perzistira mesecima, i tada biopsija može biti od koristi (62). Efekti zračne terapije na gastrointestinalni sistem kao što su enteritis, proktitis, fistule i striktore takođe mogu izazvati probleme u interpretaciji i biti pogrešno protumačene kao progresija bolesti (62). Postterapijske promene u koštanim strukturama mogu biti hipo- ili hipermetaboličke na PET/CT. Uzroci pojačanog vezivanja FDG u kostima u vidu sekvela terapije su stimulacija kostne srži, postiradijaciona inflamacija i postiradijacione insuficijentne frakture, dok je sniženo vezivanje fluorodeoksiglukoze prisutno kod supresije kosne srži (62).

1.11.4. Praćenje i sumnja na recidiv

FDG PET/CT ima ulogu u slučaju sumnje na recidiv cervikalnog karcinoma kada je nalaz neodređen na MR ili CT, prema preporukama vodiča Kraljevskog Koledža Radiologa (87), kao i u slučajevima lokalnog recidiva bolesti prema Vodiču za negu pacijenata sa kancerom Ontario (Cancer Care Ontario) (60), Slika 6. Najnoviji vodič Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak (National Comprehensive Cancer Network - NCCN) ipak preporučuje PET/CT kao metodu izbora u praćenju pacijenata sa II-IV stadijumom bolesti, kao i kod sumnje na recidiv ili metastatsku bolest (86). ESGO savetuje upotrebu PET/CT u slučaju ekvivokalnih nalaza CT i MR pri redovnom praćenju ili sumnji na recidiv (46). PET/CT se takođe preporučuje u slučajevima kada se razmatra spasonosna (salvage) hirurška ili zračna terapija (46). Naš Nacionalni vodič savetuje upotrebu MR ili CT kod svih simptomatskih pacijentkinja tokom praćenja, a PET/CT takođe indikuje u slučajevima dokazane bolesti na CT/MR kada se planira spasonosna (salvage) terapija u formi zračne terapije ili egzenteracije, kao i u slučajevima selekcije pacijentkinja za resekciju centralnog recidiva veličine do 2cm (12).



Slika 6. Follow-up 2 godine nakon hemoradioterapije zbog karcinoma cerviksa, inicijalni FIGO IIB stadijum, na MR viđen suspektan recidiv između cerviksa i bešike, PET/CT pokazuje povišen metabolizam u nivou cerviksa anteriorno, ali i pojačano nakupljanje FDG u metastatskim limfnim čvorovima parailijačno i retroperitonealno

1.11.5. Prognostička uloga

Osim prethodno navedenih, klasičnih prognostičkih faktora kod cervikalnog karcinoma (stadijum bolesti, dijametar tumora, broj i veličina limfnih čvorova, histopatološki tip, dubina invazije strome, prisustvo limfovaskularne invazije, udaljene metastaze) (46), kao i prognostičkih faktora dobijenih na osnovu MR nalaza (30,64), takođe nalaz inicijalnog PET/CT pokazuje povezanost sa prognozom bolesti. Kvantitativni PET parametri, kao što je maksimalna Standardizovana vrednost preuzimanja (SUVmax) i metabolički volumen tumora (MTV), predstavljaju nezavisne prognostičke faktore preživljavanja bez bolesti kao i ukupnog preživljavanja (63). SUVmax, MTV i ukupna glikoliza u leziji (total lesion glycolysis - TLG) su povezani sa većom stopom recidiva, visok MTV je povezan sa kraćim preživljavanjem bez bolesti pacijentkinja sa ranim stadijumom bolesti koje su lečene operativnim zahvatom (63). Takođe, pacijentkinje sa hipermetaboličkim limfnim čvorovima na PET/CT imaju znatno lošije preživljavanje, pri čemu postoji stratifikacija rizika da najlošije preživljavanje pokazuju bolesnice sa supraklavikularnim limfnim čvorovima, zatim paraaortalnim i na kraju pelvičnim (96). Takođe, veće vrednosti SUVmax zahvaćenih limfnih čvorova u lokalno uznapredovalom cervikalnom karcinomu predstavljaju loš prognostički faktor, sa većom šansom za recidiv bolesti (97,98). Identifikacija pacijenata sa povećanim rizikom značajna je radi individualizacije plana lečenja boljom procenom rizika.

S obzirom na rezultate brojnih istraživanja o ulozi imidžinga kod različitih maligniteta, nema sumnje da su informacije dobijene FDG PET/CT od naročitog značaja u vođenju ovih pacijenata. Međutim podaci o ulozi PET/CT u ginekološkim malignitetima još uvek su ograničeni, i dodatna istraživanja su neophodna da bi se ustanovila njegova tačna uloga, naročito u karcinomu grlića materice (47).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Na osnovu prethodno navedenog, za ciljeve ovog istraživanja je odlučeno da se kod bolesnica sa sumnjom na recidiv karcinoma grlića materice:

1. Oцени dijagnostička tačnost FDG PET/CT u detekciji aktivne bolesti i određivanju stepena raširenosti bolesti.
2. Utvrdi stepen slaganja nalaza FDG PET/CT i konvencionalnih vizualizacionih metoda (MDCT, MR) u detekciji i određivanju stepena raširenosti bolesti.
3. Ispita prognostička uloga FDG PET/CT nalaza u proceni ishoda bolesti.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Ispitanice

Ova retrospektivna kohortna studija obuhvatila je sve konsekutivne pacijentkinje sa histopatološki potvrđenim karcinomom grlića materice, prethodno lečene odgovarajućom terapijskom opcijom, koje su upućene na FDG PET/CT pregled u Centar za nuklearnu medicinu sa PET, Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije u periodu od januara 2014. godine do decembra 2019. godine zbog sumnje na recidiv bolesti, a koje su ispunile kriterijume za uključivanje u studiju.

Kriterijumi za uključivanje ispitanica u studiju bili su:

1. Histopatološki potvrđen primarni karcinom cerviksa uterusa
2. Prethodno lečenje odgovarajućim terapijskim modalitetom (operacija i/ili zračna terapija i/ili hemoterapija)
3. Kompjuterizovana tomografija ili magnetna rezonanca abdomena i karlice u razmaku najviše 3 meseca od FDG PET/CT pregleda
4. Mogućnost praćenja bolesnica nakon FDG PET/CT pregleda tokom vremenskog perioda od najmanje godinu dana

Kriterijumi za isključivanje bili su:

1. Vrednost glikemije veća od 11 mmol/l
2. Period manji od 3 meseca nakon operacije ili zračne terapije, ili manje od 4 nedelja od završetka hemoterapije
3. Istovremeno prisustvo druge vrste malignog tumora
4. Nepotpuni podaci/nemogućnost praćenja ispitanice

Pacijentkinjama su bili prikupljeni sledeći podaci:

- anamnestički i klinički podaci,
- podaci o primarnom tumoru (histopatološki nalaz – tip i gradus tumora, inicijalni stadijum bolesti),
- podaci o prethodno primenjenoj terapiji,
- opisi nalaza konvencionalnih imidžing metoda (MDCT, MR).

Podaci o inicijalnom stadijumu bolesti i histološkom tipu i gradusu tumora prikupljeni su iz medicinske dokumentacije bolesnica. Inicijalni stadijum određen je na osnovu FIGO 2009 klasifikacije karcinoma grlića materice. Kriterijumi SZO iz 2004 korišćeni su u određivanju histološkog tipa tumora, dok je gradus tumora određivan na osnovu modifikovanog Broder sistema ili arhitekturnih i citoloških kriterijuma (99,100).

Procedure

Za postojanje sumnje za recidiv bolesti kao indikaciju za FDG PET/CT smatralo se sledeće:

- simptomi koji sugerišu ponovnu pojavu bolesti,
- nove promene na kontrolnim pregledima vizuelizacionim metodama,
- ili patološki nalaz na kliničkom ili citološkom pregledu prilikom rutinskog praćenja pacijenta.

Sve ispitanice imale su odrađen jedan od metoda konvencionalnog imidžinga (MDCT ili MR) regiona baze pluća, abdomena i karlice, u vremenskom periodu manjem od 3 meseca od FDG PET/CT ispitivanja. Tokom praćenja, pacijentkinjama su prikupljeni i analizirani podaci o

kliničkom statusu, laboratorijsko-biohemijskim analizama, i rezultatima kontrolnih dijagnostičkih procedura (ginekološki pregled i Papanikolau test, ginekološki ultrazvuk, ultrazvučni pregled abdomena i karlice, MDCT, MR ili FDG PET/CT ispitivanje). Navedeni podaci prikupljeni su tokom redovnih kontrola bolesnica, kontrolnih FDG PET/CT pregleda ili telefonskim putem. Rezultati FDG PET/CT ispitivanja upoređivani su sa patohistološkim nalazima ukoliko su oni bili dostupni, odnosno sa rezultatima kliničkog i imidžing praćenja. Za finalni ishod studije uzeta je pojava progresije osnovne bolesti, pri čemu je ispitanicama određivano vreme preživljavanja bez pojave progresije (progression free survival – PFS). Studiju je odobrio Etički komitet Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, i sve ispitanice u istraživanju potpisale su informisani pristanak.

3.2. Procedura snimanja PET/CT i akvizicija podataka

FDG PET/CT pregledi rađeni su na 64-slajsnom Biograph True64 PET/CT hibridnom skeneru (Siemens Medical Solutions USA Inc, Malvern, PA, USA) kod svih ispitanica. Kao uslov za FDG PET/CT pregled bilo je neophodno da protekne minimum tri meseca od hirurškog zahvata ili zračne terapije, ili četiri nedelje od završetka hemoterapijskog lečenja. Pacijentkinje su podvrgnute periodu gladovanja od minimum 6 sati pre intravenske aplikacije radiofarmaka, i data im je aktivnost od 5.5 MBq/kg telesne težine. Pre apliciranja FDG, ispitanicama je proveravana vrednost glikemije i u slučajevima kada je ona bila iznad 11mmol/l, snimanje se odlagalo do nakon njenog regulisanja. Potom je usledio period mirovanja ispitanica od najmanje 60 minuta od aplikacije radiofarmaka do početka akvizicije. Bolesnice su prvo bile podvrgnute niskodoznom MDCT snimanju koji služi za korekciju atenuacije i topografsku lokalizaciju. Ovo ispitivanje sprovodilo se bez aplikacije intravenskog kontrastnog sredstva, sa sledećim CT karakteristikama: napon 120 kV, jačina struje 45 mAs, debljina slajsa 5mm, pitch 1,5, vreme rotacije 0,5s. Neposredno nakon toga sledila je PET akvizicija. Akvizicija 3D PET je sprovedena u standardnom „whole-body“ modalitetu, od baze lobanje do proksimalnih trećina femura, impulsi su prikupljeni iz 6-7 bed pozicija (u zavisnosti od visine pacijentkinje) u trajanju od po tri minuta.

Nakon MDCT i PET akvizicije, usledila je rekonstrukcija podataka pomoću standardnog statističkog rekonstrukcionog metoda (ordered subsets expectation maximization - OSEM), a dobijeni podaci su analizirani na SYNGO radnoj stanici (Syngo 2008B, Siemens, Medical systems, Erlangen, Germany). Pri tumačenju nalaza analizirane su pojedinačne PET i CT slike, zatim fuzione PET/CT slike, kao i obrtni prikaz u 3D modu (Maximum intensity projection – projekcije maksimalnih intenziteta). Slike su prvo analizirane kvalitativno, u vidu vizuelne interpretacija. Potom je sprovedena i semikvantitativna analiza, pri čemu je izračunavana standardizovana vrednost preuzimanja radiofarmaka (standardized uptake value – SUV), i njena maksimalna vrednost (SUVmax) u svim detektovanim promenama. Formula za izračunavanje SUV vrednosti koja je korišćena: aktivnost u tkivu (count/pixel/s), pomnoženo sa kalibracionim faktorom i podeljeno sa aplikovanom dozom FDG (MBq/kg telesne mase). Patološke lezije su bile definisane opisivanjem volumena od interesa (volume of interest - VOI) oko svake suspektne zone sa pojačanom akumulacijom FDG, a korišćen je prag od 50% maksimalne FDG akumulacije u leziji.

Dobijeni rezultati PET/CT ispitivanja su upoređivani sa rezultatima konvencionalnog imidžinga (MDCT i/ili MR), koje su pacijenti dostavljali pri dolasku na PET/CT pregled. T1, T2, difuzijska sekvenca (DWI – diffusion-weighted images) kao i postkontrastni snimci abdomena i karlice odrađeni su kod svih pacijenata kod kojih je sprovedeno MR ispitivanje. Kontrastni MDCT snimci visoke rezolucije abdomena i karlice, koji su uključivali najmanje jednu portno-vensku fazu akvizicije, odrađeni su kod preostalih pacijenata.

3.3. Interpretacija nalaza imidžinga i praćenje pacijentkinja

FDG PET/CT nalaze je interpretiralo dvoje nezavisnih specijalista nuklearne medicine. Klasifikacija u pozitivne i negativne nalaze je obavljena prvenstveno kvalitativno, gde su se pozitivnim smatrale sve zone pojačanog nakupljanja radiofarmaka, nakon isključenja fizioloških i

drugih benignih razloga akumulacije (inflamacija), sa ili bez jasno vidljivog morfološkog korelata na CT. Za svaku patološku leziju određena je vrednost SUVmax, koja je uzimana u obzir prilikom razmatranja etiologije patološke promene, ali nijedna granična vrednost SUVmax nije bila definisana kao uslov za malignu karakterizaciju lezije. Pozitivni nalazi na PET/CT dalje su klasifikovani kao prisustvo samo lokoregionalne bolesti (zone patološke akumulacije radiofarmaka u loži primarnog tumora nakon operacije ili u nivou vagine/utersua/adneksa kod neoperisanih pacijentkinja, kao i u regionalnim limfnim čvorovima) ili prisustvo udaljene diseminacije (sa ili bez lokoregionalnog recidiva). U slučajevima neslaganja, nalazi su bili prezentovani multidisciplinarnom timu i usvajano je ekspertsko mišljenje. Nalazi MDCT i MR pregleda klasifikovani su kao pozitivni ili negativni na osnovu standardnih radioloških kriterijuma interpretacije, od strane iskusnih specijalista radiologije.

Konačna dijagnoza rekurentne bolesti koja je uzeta za zlatni standard u kalkulaciji dijagnostičke tačnosti MDCT/MR i PET/CT dobijena je na osnovu patohistološkog nalaza nakon biopsije ili druge hirurške procedure. U slučajevima kada histopatološka analiza nije bila dostupna, nalazi PET/CT su poređeni sa rezultatima praćenja bolesnika, koje se sastojalo od kliničkog praćenja i serijskih snimanja konvencionalnim metodama i/ili kontrolnim PET/CT, minimum 6 meseci nakon indeksnog testa. FDG PET/CT nalaz je tumačen kao stvarno pozitivan (true positive - TP) u slučajevima kada je makar jedna detektovana hipermetabolička promena patohistološkim ispitivanjem dokazana kao recidiv, ili ako je na daljem imidžing praćenju došlo do odgovora opisane lezije na primenjenu terapiju. FDG PET/CT nalazi na kojima nisu detektovane patološke hipermetaboličke lezije tumačeni su kao stvarno negativni (true negative - TN) ako u narednih 6 meseci nisu detektovani simptomi i znaci recidiva. Lažno pozitivni nalazi (false positive - FP) su predstavljali rezultate FDG PET/CT ispitivanja u slučajevima karakterizacije makar jedne hipermetaboličke lezije kao maligne, kada naknadnom histopatološkom analizom ili vizuelizacionim metodama nisu pokazani znaci recidiva u prvih 6 meseci od PET/CT pregleda. Za lažno negativne nalaze uzeti su oni gde iako na FDG PET/CT ispitivanju nisu prokazane suspektne hipermetaboličke zone, naknadnim ispitivanjem i praćenjem dokazano je prisustvo rekurentne bolesti (false negative - FN).

Radi utvrđivanja pojave progresije bolesti, ispitanice su praćene minimum godinu dana nakon PET/CT snimanja. Progresija bolesti je ustanovljena u slučajevima pojave smrtnog ishoda kao posledice bolesti, ukoliko su detektovane nove lezije na nalazima vizuelizacionih metoda tokom praćenja ispitanica, ili je viđena progresija u veličini i/ili nivou metabolizma glukoze opisanih lezija na PET/CT. Datum utvrđivanja prisutva progresije je beležen za svaku pacijentkinju, i na osnovu toga je izračunavano vreme preživljavanja bez progresija bolesti od datuma učinjenog FDG PET/CT snimanja. Maksimalni period praćenja ispitanica iznosio je 5 godina.

3.4. Statistička analiza

Klasične metode deskriptivne statistike su korišćene za detaljni prikaz obeležja posmatranja. U ispitivanju značajnosti razlike i povezanosti određivanih parametara upotrebljene su metode analitičke statistike. Parametri dijagnostičke vrednosti koji su računati za indeksne testove (FDG PET/CT, MDCT i MR) su bili senzitivnost, specifičnost, pozitivna prediktivna vrednost (PPV), negativna prediktivna vrednost (NPV) i ukupna dijagnostička tačnost. Korišćene su standardne formule za izračunavanje navedenih parametara:

$$\text{Senzitivnost} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN});$$

$$\text{Specifičnost} = \text{TN} / (\text{TN} + \text{FP});$$

$$\text{PPV} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FP});$$

$$\text{NPV} = \text{TN} / (\text{TN} + \text{FN});$$

Tačnost=(TP+TN)/(TP+TN+FP+FN).

Univarijantna i multivarijantna Cox-ova proporcionalna regresiona analiza primenjene su za određivanje značajnosti uticaja određenih varijabli u pojavi progresije bolesti tokom perioda praćenja. Analizirani su uticaji sledećih karakteristika: godine starosti pacijentkinja, inicijalni stadijum bolesti, histološki tip karcinoma, histološki gradus tumora, nalaz MDCT/MR, nalaz FDG PET/CT snimanja. Ovim analizama utvrđivani su odnosi rizika (hazard ratio - HR) svih ispitivanih parametara u pojavi progresije, sa određivanjem 95% intervala poverenja. Za analizu preživljavanja primenjenivani su Kaplan-Meier statistički modeli, a dužina preživljavanja različitih grupa ispitanica poređena je uz primenu Log-rank testa. Vreme do pojave progresije bolesti određivano je kod pacijentkinja sa pozitivnim/negativnim nalazom konvencionalnog imidžinga, pozitivnim/negativnim nalazom FDG PET/CT snimanja, kao i sa negativnim PET/CT ispitivanjem/prisustvom samo lokoregionalne bolesti/prisustvom diseminacije bolesti na FDG PET/CT. Sve navedene analize sprovedene su na celom uzorku, kao i na podgrupi pacijenata sa prethodno sprovedenom zračnom terapijom i odrađenim MR ispitivanjem pre FDG PET/CT preleda. Vrednost p manja ili jednaka 0.05 uzeta je kao granična za postavljanje kriterijuma statističke značajnosti.

4. REZULTATI

Ovim istraživanjem obuhvaćeno je ukupno 113 pacijentkinja prethodno lečenih od karcinoma grlića matrice, a koje su pre FDG PET/CT pregleda podvrgnute konvencionalnom imidžingu (MDCT ili MR). Prosečna starost ispitanica iznosila je 53±12 godina. Najveći broj pacijentkinja je bio dijagnostikovana sa lokalno uznapređovalom bolešću pri inicijalnoj dijagnozi, pri čemu je stadijum IIB ili veći otkriven kod 89 pacijentkinja (79%), dok je kod manjeg broja ispitanica (n=24) bolest otkrivena u ranom stadijumu (IB i IIA). Najčešći histološki tip tumora bio je skvamocelularni karcinom, dokazan kod 95 bolesnica, dok su ostali histološki tipovi bili adenokarcinom kod 15 pacijentkinja, 2 adenoskvamozna tipa tumora i jedan sitnoćelijski karcinom. Histološki gradus tumora bio je poznat kod 91 ispitanice, dok su podaci o gradusu bili nedostupni u preostala 22 slučaja. Opšti demografski i klinički podaci prikazani su u Tabeli 3.

Tabela 3. Kliničke i demografske karakteristike

Karakteristika	Vrednost
Starost (<i>Srednja vrednost±sd</i>)	
Godine starosti	53 ± 12
Inicijalni FIGO stadijum bolesti, <i>n (%)</i>	
IB	21 (19%)
IIA	3 (3%)
IIB	49 (43%)
III	30 (26%)
IV	10 (9%)
Histološki tip tumora, <i>n (%)</i>	
Skvamocelularni	95 (84%)
adenokarcinom	15 (13%)
adenoskvamozni	2 (2%)
sitnoćelijski	1 (1%)
Gradus tumora, <i>n (%)</i>	
Nizak gradus	7 (6%)
Srednji gradus	68 (60%)
Visok gradus	16 (14%)
Nepoznato	22 (20%)
Prethodni modalitet lečenja, <i>n (%)</i>	
Hirurško lečenje	4 (4%)
Hirurgija sa (hemo)radioterapijom	39 (34%)
Radioterapija	14 (12%)
Radioterapija sa hemopotencijacijom	54 (48%)
Hemoterapija	2 (2%)
MDCT/MR nalaz, <i>n (%)</i>	
Pozitivan	82 (73%)
Negativan	31 (27%)
FDG PET/CT nalaz, <i>n (%)</i>	
Pozitivan	80 (71%)
Negativan	33 (29%)

FIGO – Međunarodna federacija ginekologa i obstetričara; MDCT – multidetektorska kompjuterizovana tomografija; MR – magnetna rezonanca; FDG PET/CT – pozitronska emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija sa fluorodeoksiglukozom

4.1. Dijagnostičke performanse vizuelizacionih metoda

Nalaz konvencionalnih imidžing metoda (MDCT/MR) bio je pozitivan za rekurentnu bolest kod 82 ispitanice, dok 31 pacijentkinja nije imala znake recidiva na ovim vizuelizacionim metodama. Stvarno pozitivnih nalaza bilo je 47, stvarno negativnih 23, lažno pozitivnih i lažno negativnih 35 i 8, respektivno. Senzitivnost MDCT/MR u detekciji recidiva cervikalnog karcinoma bila je 85.5%, uz dosta nižu specifičnost od 39.7%. PPV i NPV bile su 57.3% i 74.2%. Ukupna tačnost konvencionalnog imidžinga iznosila je 63.7%.

FDG PET/CT rezultat bio je negativan kod 33 ispitanice. Od preostalih 80 pozitivnih nalaza, 39 pacijentkinja imalo je samo lokoregionalu bolest na PET/CT, 19 samo udaljene metastaze, dok su 22 ispitanice imale metabolički aktivan i lokalni i udaljeni recidiv. Najveći broj udaljenih depozita na PET/CT detektovan je u limfnim čvorovima (kod 25 ispitanice), zatim u plućima (n=8), koštanom sistemu (n=8), peritoneumu (n=4), 2 ispitanice imale su aktivne lezije u jetri, a po jedna u slezini, nadbubregu, skeletnim mišićima i u orbiti. FDG PET/CT je postavio ispravnu dijagnozu u 87 slučajeva (54 stvarno pozitivnih i 33 stvarno negativnih), dok je lažno pozitivnih nalaza bilo 24 uz 1 lažno negativni nalaz. Vrednosti senzitivnosti, specifičnosti, PPV, NPV i dijagnostičke tačnosti PET/CT u detekciji recidiva cervikalnog karcinoma bile su 98.2%, 57.9%, 68.4%, 97.1% i 77%.

Slaganje nalaza konvencionalnog (MDCT/MR) i hibridnog (FDG PET/CT) imidžinga bilo je prisutno u 79/113 slučajeva (70%). Kod 33/47 (70%) ispitanica sa stvarno pozitivnim nalazom konvencionalnog imidžinga, FGD PET/CT detektovao je dodatne lezije koje nisu bile viđene na MDCT i MR. Od toga, kod 11/33 (33%) pacijentkinja detektovane su udaljene metastaze koje su promenile stadijum bolesti u IVB. Uporedni prikaz rezultata konvencionalnog imidžinga i FDG PET/CT dat je u Tabeli 4.

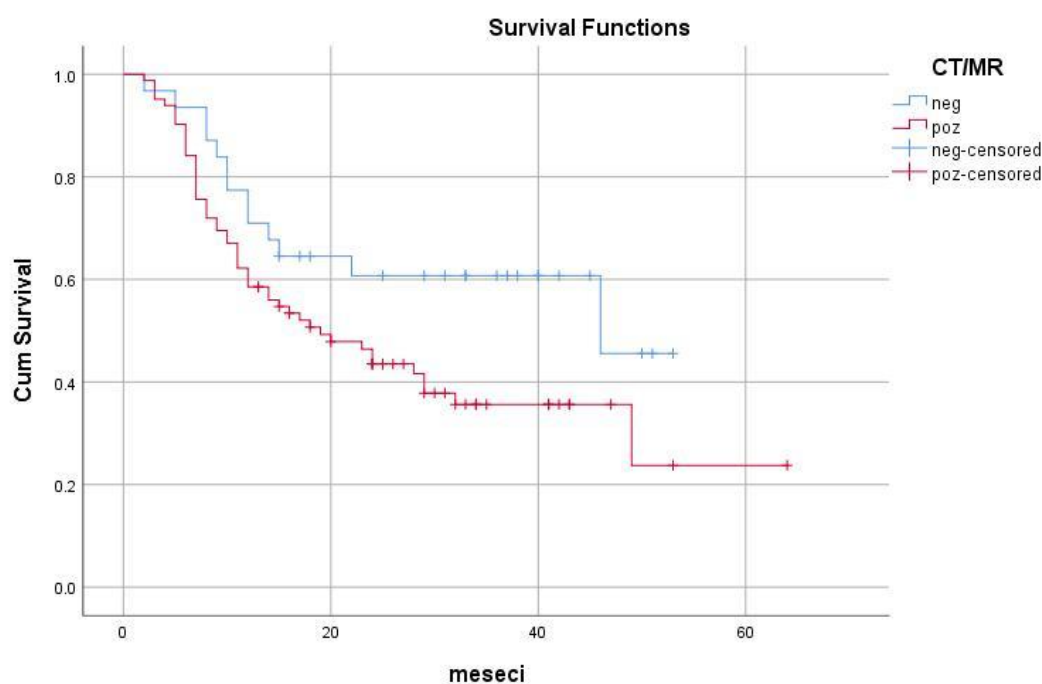
Tabela 4. Dijagnostičke performanse CT/MR i PET/CT

	TP(n)	TN(n)	FP(n)	FN(n)	Senzitivnost	Specifičnost	Tačnost
CT/MR	47	23	35	8	85.5%	39.7%	63.7%
PET/CT	54	33	25	1	98.2%	57.9%	77.0%

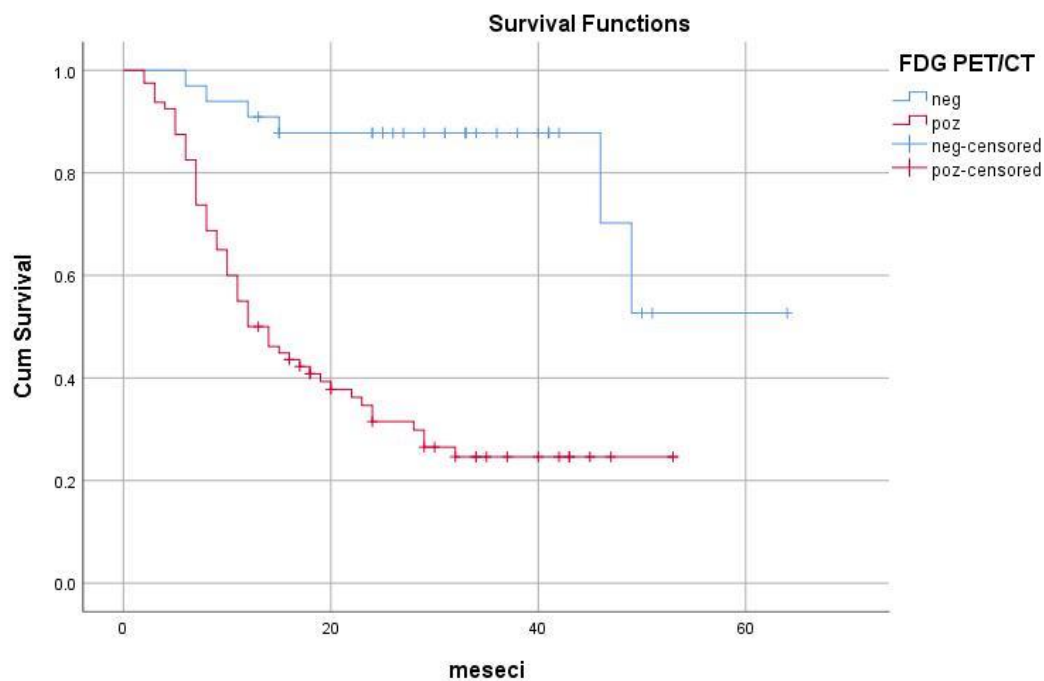
CT –kompjuterizovana tomografija; MR – magnetna rezonanca; PET/CT – pozitronska emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija; TP-stvarno pozitivni; TN-stvarno negativni; FP-lažno pozitivni; FN-lažno negativni

4.2. Analiza preživljavanja i prognostički faktori

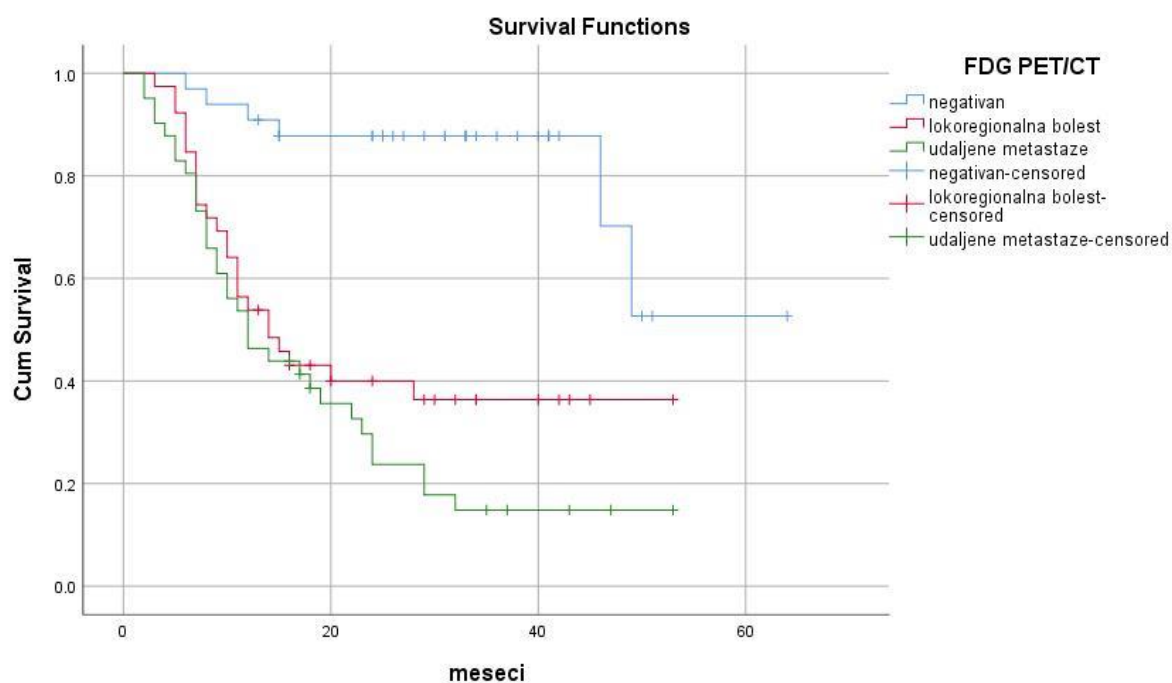
Medijana praćenja ispitanica bila je 17 meseci, sa minimalnim praćenjem od godinu dana, i najdužim praćenjem od 5 godina. Progresija bolesti detektovana je kod 63 (56%) pacijentkinje tokom praćenja. Kod dve ispitanice, progresija je dokazana histopatološki, 19 ispitanica imalo je progresiju na kontrolnom FDG PET/CT, dok je kod preostale 42 bolesnice progresija ustanovljena na osnovu kliničkog nalaza i konvencionalnog imidžinga (MDCT, MR). Ispitanice sa pozitivnim nalazom MDCT/MR imale su srednje vreme progresije bez pojave bolesti od 29.2 ± 3.0 meseci, dok je kod ispitanica sa urednim MDCT/MR PFS bilo duže, 35.3 ± 3.7 meseci, međutim bez dostizanja statističke značajnosti ($p=0.052$) (Grafikon 1). Što se tiče PET/CT ispitivanja, PFS kod pacijentkinja sa patološkim nalazom bilo je 22.3 ± 2.2 meseca, naspram 51.6 ± 4.2 meseci kod ispitanica kojima nije detektovana aktivna bolest na PET/CT, gde je dokazana i statistički značajna razlika ($p<0.001$) (Grafikon 2). Štaviše, pacijentkinje sa prisustvom samo lokoregionalnog recidiva na PET/CT imali su duže PFS (26.1 ± 3.4 meseci) u odnosu na ispitanice sa udaljenim širenjem bolesti (19.0 ± 2.6 meseci) ($p<0.001$) (Grafikon 3).



Grafikon 1. Kaplan-Majer krive preživljavanja koje pokazuju preživljavanje bez pojave progresije kod pacijentkinja prethodno lečenih od cervikalnog karcinoma sa pozitivnim i negativnim nalazima konvencionalnih imidžing metoda; Log Rank, $p=0.052$



Grafikon 2. Kaplan-Majer krive preživljavanja pacijenata prethodno lečenih od cervikalnog karcinoma sa pozitivnim i negativnim nalazom PET/CT koje pokazuju preživljavanje bez progresije bolesti; Log Rank, $p < 0.001$



Grafikon 3. Kaplan-Majer krive preživljavanja pacijentkinja prethodno lečenih od cervikalnog karcinoma za preživljavanje bez pojave progresije u odnosu na nalaz PET/CT; Log Rank, $p < 0.001$

Zatim smo ispitivali moguće prediktivne faktore za pojavu progresije: godine starosti ispitanica, inicijalni stadijum bolesti, histopatološki tip tumora, gradus tumora, nalaz konvencionalnog imidžinga i nalaz PET/CT (Tabela 5). Univarijantnom Cox-ovom regresionom analizom dobijeno je da inicijalni stadijum bolesti (IB i II naspram III i IV) i nalaz FDG PET/CT pregleda (pozitivan ili negativan) predstavljaju značajne prediktore preživljavanja bez progresije bolesti ($p=0.028$ i $p<0.001$, respektivno), dok godine starosti, histološki tip i gradus tumora kao i nalaz konvencionalnog imidžinga nisu bili povezani sa PFS (Tabela 6). Međutim, u multivarijantnoj analizi, samo je FDG PET/CT zadržao statističku značajnost u predikciji progresije, sa HR 5.687 (95% interval poverenja 2.400-13.472) (Tabela 7).

Tabela 5. Povezanost karakteristika pacijenata i pojave progresije bolesti

	Progresija	Bez progresije
Stadijum bolesti		
IB	8	13
IIA	2	1
IIB	26	23
III	21	9
IV	6	4
Histološki tip tumora		
skvamocelularni	51	44
drugi	12	6
Gradus tumora		
1	3	4
2	38	20
3	7	9
Nalaz MDCT/MR		
negativan	13	18
pozitivan	50	32
Nalaz FDG PET/CT		
Negativan	6	27
Lokoregionalna bolest	24	15
Udaljene metastaze	33	8

MDCT: multidetektorska kompjuterizovana tomografija; MR: Magnetna rezonanca; FDG PET/CT: fluorodeoksiglukozna pozitronska emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija

Tabela 6. Univarijantna Cox-ova regresiona analiza mogućih prediktora PFS kod pacijentkinja sa suspektnim recidivom cervikalnog karcinoma (n=113)

Prediktor	HR (95% interval poverenja)	p vrednost
Godine starosti	1.000 (0.980-1.021)	0.973
Stadijum bolesti (IB/IIA/IIB vs. III/IV)	1.761 (1.062-2.921)	0.028 [†]
Histološki tip (skvamocelularni ili ne)	1.198 (0.638-2.250)	0.574
Histološki gradus (1/2 vs. 3) [*]	0.945 (0.534-1.670)	0.845
MDCT/MR (pozitivan vs. negativan)	1.803 (0.977-3.328)	0.059
PET/CT (pozitivan vs. negativan)	6.476 (2.775-15.112)	<0.001 [†]

MDCT – multidetektorska kompjuterizovana tomografija; MR – magnetna rezonanca; PET/CT – pozitronska emisiona tomografija sa kompjuterizovanom tomografijom; HR – odnos rizika; ^{*} - analiza sprovedena na n=91 ispitanica sa poznatim gradusom tumora; [†] - statistička značajnost (p<0.05)

Tabela 7. Multivarijantna Cox-ova regresiona analiza mogućih prediktora PFS kod pacijentkinja sa suspektnim recidivom cervikalnog karcinoma (n=113)

Prediktor	HR (95% interval poverenja)	p vrednost
Godine starosti	0.995 (0.974-1.017)	0.674
Stadijum bolesti (IB/IIA vs. IIB/III/IV)	1.653 (0.971-2.815)	0.064
Histološki tip (skvamocelularni ili ne)	0.978 (0.518-1.845)	0.944
MDCT/MR (pozitivan vs. negativan)	1.466 (0.773-2.780)	0.241
PET/CT (pozitivan vs. negativan)	5.687 (2.400-13.472)	<0.001 [*]

MR – magnetna rezonanca; PET/CT – pozitronska emisiona tomografija sa kompjuterizovanom tomografijom; HR – odnos rizika; ^{*} - statistička značajnost (p<0.05)

4.3. Rezultati kod pacijentkinja lečenih radioterapijom i poređenje sa magnetnom rezonancom

Posebno je analizirana podgrupa ispitanica koje su prethodno bile podvrgnute radioterapiji, a od konvencionalnog imidžinga imale su odrađenu magnetnu rezonancu pre PET/CT, s obzirom na to da je poznato da postiradijacione promene na MR mogu imati slične karakteristike kao i recidiv bolesti (101). U ovoj podgrupi, koja je obuhvatila 84 od 113 pacijentkinja, prosečna starost iznosila je 53 ± 11 godina. U poređenju sa celom uzoračkom populacijom, ovde su niži stadijumi primarnog tumora bili zastupljeni sa manjom učestalošću (s obzirom da je njihov primarni modalitet lečenja hirurgija). Kliničko-demografski, histopatološki i podaci o rezultatima imidžinga prikazani su u Tabeli 8.

Magnetna rezonanca bila je pozitivna za recidiv bolesti kod 54 pacijentkinja (64%), dok je 30 ispitanica (36%) imalo uredan nalaz na MR. Senzitivnost MR u detekciji rekurente bolesti bila je 80.1%, a specifičnost 52.4%. Pozitivna prediktivna vrednost MR iznosila je 63%, a NPV 73.3%. Dijagnostička tačnost magnetne rezonance kod suspektnog recidiva cervikalnog karcinoma bila je 66.7%.

Dvadeset sedam pacijentkinja (32%) imalo je normalan nalaz na FDG PET/CT. Od preostalih 57 ispitanica kojima je na PET/CT detektovana aktivna bolest, 29 (35%) prezentovane su sa lokoregionalnim recidivom, kod 6 (7%) ispitanica viđene su samo udaljene metastaze, dok je 22 bolesnica (26%) imalo i lokalnu i udaljenu bolest. FDG PET/CT pokazao je bolje dijagnostičke performanse u poređenju sa MR, sa vrednostima senzitivnosti 97.6%, specifičnosti 61.9%, PPV 71.9%, NPV 96.3%, uz dijagnostičku tačnost od 79.8% (Tabela 9).

Slaganje nalaza PET/CT i MR bilo je prisutno u 59 od 84 ispitanice (70%). Kod 23 od 34 TP pozitivnih pacijenata na MR, FDG PET/CT je otkrio dodatne promene koje nisu viđene na magnetnoj rezonanci, pri čemu je kod 11/23 detektovana pojava udaljenih metastaza i stadijum bolesti promenjen u IVB.

Tabela 8. Karakteristike pacijentkinja koje su lečene radioterapijom (n=84)

Karakteristika	Vrednost
Starost (<i>Srednja vrednost±sd</i>)	
Godine starosti	53 ± 11
Inicijalni FIGO stadijum bolesti, <i>n (%)</i>	
IB	9 (11%)
IIA	2 (2%)
IIB	38 (45%)
III	26 (31%)
IV	9 (11%)
Histološki tip tumora, <i>n (%)</i>	
Skvamocelularni	70 (83%)
Adenokarcinom	11 (14%)
Adenoskvamozni	2 (2%)
Sitnoćelijski	1 (1%)
Gradus tumora, <i>n (%)</i>	
Nizak gradus	6 (7%)
Srednji gradus	50 (60%)
Visok gradus	10 (12%)
Nepoznato	18 (21%)
Prethodni modalitet lečenja, <i>n (%)</i>	
Hirurgija sa (hemo)radioterapijom	11 (13%)
Samo radioterapija	10 (12%)
Radioterapija sa hemopotencijacijom	49 (58%)
Primarna (hemo)iradijacija sa spasonosnom (salvage) histerektomijom	14 (17%)
MR nalaz, <i>n (%)</i>	
Pozitivan	54 (64%)
Negativan	30 (36%)
FDG PET/CT nalaz, <i>n (%)</i>	
Pozitivan	57 (68%)
Negativan	27 (32%)

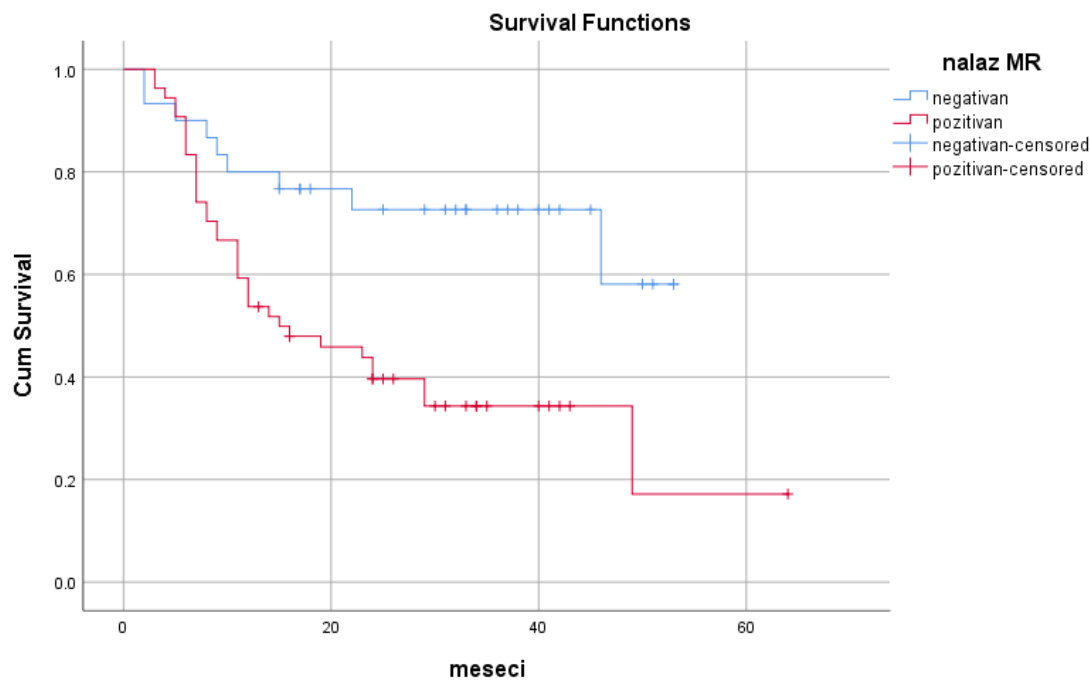
MR – magnetna rezonanca; FDG PET/CT – pozitronska emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija sa fluorodeoksiglukozom

Tabela 9. Dijagnostičke performanse MR i PET/CT nakon radioterapije (n=84)

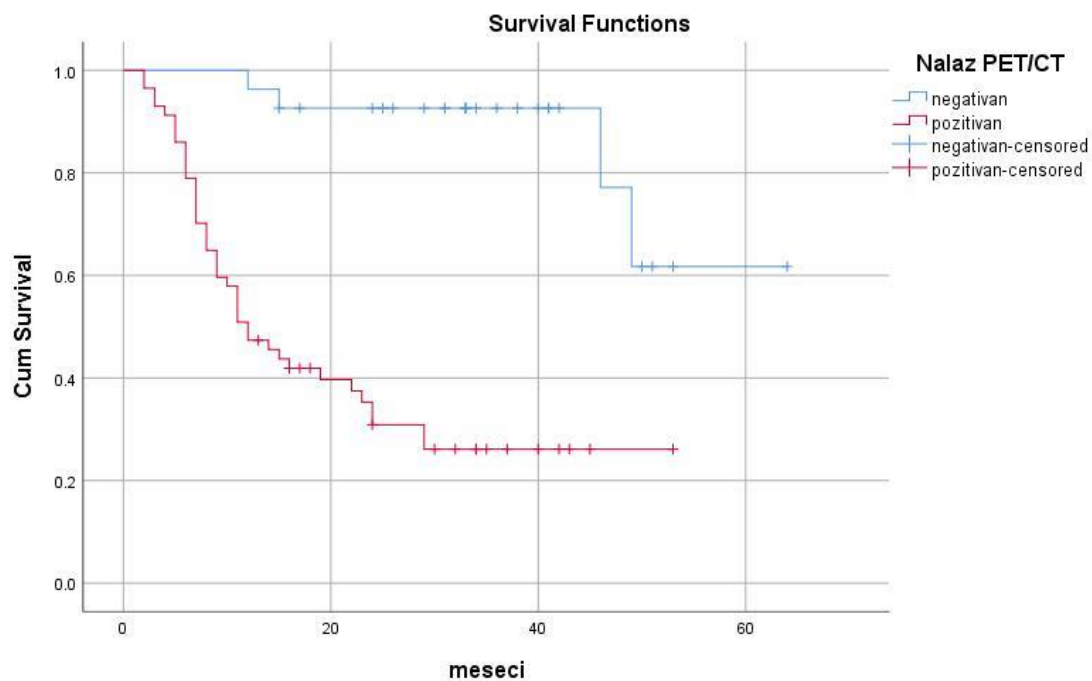
	TP(n)	TN(n)	FP(n)	FN(n)	Senzitivnost	Specifičnost	Tačnost
MR	34	22	20	8	80.1%	52.4%	66.7%
PET/CT	41	26	16	1	97.6%	61.9%	79.8%

MR – magnetna rezonanca; PET/CT – pozitronska emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija; TP-stvarno pozitivni; TN-stvarno negativni; FP-lažno pozitivni; FN-lažno negativni

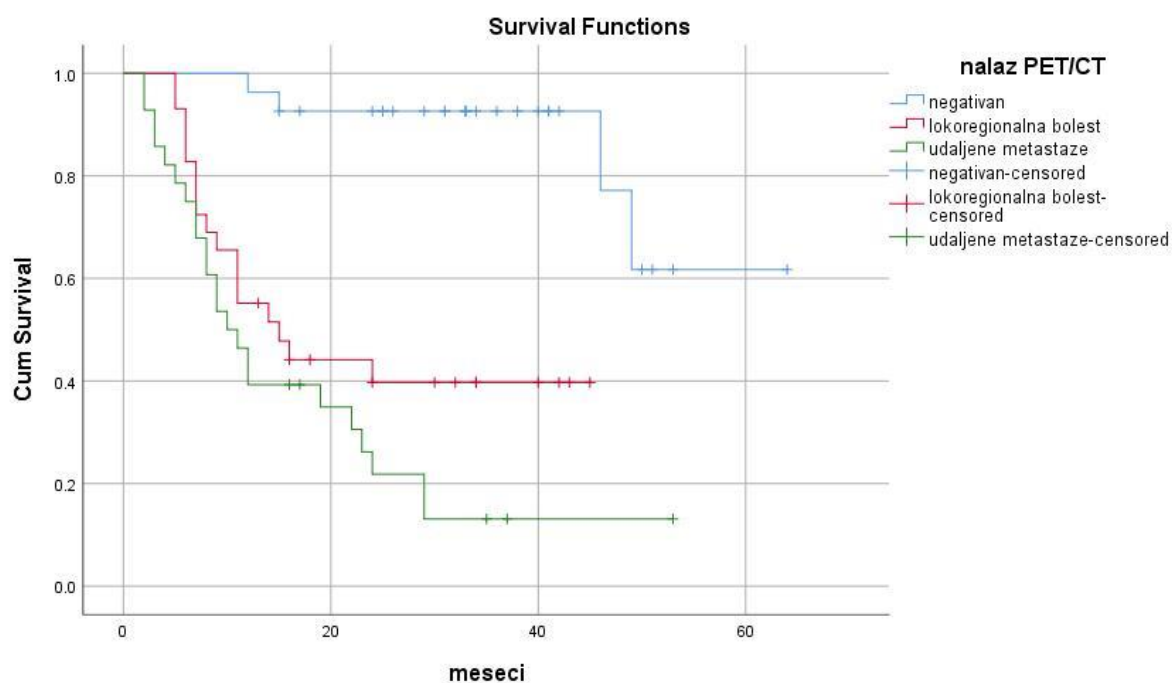
Progresija bolesti detektovana je kod 44 (52%) ispitanice tokom perioda praćenja, čija je medijana iznosila 18 meseci. Kod dve ispitanice, progresija je dokazana histopatološki, 16 ispitanica imalo je progresiju na kontrolnom FDG PET/CT, dok je kod preostalih 26 žena progresija ustanovljena na osnovu kliničkog nalaza i konvencionalnog imidžinga (MDCT, MR). Bolesnice sa patološkim nalazom MR imale su srednje vreme progresije bez pojave bolesti od 27.2 ± 3.6 meseci, dok je kod ispitanica sa urednom MR PFS iznosilo 40 ± 3.6 meseci ($p=0.003$) (Grafikon 4). Što se tiče PET/CT ispitivanja, PFS kod pacijentkinja sa pozitivnim nalazom bilo je 22.3 ± 2.6 meseci, naspram 55.2 ± 3.7 meseci kod ispitanica kojima nije detektovana aktivna bolest na PET/CT ($p<0.001$) (Grafikon 5). Štaviše, pacijentkinje sa prisustvom samo lokoregionalnog recidiva na PET/CT imale su duže PFS (24 ± 3.3 meseci) u odnosu na ispitanice sa udaljenim širenjem bolesti (17.6 ± 3.1 meseci) ($p<0.001$) (Grafikon 6). U univarijantnom Cox-ovom regresionom modelu, nalazi MR i FDG PET/CT pregleda su se pokazali kao značajni prediktori preživljavanja bez progresije bolesti ($p=0.005$ i $p<0.001$, respektivno), dok godine starosti, inicijalni stadijum bolesti, histološki tip kao i gradus tumora nisu bili povezani sa PFS (Tabela 10). Međutim, u multivarijantnom modelu, samo je FDG PET/CT pokazao statističku značajnost u predikciji progresije, sa HR 8.787 (95% interval poverenja 2.877-26.834) (Tabela 11).



Grafikon 4. Kaplan-Mejer krive preživljavanja koje pokazuju preživljavanje bez pojave progresije kod pacijentkinja sa pozitivnim i negativnim nalazima magnetne rezonance, prethodno lečenih zračnom terapijom zbog karcinoma cerviksa; Log Rank, $p=0.003$



Grafikon 5. Kaplan-Majer krive preživljavanja koje pokazuju preživljavanje bez pojave progresije kod pacijentkinja sa pozitivnim i negativnim nalazima PET/CT, prethodno lečenih zračnom terapijom zbog karcinoma cerviksa; Log Rank, $p < 0.001$



Grafikon 6. Kaplan-Majer krive preživljavanja koje pokazuju preživljavanje bez pojave u zavisnosti od PET/CT nalaza, kod pacijentkinja prethodno lečenih zračnom terapijom zbog karcinoma cerviksa; Log Rank, $p < 0.001$

Tabela 10. Univarijantna Cox-ova regresiona analiza mogućih prediktora PFS kod pacijentkinja sa suspektnim recidivom cervikalnog karcinoma nakon radioterapije (n=84)

Prediktor	HR (95% interval poverenja)	p vrednost
Godine starosti	1.013 (0.987-1.040)	0.336
Stadijum bolesti (IB/IIA vs. IIB/III/IV)	2.024 (0.753-5.962)	0.155
Histološki tip (skvamocelularni ili ne)	1.245 (0.597-2.598)	0.558
Histološki gradus (1/2 vs. 3) *	0.831 (0.448-1.905)	0.831
MR (pozitivan vs. negativan)	2.873 (1.370-6.027)	0.005 [†]
PET/CT (pozitivan vs. negativan)	9.491 (3.302-27.274)	<0.001 [†]

MR – magnetna rezonanca; PET/CT – pozitronska emisiona tomografija sa kompjuterizovanom tomografijom; HR – odnos rizika; * - analiza sprovedena na n=66 ispitanica sa poznatim gradusom tumora; [†] - statistička značajnost (p<0.05)

Tabela 11. Multivarijantna Cox-ova regresiona analiza mogućih prediktora PFS kod pacijentkinja sa suspektnim recidivom cervikalnog karcinoma nakon radioterapije (n=84)

Prediktor	HR (95% interval poverenja)	p vrednost
Godine starosti	0.995 (0.966-1.024)	0.727
Stadijum bolesti (IB/IIA vs. IIB/III/IV)	1.605 (0.520-4.957)	0.411
Histološki tip (skvamocelularni ili ne)	0.892 (0.419-1.898)	0.766
MR (pozitivan vs. negativan)	1.959 (0.888-4.323)	0.096
PET/CT (pozitivan vs. negativan)	8.787 (2.877-26.834)	<0.001 *

MR – magnetna rezonanca; PET/CT – pozitronska emisiona tomografija sa kompjuterizovanom tomografijom; HR – odnos rizika; * - statistička značajnost (p<0.05)

5. DISKUSIJA

Naša studija ispitivala je dijagnostičke sposobnosti pozitronske emisije tomografije/kompjuterizovane tomografije sa fluorodeoksiglukozom kod pacijentkinja sa sumnjom na recidiv karcinoma grlića materice, uz poređenje sa dijagnostičkom tačnošću konvencionalnog imidžinga (multidetektorska kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonance). Urađena je i analiza preživljavanja u zavisnosti od rezultata konvencionalnog i hibridnog imidžinga, pri čemu su ispitani i mogući prognostički faktori (starost, stadijum bolesti, histološki tip i gradus tumora, nalaz imidžinga) u preživljavanju bez progresije bolesti. Sve ove analize rađene su na celoj uzoračkoj populaciji kao i u podgrupi žena prethodno lečenih zračnom terapijom kojima je od morfološkog imidžinga pre PET/CT urađena magnetna rezonanca, s obzirom na to da postiradijacione promene na MR mogu otežati detekciju recidiva bolesti. Naši rezultati sugerišu odlične dijagnostičke performanse pozitronske emisije tomografije/kompjuterizovane tomografije sa fluorodeoksiglukozom u detekciji recidiva cervikalnog karcinoma, kao i njenu superiornost u poređenju sa multidetektorskom kompjuterizovanom tomografijom i magnetnom rezonancom, kako u celokupnom uzorku tako i u podgrupi ispitanica lečenih radioterapijom. Takođe, pacijentkinje sa pozitivnim FDG PET/CT nalazom pokazuju kraće preživljavanje bez progresije, a rezultat ovog hibridnog imidžinga predstavlja jedini nezavisni faktor preživljavanja kod naših ispitanica.

Uloga vizuelizacionih metoda u praćenju pacijentkinja sa cervikalnim karcinomom i dalje je nedovoljno definisana. Plan praćenja nakon primarnog lečenja zavisi od stadijuma bolesti, prisustva limfovaskularne invazije, modaliteta lečenja i kliničkog nalaza, s tim da bi svi pacijenti trebalo biti podvrgnuti dodatnoj (imidžing) evaluaciji u slučaju postojanja sumnje na recidiv bolesti (86, 102). Pozitronska emisiona tomografija sa kompjuterizovanom tomografijom pomoću fluorodeoksiglukoze je u našem istraživanju pokazala veoma visoku senzitivnost u detekciji recidiva cervikalnog karcinoma, od čak 98.2%, sa dosta nižom vrednosti specifičnosti - 57.9%. Ukupna tačnost PET/CT na našem uzorku bila je relativno visoka - 77%.

Pozitronska emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija sa fluorodeoksiglukozom predstavlja nespecifičnu metodu, s obzirom na to da se FDG akumulira na svim mestima sa povišenim metabolizmom glukoze, što uključuje ne samo maligne ćelije i tkiva, već i pojedine benigne patologije (benigni tumori, inflamatorne promene, zone infekcije). Među pacijentkinjama prethodno lečenim od maligniteta grlića materice, naročito nakon kombinacije hirurgije i zračne terapije, česte su postterapijske sekvele u vidu inflamatornih promena (enteritis, proktitis), zatim fistula, i insuficijentnih koštanih fraktura (103), koje pokazuju pojačano nakupljanje fluorodeoksiglukoze, i time mogu doprineti većem broju lažno pozitivnih nalaza hibridnog imidžinga, što donekle može objasniti nešto nižu specifičnost u našim rezultatima. Uzrok lažno pozitivnih nalaza kod naših ispitanica u 3 slučaja bio je drugi de novo primarni maligni tumor (1 bronhogeni adenokarcinom, 1 maligni mezenhimni tumor i 1 renocelularni karcinom), dok su postterapijske inflamatorne, kao i nespecifične inflamatorne i reaktivne promene bile odgovorne u preostalim slučajevima.

Podaci iz literature delimično su u saglasnosti sa našim rezultatima po pitanju dijagnostičkih sposobnosti hibridnog imidžinga, naročito kada je u pitanju visoka senzitivnost FDG PET/CT metode. Meads i saradnici (104) sprovedli su sistematski pregled i meta-analizu na osnovu 9 studija koje su ispitivale pozitronsku emisionu tomografiju/kompjuterizovanu tomografiju sa fluorodeoksiglukozom kod pacijentkinja sa simptomima recidiva cervikalnog karcinoma. Izračunate vrednosti senzitivnosti i specifičnosti u detekciji relapsa u njihovoj meta-analizi bile su 94.8% i

86.9%, što je uporedivo sa našim rezultatima na polju senzitivnosti, dok je specifičnost u našoj studiji dosta niža. Međutim, vrednosti opsega senzitivnosti i specifičnosti PET/CT koje obuhvataju sve radove uključene u ovaj sistematski pregled bile su 83-100% i 50-100%, respektivno, u šta se naši rezultati uklapaju. Rezultati Meads i saradnika u saglasnosti su sa vrednostima dobijenim u meta-analizi Chu i saradnika (105) koji su na osnovu analize 8 studija dobili senzitivnost 94% i specifičnost 84% pozitronske emisije tomografije/kompjuterizovane tomografije sa fluorodeoksiglukozom u detekciji relapsa cervikalnog karcinoma. Međutim, oni su sproveli i dve dodatne analize, prvu za detekciju samo udaljenih depozita, sa 90% (80–96%) senzitivnošću i 99% (98–100%) specifičnošću, i drugu za vizuelizaciju lokoregionalnog recidiva, sa vrednosima senzitivnosti i specifičnosti od 83% (69–93%) i 96% (89–99%), respektivno, čime su pokazali nešto bolje performanse hibridnog imidžinga u detekciji udaljenih nasuprot lokoregionalnih relapsa raka grlića materice. U još jednom sistematskom pregledu i meta-analizi, od strane Ding i saradnika (106), koji je uključio 8 PET/CT studija u suspektom cervikalnom karcinomu, dobijene vrednosti senzitivnosti i specifičnosti bile su 94% (95% interval poverenja 89–97%), i 84% (95% interval poverenja 74–91%), respektivno, podržavajući prethodne rezultate, i ističući veoma visoku senzitivnost ove metode, sa nešto lošijom specifičnošću. Površina ispod ROC krive u njihovom istraživanju iznosila je 0.9491.

Kada se uzme u obzir samo podgrupa ispitanica u našem istraživanju koja je prethodno lečena zračnom terapijom, vrednosti senzitivnosti, specifičnosti i tačnosti pozitronske emisije tomografije/kompjuterizovane tomografije sa fluorodeoksiglukozom ne razlikuju se mnogo od celokupnog uzorka, iznoseći 97.6%, 61.9% i 79.8%. respektivno (107). Ovo bi se moglo objasniti velikim udelom pacijentkinja podvrgnutih zračnoj terapiji u našem uzorku (95%). Sakurai i saradnici sproveli su originalno istraživanje koje je uključilo 32 PET/CT nalaza pacijentkinja sa sumnjom na recidiv, a koje su prethodno lečene radioterapijom, i dobili dosta slične rezultate našim, sa senzitivnošću i specifičnošću od 91.5% i 57.1%, respektivno (108). Sanei Sistani i saradnici su u svojoj studiji po tipu meta-analize izračunali vrednosti senzitivnosti i specifičnosti FDG PET metode od 86% i 95%, respektivno, u detekciji lokalne rezidualne/rekurentne bolesti kod ispitanica sa lokalno uznapredovalim cervikalnim karcinomom lečenim hemoradioterapijom, dok je dijagnostička moć pozitronske emisije tomografije bila još veća u detekciji zahvaćenih limfnih čvorova i udaljenih metastaza, sa senzitivnošću 97% i specifičnošću 99% (95). Ovi rezultati se donekle razlikuju od naših, što bi se možda moglo objasniti razlikom u uzoračkoj populaciji, jer je naše istraživanje obuhvatilo samo ispitanice sa prisutnom sumnjom na recidiv bolesti, dok su studije u istraživanju Sanei Sistani i saradnika uključile pacijentkinje poslate na PET/CT u cilju procene terapijskog učinka.

Poznato je da dijagnostičke performanse i rezultati imidžing metoda u onkologiji mogu da koreliraju sa tumor markerima (109,110). U našem istraživanju podaci o tumorskim markerima nisu bili dostupni. Međutim, Chang i saradnici (111) ispitali su ulogu pozitronske emisije tomografije sa fluorodeoksiglukozom na uzorku od 20 žena prethodno lečenih od cervikalnog karcinoma sa povišenim vrednostima antigena karcinoma skvamoznih ćelija (squamous-cell carcinoma antigen, SCC-Ag), normalnim nalazom morfološkog imidžinga i bez drugih simptoma i znakova recidiva, i pokazali da je FDG PET tačno detektovao 78 od ukupno 81 lezije. U ovoj grupi ispitanica, pozitronska emisija tomografija pokazala je senzitivnost 97.5% i specifičnost 94.0% u detekciji recidiva cervikalnog karcinoma. Kod 13 od 20 žena sa vrednostima SCC-Ag > 10.0 ng/mL PET nalaz pokazao je prisustvo udaljenih metastaza. Sa druge strane, samo 1 od preostalih 7 ispitanica sa vrednostima SCC-Ag <10.0 ng/mL imala je znake diseminacije bolesti na pozitronskoj emisioj tomografiji. U još jednoj studiji koja je obuhvatila 31 ispitanicu sa povišenim vrednostima antigena karcinoma skvamoznih ćelija detektovanim tokom praćenja nakon lečenja cervikalnog karcinoma, hibridni PET/CT imidžing sa fluorodeoksiglukozom je pokazao dijagnostičku tačnost od 96.8% u detekciji relapsa bolesti, otkrivajući veći broj lezija u poređenju sa drugim imidžing modalitetima (112).

Peng i saradnici (113), u svom istraživanju na 88 pacijentkinja sa sumnjom na relaps cervikalnog karcinoma koje su podvrgnute pozitronskoj emisijom tomografiji/kompjuterizovanoj tomografiji sa fluorodeoksiglukozom, oformili su 2 grupe: grupa 1 koju su činile pacijentkinje sa povišenim vrednostima antigena karcinoma skvamoznih ćelija i grupa 2 sa normalnim vrednostima SCC-Ag. Oni su dobili visoku senzitivnost PET/CT u obe grupe (97.2% i 100%), i nešto bolju specifičnost i tačnost u grupi 1 (92.9% i 89.5% za specifičnost, i 96.8% i 92.3% za tačnost, respektivno), time demonstrirajući nešto bolje performanse kod pacijentkinja sa povišenim tumor markerom.

Sve prethodno navedene studije, uključujući i naše istraživanje, sprovele su analizu zasnovanu na pacijentima kao jedinicama posmatranja. Sa druge strane, Kitajima i saradnici (114) sprovedi su istraživanje na 55 pacijenata sa sumnjom na relaps cervikalnog karcinoma, gde su analizirali 10 različitih lokalizacija lezija, koje su obuhvatile: retrovezikalni region, pelvične limfne čvorove, paraaortalne limfne čvorove, ingvinalne limfne čvorove, medijastinalne i hilarne limfne čvorove, supraklavikularne limfne čvorove, pluća, jetru, kosti i peritoneum. Dobijene ukupne vrednosti senzitivnosti, specifičnosti i tačnosti pozitronske emisije tomografije/kompjuterizovane tomografije sa fluorodeoksiglukozom za sve lokalizacije lezija iznosile su 89.5% (95% interval poverenja 79.7-99.2%), 99.5% (95% interval poverenja 98.9-100%), i 98.7% (95% interval poverenja 97.7-99.7%), respektivno.

Osim pozitronske emisije tomografije/kompjuterizovane tomografije sa fluorodeoksiglukozom, i druge vizuelizacijone metode imaju ulogu u sumnji na recidiv cervikalnog karcinoma i njegovoj detekciji, među kojima su najznačajnije multidetektorska kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca. Naši rezultati ukazuju na superiornost hibridnog imidžinga (PET/CT) u poređenju sa konvencionalnim (multidetektorska kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca) u detekciji recidiva cervikalnog karcinoma, naročito po pitanju specifičnosti (57.9% za PET/CT naspram samo 39.7% za CT/MR). Hibridni PET/CT imidžing takođe pokazuje veću senzitivnost (98.2% naspram 85.5%) i ukupnu tačnost (77% naspram 63.7%) u odnosu na CT/MR u našem uzorku.

Jedna od glavnih prednosti hibridnog imidžinga u odnosu na konvencionalni imidžing je standardna procedura evaluacije celog tela, što doprinosi boljoj detekciji udaljenih depozita, i time donekle objašnjava ove rezultate. Pored toga, pozitronska emisijna tomografija/kompjuterizovana tomografija procenjuje najpre funkcionalno stanje tj. metaboličku aktivnost lezija, a ne samo njihovo prisustvo/odsustvo i morfološke karakteristike, što je posebno značajno kod ispitanica nakon primenjene terapije (naročito neoperisanih pacijentkinja), gde se morfološke promene mogu zadržati, pri čemu ne moraju odgovarati i dalje aktivnoj bolesti. Ovo delimično može da objasni nisku specifičnost morfoloških imidžing metoda.

Bjurberg i Brun (115) u svom originalnom članku poredili su performanse pozitronske emisije tomografije/kompjuterizovane tomografije pomoću fluorodeoksiglucoze i konvencionalnog imidžinga (multidetektorske kompjuterizovane tomografije i magnetne rezonance) kod 36 žena sa sumnjom na recidiv cervikalnog karcinoma, gde su pokazali veoma visoku senzitivnost i specifičnost PET/CT (100% za oba parametra), sa nešto nižom senzitivnosti CT/MR od 92%, i još lošijom specifičnosti morfološkog imidžinga – 78%. Pallardy i saradnici (116) su takođe analizirali hibridni i konvencionalni (CT/MR) imidžing kod sumjne na relaps karcinoma grlića materice, sa rezultatima koji ukazuju na znatno veću senzitivnost PET/CT (94% naspram 42.5%). Oni su u svom istraživanju sprovedi i analizu samo regiona abdomena i karlice na pozitronskoj emisijnoj tomografiji/kompjuterizovanoj tomografiji, kako bi rezultati bili uporedivi sa morfološkim imidžingom, pri čemu su vrednosti senzitivnosti i dijagnostičke tačnosti PET/CT ostale praktično nepromenjene – 93.3% i 91.8%, respektivno, i dalje zadržavajući superiornost u odnosu na CT/MR. Još jedna, prospektivna studija potvrdila je inferiornost konvencionalnog

morfološkog imidžinga u detekciji metastatske bolesti kod 40 ispitanica koje su upućene na pozitronsku emisiju tomografiju/kompjuterizovanu tomografiju sa fluorodeoksiglukozom u cilju restejdžinga cervikalnog karcinoma (senzitivnost konvencionalnog imidžinga 60%, PET/CT 92%) (117). Rezultati prethodnih istraživanja saglasni su na našim rezultatima, u smislu superiornosti hirbridnog imidžinga (PET/CT) u poređenju sa konvencionalnim imidžingom (uključujući multidetektorsku kompjuterizovanu tomografiju i magnetnu rezonancu).

Yen i saradnici (118) analizirali su greške pri ristejdžingu 125 ispitanica sa sumnjom na recidiv zloćudnog tumora grlića materice pomoću konvencionalnih imidžing metoda i pozitronske emisije tomografije/kompjuterizovane tomografije. CT/MR je dodelio pogrešan stadijum u više od 50% slučajeva, i to kod 38.4% niži i kod 17.6% viši stadijum u poređenju sa konačnom dijagnozom. Više od 80% žena sa dodeljenim nižim stadijumom imale su lezije izvan karlice. Sa druge strane, hibridni PET/CT imidžing je pogrešio stadijum u oko 30% slučajeva, pri čemu je 15% ispitanica imalo viši i 16% niži konačni stadijum u odnosu na onaj određen pomoću hibridnog imidžinga. Glavni zaključak njihovog istraživanja bio je takođe da pozitronska emisija tomografija/kompjuterizovana tomografija pokazuje veliku prednost u poređenju sa CT/MR pri navedenim indikacijama, najpre kao posledica sposobnosti detekcije aktivne bolesti izvan karlice, što doprinosi boljoj dijagnostičkoj tačnosti.

U poređenju sa kompjuterizovanom tomografijom, magnetna rezonanca pokazuje prednost u smislu bolje rezolucije u mekim tkivima, što je naročito značajno za ginekološke karcinome, i MR se u restejdžingu cervikalnog karcinoma koristi u cilju detekcije rezidualne/rekurentne bolesti i lokoregionalne raširenosti. Protokol snimanja na magnetnoj rezonanci pri praćenju/sumnji na recidiv cervikalnog karcinoma je sličan kao i pri inicijalnom stejdžingu, a recidiv tumora pokazuje slične MR osobine kao primarna tumorska lezija, u smislu indermedijernog-do-visokog intenziteta signala na T2 sekvencama, visok intenzitet signala na difuzijskom imidžingu (DWI) i nizak prividni koeficijent difuzije (ADC) (119). Međutim, poznato je da postiradijacione promene kod žena lečenih od cervikalnog karcinoma mogu znatno otežati detekciju recidiva bolesti, zbog sličnih karakteristika na magnetnoj rezonanci (101). U našoj podgrupi pacijentkinja sa prethodnom iradijacijom i MR snimanjem u sklopu praćenja/sumnje na recidiv bolesti, magnetna rezonanca je pokazala lošiju senzitivnost, specifičnost i dijagnostičku tačnost (80.1%, 52.4% i 66.7%, respektivno) u poređenju sa pozitronskom emisijom tomografijom/kompjuterizovanom tomografijom (97.6%, 61.9% i 79.8%) (107).

Meads i saradnici (104) su u svom sistematskom pregledu poredili performanse magnetne rezonance u detekciji relapsa bolesti u pelvisu, i dobili vrednosti senzitivnosti i specifičnosti 82-100% i 78-100%, respektivno. Ove vrednosti za pozitronsku emisiju tomografiju/kompjuterizovanu tomografiju u njihovoj studiji bile su 83-100% za senzitivnost i 50-100% za specifičnost, u proceni kako lokalnog tako i udaljenog relapsa bolesti. Iako se dijagnostička sposobnost MR i PET/CT u njihovoj studiji čini uporedivom, mora se napomenuti da je za magnetnu rezonancu uzeta u obzir procena recidiva samo u karlici, dok je hibridni PET/CT imidžing procenjivao celokupni status, što sugerise ipak prednost pozitronske emisije tomografije/kompjuterizovane tomografije. U poređenju sa našim rezultatima, MR performanse su u detekciji recidiva karcinoma cerviksa su nešto bolje kod Meads i saradnika, međutim naš uzorak je obuhvatio samo pacijentkinje prethodno podvrgnute zračnoj terapiji, što može objasniti rezliku u rezultatima.

Meta-analiza Sanei Sistani i saradnika (95) je procenjivala dijagnostičke performanse magnetne rezonance u detekciji lokalnog rezidualnog/rekurentnog tumora nakon prethodne hemoradioterapije, sa dobijenim vrednostima senzitivnosti od 73% i specifičnosti od 96%, dok su za procenu limfnih čvorova i udaljenih depozita ove vrednosti iznosile 31% za senzitivnost i 98% za specifičnost. Ovo takođe pokazuje određeno neslaganje sa našim rezultatima, naročito po pitanju

niže specifičnosti kod naših ispitanica. Međutim, već je napomenuto da je naša studija uključila samo pacijentkinje sa sumnjom na recidiv cervikalnog karcinoma, dok je gorenavedena meta-analiza analizirala istraživanja sprovedena u cilju procene tačnosti magnetne rezonance u evaluaciji terapijskog učinka. Ono što je u saglasnosti kada se uporede naše istraživanje i meta-analiza Sanei Sistani i saradnika je da kada se uzme u obzir evaluacija celokupnog (lokoregionalnog i udaljenog) statusa, PET/CT ima značajne prednosti u odnosu na MR kod žena prethodno lečenih zračnom terapijom od karcinoma grlića materice.

Iako dostupni rezultati navode na to da pozitronska emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija pokazuje bolje performanse kod pacijentkinja sa rekurentnim karcinomom grlića materice u odnosu na magnetnu rezonancu, postoje određene prednosti magnetne rezonance koje ne bi trebalo zanemariti. Novi, hibridni uređaj pozitronska emisiona tomografija sa magnetnom rezonancom (PET/MR) predstavlja tehnologiju u razvoju koja kombinuje karakteristike obe metode – visoku rezoluciju i kontrast u mekim tkivima i funkcionalne podatke difuzijskog (DWI) i dinamskog kontrastnog imidžinga na MR sa molekularnim podacima na PET. Potencijalno nudi simultanu kvalitativnu i kvantitativnu procenu tumora tokom samo jednog pregleda, uz izbegavanje doze jonizujućeg zračenja od strane CT dela PET/CT pregleda (120).

PET/MR sa fluorodeoksiglukozom pokazao je superiornost u poređenju sa magnetnom rezonancom u detekciji lokalnog recidiva pelvičnih tumora i visoku tačnost u identifikaciji zahvaćenih limfnih čvorova i udaljenih metastaza u studiji Zheng i saradnika (121). Takođe, Sawicki i saradnici analizirali su 71 ženu podvrgnutu pozitronskoj emisionoj tomografiji/magnetnoj rezonanci i samo magnetnoj rezonanci u evaluaciji pelvičnih recidiva i pokazali da hibridni PET/MR tačno detektuje značajno veći broj relapsa nego samo MR (122). U inicijalnom stejdžingu cervikalnog karcinoma, Steiner i saradnici su na 33 ispitanice utvrdili veću tačnost pozitronske emisione tomografije/magnetne rezonance u odnosu na magnetnu rezonancu u proceni lokalne raširenosti bolesti i prisustva udaljenih metastaza (123). Međutim, superiornost pozitronske emisione tomografije/magnetne rezonance sa fluorodeoksiglukozom u poređenju sa kombinacijom dva nezavisna, MR i PET/CT pregleda zahteva dalju validaciju (124).

Pokazano je da pozitronska emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija kod žena sa sumnjom na recidiv cervikalnog karcinoma može biti od kliničkog značaja u smislu odluke o terapijskom pristupu. Ovo je u značajnom broju slučajeva posledica detekcije većeg broja naročito udaljenih lezija koje nisu viđene na morfološkom imidžingu, s obzirom na standardno ispitivanje celog tela putem hibridnog imidžinga, dok npr. magnetnom rezonancom se najčešće obuhvata samo region karlice i abdomena. Još jedan razlog većeg broja lezija detektovanih na pozitronskoj emisionoj tomografiji/kompjuterizovanoj tomografiji u odnosu na morfološke vizualizacione metode je taj da aktivne tumorske lezije često mogu biti morfološki nesignifikantne (npr. zahvaćeni limfni čvorovi normalne veličine pokazaće pojačanu akumulaciju fluorodeoksiglukoze). Sa druge strane, morfološki i dalje prisutne tumorske lezije nakon lečenja ne moraju pokazati aktivnost na pozitronskoj emisionoj tomografiji, što govori u prilog nevidljivosti viđenog rezidualnog tumora. Sve ovo može biti presudno kada se odlučuje o terapijskom pristupu ovim pacijentkinjama.

U našem istraživanju, kod 70% žena sa stvarno pozitivnim nalazom konvencionalnog imidžinga, pozitronska emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija sa fluorodeoksiglukozom detektovala je bar jednu dodatnu promenu. Od toga, kod 33% ispitanica PET/CT promenio je stadijum bolesti u IVB, zbog detekcije udaljenih depozita. U našoj studiji nismo uspeli da analiziramo uticaj ovih dodatnih detektovanih promena, kao ni celokupnog nalaza pozitronske emisione tomografije/kompjuterizovane tomografije, na dalji odabir terapije.

Pallardy i saradnici (116) su u svom radu dobili da je pozitronska emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija dovela do promene plana lečenja kod 55% ispitanica (22 od 40). U podgrupi pacijentkinja sa normalnim nalazom konvencionalnog imidžinga, ova

modifikacija terapijskog pristupa kao posledica PET snimanja bila je prisutna u još većem procentu – 75% (18 od 24). Kod 15/40 pacijentkinja (37.5%), potpuno drugi terapijski modalitet bio je primenjen, kao posledica PET/CT. U drugom originalnom istraživanju, od strane Bjurberg i Brun (115) nalaz hibrodnog PET/CT imidžinga uticao je na odabir različite terapijske procedure kod jedne trećine žena (12/36), a kod 11/12 od ovih ispitanica cilj lečenja promenjen je iz kurativnog u suportivnu negu. Kod 8/36 pacijentkinja u njihovoj studiji, došlo je do promene u dozi ili načinu primene terapije. Chung i saradnici (125) su takođe sprovedli analizu kod suspektnog recidiva cervikalnog karcinoma u kojoj je kod skoro jedne četvrtine ispitanica (12/52) došlo do promene vođenja pacijenata i terapijskog pristupa kao posledice pozitronske emisije toografije/kompjuterizovane tomografije, u smislu modifikacije već planirane terapijske opcije (5/12), odabira potpuno drugog modaliteta lečenja (4/12) ili eliminacije dodatnih dijagnostičkih procedura (3/12). Van der Veldt i saradnici (126) su utvrdili da PET utiče na promenu plana lečenja kod polovine pacijenata sa sumnjom na recidiv raka grlića materice. U njihovom istraživanju, dva nezavisna ginekološka onkologa koja su učestvovala u studiji su zaključila da PET doprinosi tačnijoj dijagnozi i promeni plana lečenja kod 60% i 65% slučajeva, respektivno. Zhou i saradnici (127) sprovedli su meta-analizu 6 studija gde su izračunali da PET ili PET/CT dovodi do promene terapijskog pristupa kod 57% pacijentkinja (95% interval poverenja 50-63%) sa sumnjom na relaps.

Pacijentkinje sa sumnjom na recidiv cervikalnog karcinoma i pozitivnim nalazom kako konvencionalnog imidžinga (CT/MR) tako i hibridnog imidžinga u našem istraživanju imale su kraće vreme preživljavanja bez progresije bolesti, s tim što je samo u slučaju PET/CT dostignuta statistička značajnost. Takođe, žene sa prisutnim samo lokoregionalnim recidivom na pozitronskoj emisioj tomografiji/kompjuterizovanoj tomografiji imale su bolje preživljavanje u smislu dužeg preživljavanja bez progresije bolesti u odnosu na ispitanice sa detektovanim udaljenim lezijama (107). U podgrupi pacijentkinja podvrgnutoj zračnoj terapiji, negativan nalaz magnetne rezonance takođe je bio povezan sa dužim preživljavanjem bez progresije bolesti (107).

Ispitivanjem mogućih prognostičkih faktora u univarijantnom Cox-ovom regresionom modelu, viši inicijalni stadijum bolesti, pozitivan nalaz magnetne rezonance kod žena lečenih zračnom terapijom, kao i pozitivan nalaz PET/CT pokazali su se povezani sa lošijom prognozom. Međutim, multivarijantnom Cox-ovom analizom potvrđeno je da od svih ispitivanih parametara (starost, stadijum bolesti, histološki tip i gradus tumora, nalazi imidžinga) samo rezultat pozitronske emisije tomografije/kompjuterizovane tomografije predstavlja nezavisni faktor prognoze bolesti bez progresije, pri čemu žene sa pozitivnim nalazom hibridnog imidžinga imaju i do 8 puta veći rizik (107).

Poznato je da je visina akumulacije fluorodeoksiglukoze u tumorima obrnuto povezana sa njihovim stepenom diferencijacije (70), a što je veća dediferencijacija, prognoza bolesti je lošija. Sa druge strane, važno je napomenuti da kada se radi o evaluaciji pacijenata sa sumnjom na recidiv bolesti na pozitronskoj emisioj tomografiji/kompjuterizovanoj tomografiji, metabolička aktivnost potencijalnih rekurentnih lezija se uvek uzima u obzir pri postavljanju dijagnoze. Posledično, uvek treba imati na umu da pojedini pacijenti sa recidivom i niskom akumulacijom FDG u morfološki detektabilnim lezijama mogu bit protumačeni u smislu normalnog nalaza, međutim prognoza takvih tumora je generalno bolja, dok sa druge strane tumori sa višom metaboličkom aktivnošću generalno imaju lošiju prognozu. Sve ovo donekle može objasniti potencijalnu ulogu i povezanost pozitronske emisije tomografije sa prognozom bolesti.

U istraživanju Bjurberg i Brun (115) kod jedne četvrtine ispitanica sa sumnjom na recidiv cervikalnog karcinoma PET nalaz bio je uredan, i na kraju njihovog praćenja (medijana 60.9 meseci, opseg 55-74 meseci) nije bilo moguće izračunati ukupno preživljavanje (Overall survival - OS) ni preživljavanje bez pojave bolesti (Disease free survival – DFS). Kod preostale tri četvrtine pacijentkinja kod kojih je pozitronska emisiona tomografija ukazala na recidiv bolesti, medijana

ukupnog preživljavanja bila je 30 meseci. Chung i saradnici (128) su pokazali da značajno duže petogodišnje preživljavanje bez progresije i duže ukupno preživljavanje imaju pacijentkinje sa normalnim nalazom pozitronske emisije tomografije/kompjuterizovane tomografije u poređenju sa pozitivnim PET/CT u detekciji relapsa karcinoma grlića materice kod 276 ispitanica (stopa preživljavanja bez pojave progresije bolesti 98.62% i 17.83%, stopa ukupnog preživljavanja 99.31% i 85.38%, respektivno). Pallardy i saradnici (116) sprovedli su ispitivanje na 40 žena sa sumnjom na recidiv, a njihovi rezultati ukazuju da žene sa više od 3 metabolički aktivne lezije na PET/CT imaju kraće ukupno preživljavanje (medijana 12 meseci, opseg 2-70), u poređenju sa ispitanicama sa ≤ 1 lezijom na pozitronskoj emisioj tomografiji, čiju medijanu ukupnog preživljavanja nije bilo moguće izračunati. Oni su takođe sprovedli multivarijantnu analizu za procenu potencijalnih prognostičkih faktora i dobili da je nalaz PET/CT najznačajniji faktor za ukupno preživljavanje, što je u saglasnosti sa našim rezultatima. Još jedna studija na 40 ispitanica sa sumnjom na recidiv bolesti je takođe pokazala da u slučaju pozitivnog PET nalaza medijana ukupnog preživljavanja je bila 13 meseci, dok za pacijentkinje sa negativnim PET ova vrednost nije mogla biti izračunata (126).

U literaturi se mogu naći i studije koje ispitiu ulogu pozitronske emisije tomografije/kompjuterizovane tomografije sa fluorodeoksiglukozom u evaluaciji efekta terapije ili postterapijski PET/CT i njegov prognostički značaj. Grigsby i saradnici (129) su na 152 pacijentkinje sa srednjim vremenom 3 meseca od završetka lečenja do PET/CT pregleda pokazali da ispitanice sa novim aktivnim promenama, rezidualnom aktivnom bolešću i normalnim nalazom hibrodnog imidžinga imaju petogodišnje stope preživljavanja od 0%, 46%, i 92%, respektivno. Schwarz i saradnici (130) zaključili su da vizuelna analiza nalaza pozitronske emisije tomografije u proceni delotvornosti terapije i podela na tri kategorije (kompletna metabolička remisija – CMR, delimična metabolička regresija – PMR, i progresivna bolest – PD) ima prognostički značaj. Trogodišnja stopa preživljavanja bila je 78% kod ispitanica koje su pokazale kompletnu remisiju na PET, 33% za PMR i 0% za PD. Kim i saradnici (131) su dobili u svom sistematskom pregledu i meta-analizi koja je obuhvatila 11 studija da rezultati pozitronske emisioj tomografije sa fluorodeoksiglukozom nakon sprovedene radioterapije sa ili bez konkomitantne hemoterapije predstavljaju značajan prognostički faktor. Kada se radio o pacijentkima sa kompletnom metaboličkom remisijom nakon hemoradioterapije, takođe pojedini parametri pozitronse emisije tomografije, kao što su ukupna glikoliza u leziji (TLG) i metabolički volumen tumora (MTV) imaju prediktivni značaj u ukupnom preživljavanju kao i preživljavanju bez pojave progresije bolesti (132).

Log-rank analizom preživljavanja pokazali smo da u našoj studijskoj populaciji postoji povezanost ne samo rezultata hibrodnog imidžinga, već i nalaza magnetne rezonance sa preživljavanjem bez progresije bolesti kod žena sa sumnjom na relaps cervikalnog karcinoma nakon lečenja zračnom terapijom. Skipar i saradnici su sprovedli istraživanje na 38 ispitanica lečenih hemoradioterapijom zbog lokalno uznapredovalog cervikalnog karcinoma, gde su sve pacijentkinje bile su podvrgnute magnetnoj rezonanci sa kontrastnim i difuzijskim imidžingom i pozitronskoj emisioj tomografiji sa fluorodeoksiglukozom (133). Oni su pokazali da se kombinacijom parametara dobijenih pomoću magnetne rezonance kao što su prividni difuzijski koeficijent i konstanta tranasfera (Ktrans), sa vrednostima SUV dobijenih na pozitronskoj emisioj tomografiji, postiže preciznija detekcija visokorizičnih pacijentkinja po pitanju rizika od relapsa bolesti, nego u slučaju primene parametara dobijenih pomoću samo jedne metode.

Takođe, vizuelizacione metode mogu da pruže sveobuhvatniju analizu čitavog tumora putem radiomike. Radiomika je nova oblast medicine koja je posvećena razvoju matematičkih metoda analize tomografskih snimaka sa ciljem ekstrakcije određenih podataka koji mogu biti iskorišćeni kao parametri prognoze bolesti i prediktori odgovora na terapiju. Tekstura predstavlja prostornu distribuciju obrazaca u slici, i smatra se da je ona bogat izvor informacija o unutrašnjoj

strukturi i površini, i može se iskoristiti za kvantifikaciju prostornih odnosa sadržanih u slici. Bilo koji element koji se sastoji od piksela ili vokselu formira teksturu i poseduje sopstvene karakteristične parametre, koji se zatim ispituju kao potencijalni prediktivni/prognostički faktori. Tu svoju ulogu pronalazi i veštačka inteligencija, koja ove parametre može automatski da izvuče iz slike.

Burchard i saradnici (134) analizirali su radiomičke parametre FDG PET snimaka 83 pacijentkinje pre i nakon hemoterapije zbog uznapredovalog cervikalnog karcinoma, gde su pokazali korelaciju koeficijenta varijacije i entropije preterapijskih snimaka sa pojavom recidiva, ali isto nije dokazano kada su u pitanju postterapijski PET snimci. Postterapijske vrednosti parametara homogenosti i energije bile su međutim povezane sa odgovorom na hemoterapiju. Autori su takođe zaključili da kombinacija metaboličkih faktora na pozitronskoj emisionoj tomografiji, kao što su standardizovana vrednost preuzimanja (SUV), metabolički volumen tumora (MTV) i ukupna glikoliza u leziji (TLG), u kombinaciji sa pojedinim radiomičkim karakteristikama, može dati precizniju predikciju odgovora na terapiju. S druge strane, uključivanje i netumorskih radiomičkih parametara, iz npr. skeletnog sistema, mišićnog tkiva i telesne masti, može poboljšati prognostički model kada se pridoda kliničkim i parametrima iz samog tumora (135).

Možda najveće ograničenje kako pozitronske emisije tomografije/kompjuterizovane tomografije sa fluorodeoksiglukozom, tako i morfoloških imidžing metoda, predstavlja njihova nedovoljna specifičnost, kao što je slučaj u našem uzorku. U cilju prevazilaženja ovog problema, kod žena sa gnekološkim malignitetama vrše se istraživanja i pomoću drugih radiofarmaka za PET/CT koji bi potencijalno mogli da dopune/zamene fluorodeoksiglukozu, magnetnu rezonancu i kompjuterizovanu tomografiju. Tumorska hipoksija predstavlja jednu od značajnih karakteristika cervikalnog karcinoma, a različite studije pokazale su postojanje hipoksije kod oko polovine pacijentkinja sa tumorom glića materice. Ove studije takođe su demonstrirale bolju prognozu žena sa odsustvom znakova intratumorske hipoksije (136). Nekoliko radiofarmaka koji predstavljaju marker hipoksije, kao što su FMISO, FAZA, FETNIM i Cu-ATSM evaluirano je kod žena sa cervikalnim karcinomom.

U longitudinalnom istraživanju multiparametarske magnetne rezonance i pozitronske emisije tomografije pomoću markera hipoksije FMISO sprovedenom na 13 ispitanica sa karcinomom grlića materice, Georg i saradnici su ustanovili da se tomografska lokalizacija hipoksičnih regiona detektovanih na FMISO PET-u menja tokom radioterapije (137). Druga, pilot studija sa 16 ispitanica sa cervikalnim karcinomom koje su podvrgnute magnetnoj rezonanci i FMISO i/ili FDG pozitronskoj tomografiji pokazala je da svi tumori pokazuju pojačano nakupljanje FDG i FMISO (138). Kod svih pacijentkinja, ekstenzivnost zona hipoksije detektovane pomoću FMISO nije bila povezana sa volumenom tumora. Analizom pojedinačnih vokselu kod ispitanica sa sva tri odrađena pregleda dobijena je samo slaba povezanost MR, FDG i FMISO parametara, iz čega proizilazi da svaki od ovih biomarkera pruža komplementarne informacije o biologiji i heterogenosti tumora, što može biti od koristi u vođenju ovih pacijenata.

Marker hipoksije FAZA pokazuje superiornu farmakokinetiku u poređenju sa FMISO, sa poboljšanim kontrastom i odnosom tumor-pozadinska aktivnost, međutim glavni njegov nedostatak u evaluaciji cervikalnog karcinoma predstavlja eliminacija urinarnim putem i visoka aktivnost u mokraćnoj bešici. Schuetz i saradnici (139) analizirali su 15 žena sa cervikalnim karcinomom koje su podvrgnute FAZA pozitronskoj emisionoj tomografiji pre, tokom i nakon kombinovane hemoradioterapije i MR-vođene brahiterapije. Kod pet ispitanica uočeno je pojačano nakupljanje FAZA pre hemoradioterapije, a kod 4 ispitanice pre brahiterapije. Jednoj od 5 žena sa FAZA pozitivnim nalazom dokazano je prisustvo rezidualne bolesti 3 meseca nakon lečenja, dok je jedna ispitanica imala regionalni recidiv. Četiri od 10 pacijentkinja sa negativnim FAZA PET snimkom razvilo je udaljene metastaze. Autori su zaključili da FAZA PET može imati ulogu u ovoj

populaciji, međutim njegov prediktivni i prognostički značaj kod cervikalnog karcinoma zahteva dodatna istraživanja.

Vercellino i saradinci (140) ispitivali su radiofarmak FETNIM za vizuelizaciju hipoksije kod cervikalnog karcinoma i poredili njegovu nakupljanje sa fluorodeoksiglukozom u studiji sa malim brojem ispitanika. Oni su pokazali da su pojačana akumulacija FETNIM (odnos u tumoru i mišićima >3.2) i povišene vrednosti markera hipoksije (nivo osteopontina >144 ug/L) povezani sa lošijom prognozom, kraćim intervalom bez pojave progresije bolesti i lošijim ukupnim preživljavanjem. Takođe, nije detetovana povezanost visine nakupljanja FETNIM i FDG radiofarmaka.

Cu-ATSM radiofarmak se samo u minimalnoj količini izlučuje urinarnim putem, što ga čini idealim za evaluaciju pelvičnih organa. Dehdashti i saradnici (141) su pokazali da preterapijska intratumorska hipoksija procenjena pomoću ^{60}Cu -ATSM kod 14 ispitanica sa uznapredovalim cervikalnim karcinomom može biti prediktor odgovora na terapiju. Preuzimanje ^{60}Cu -ATSM u tumoru obrnuto je povezano sa preživljavanjem bez progresije bolesti i ukupnim preživljavanjem. Arbitarno određen odnos tumor/mišići >3.5 može da razluči između hipoksičnih i normoksičnih tumora, kao i tumora koji će verovatno razviti recidiv. Nije postojala značajna razlika u nakupljanju fluorodeoksiglukoze između pacijentkinja sa normalnim i pojačanim preuzimanjem ^{60}Cu -ATSM, niti je postojala korelacija nakupljanja FDG i ^{60}Cu -ATSM ($r = 0.04$; $P = 0.80$).

Osim intratumorske hipoksije, radiofarmaci za PET mogu ciljati i druge značajne procese i markere u okviru malignih neoplazmi, kao što je na primer protein aktivacije fibroblasta (*FAP - fibroblast activation protein*). Multicentrična prospektivna studija (142) koja je obuhvatila 31 pacijentkinju sa ginekološkim malignitetima pokazala je visok odnos tumor-pozadinska aktivnost na pozitronskoj emisionoj tomografiji/kompjuterizovanoj tomografiji pomoći ^{68}Ga -FAPI. FAPI PET demonstrirao je viši odnos tumor-pozadinska aktivnost u metastatskim promenama u poređenju sa fluorodeoksiglukozom [regionalni limfni čvorovi (31.9 vs. 27.4) i udaljeni depoziti (13.0 vs. 5.7)], i uspešno je detektovao recidiv cervikalnog karcinoma sa intrakranijalnim metastazama.

Naše istraživanje imalo je nekoliko nedostataka. Konačni broj ispitanika u našem istraživanju bio je relativno mali, s obzirom da od početnog uzorka koji je obuhvatao znatno veći broj pacijentkinja većina nije zadovoljila kriterijume; međutim, sve ispitanice koje su uključene u studiju ispunile su sve kriterijume, i njihov broj bio je dovoljan da bi se u određenim analizama dobili rezultati sa statističkom značajnošću, koji su demonstrirali značajnu ulogu pozitronske emisije tomografije/kompjuterizovane tomografije pomoću fluorodeoksiglukoze u suspektom recidivu cervikalnog karcinoma, superiornost u poređenju sa konvencionalnim vizuelizacionim metodama, i njegovu prognostičku ulogu.

Takođe, naš uzorak je bio relativno heterogen: po pitanju prethodnog modaliteta lečenja (hirurgija, zračenje sa ili bez hemoterapije, kombinacija više modaliteta...), s obzirom da je kod različitog inicijalnog stadijuma bolesti indikovano različito primarne terapije, zatim vremenski period od završetka terapije do PET/CT snimanja značajno se razlikovao, i ispitanice su snimane različitim metodama konvencionalnog imidžinga – multidetektorskom kompjuterizovanom tomografijom i magnetnom rezonancom, od kojih obe imaju određene prednosti i mane. Ipak, dodatna analiza urađena je i u podgrupi pacijentkinja prethodno podvrgnutih zračnoj terapiji čija je konvencionalna imidžing dijagnostika uključivala samo magnetnu rezonancu, i dobijeni rezultati bili su uporedivi sa rezultatima na celom uzorku.

Još jedan nedostatak mogao bi biti veliki broj skvamocelularnog histološkog tipa tumora, sa malim procentualnim učešćem ostalih tipova, ali sa druge strane ovo oslikava realnu kliničku situaciju gde je skvamocelularni karcinom najzastupljeniji, te se stoga ovi rezultati mogu direktno primeniti u kliničkoj praksi.

Sledeće ograničenje ove studije je nedostatak patohistološke potvrde kod svih recidiva bolesti detektovanih na imidžing metodama. Međutim, umesto toga, sve pacijentkinje su praćenje u dovoljno dugačkom vremenskom periodu i detaljno analizirane kliničkim, laboratorijskim i vizuelizacionim metodama (uključujući i pozitronsku emisionu tomografiju/kompjuterizovanu tomografiju kod pojedinih) da bi se dobila konačna dijagnoza.

6. ZAKLJUČCI

Naši rezultati ukazuju na značajnu ulogu funkciono–morfološkog FDG PET/CT ispitivanja kod pacijentkinja sa sumnjom na recidiv karcinoma grlića materice u nekoliko aspekata:

1. PET/CT pokazuje visoku senzitivnost i dijagnostičku tačnost u detekciji lokalnog i udaljenog relapsa bolesti kod žena lečenih od cervikalnog karcinoma, uz relativno ograničenu specifičnost.
2. U poređenju sa konvencionalnim vizuelizacionim metodama – kompjuterizovanom tomografijom i magnetnom rezonancom, PET/CT pokazuje superiornost u dijagnostičkim performansama, najpre po pitanju specifičnosti ali i senzitivnosti i ukupne tačnosti.
3. Kod žena sa cervikalnim karcinomom prethodno lečenih zračnom terapijom, PET/CT pokazuje veću senzitivnost, specifičnost i dijagnostičku tačnost u odnosu na MR.
4. Pacijentkinje sa pozitivnim nalazom PET/CT imaju kraće preživljavanje bez progresije bolesti u odnosu na žene sa urednim hibridnim imidžingom. Štaviše, ukoliko su na PET/CT vizuelizovane udaljene lezije, PFS je još kraće u odnosu na ispitanice sa samo lokoregionalnim relapsom.
5. Bitno je napomenuti i da ispitanice prethodno lečene zračnom terapijom, a sa pozitivnim MR rezultatom u detekciji recidiva takođe imaju kraće PFS u poređenju sa ženama sa negativnim MR.
6. Međutim, multivarijantnom analizom dokazano je da je PET/CT rezultat (pozitivan/negativan) pri sumnji na relaps raka grlića materice jedini nezavisni prognostički faktor u predikciji preživljavanja bez progresije bolesti, dok starost, inicijalni stadijum bolesti, histološki tip i gradus tumora kao i nalaz konvencionalnog imidžinga nemaju prognostičku ulogu. Pacijentkinje sa detektovanim aktivnim lezijama na PET/CT imaju i do preko 8 puta više šansi za progresiju bolesti u odnosu na žene sa urednim PET/CT nalazom.

7. LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet.* 2018 Oct;143:22–36.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7–33.
4. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2021 Nov;157:308–47.
5. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson AB, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2014, Featuring Survival. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Feb 27];109(9). Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/doi/10.1093/jnci/djx030/3092246>
6. Fiorica JV. The role of topotecan in the treatment of advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2003 Sep;90(3):S16–21.
7. Sherman ME, Wang SS, Carreon J, Devesa SS. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States: Relation to incidence and survival. *Cancer.* 2005 Mar 15;103(6):1258–64.
8. Miljuš D, Živković Perišić S, Božić Z. Maligni Tumori u Republici Srbiji 2020. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije ‘Dr Milan Jovanović Batut’; 2022.
9. Mukonoweshuro P, Oriowolo A, Smith M. Audit of the histological definition of cervical transformation zone. *J Clin Pathol.* 2005 Jun;58(6):671.
10. Chigira M, Noda K, Watanabe H. Autonomy in tumor cell proliferation. *Med Hypotheses.* 1990 Aug;32(4):249–54.
11. Solomon D. The 2001 Bethesda System Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. *JAMA.* 2002 Apr 24;287(16):2114.
12. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka grlića materice. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije; 2013.
13. Berek JS, Novak E, editors. *Berek & Novak’s gynecology.* 15th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 1539 p.
14. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infect Dis.* 2009 Dec;9(1):119.

15. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer, editors. Female genital tumours. 5th ed. Lyon: International agency for research on cancer; 2020. (World health organization classification of tumours).
16. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999 Sep;189(1):12–9.
17. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 1995;64:1–378.
18. Ghim SJ, Basu PS, Jenson AB. Cervical Cancer: Etiology, Pathogenesis, Treatment, and Future Vaccines. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2002;3(3):207–14.
19. Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, Haiman C, Schottenfeld D, editors. Schottenfeld and Fraumeni cancer epidemiology and prevention. Fourth edition. New York, NY: Oxford University Press; 2018. 1308 p.
20. EngiNdeniZ FT, SiMsek D, DiNçgez B. What do we know about cervical cancer and HPV vaccines? A cross-sectional questionnaire evaluated by midwives and nurses. *J Surg Med.* 2022 Mar 1;6(3):295–9.
21. Cervix cancer screening: IARC Working Group on the Evaluation on Cancer-Preventive Strategies which met in Lyon, France, 20 - 27 April 2004. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2005. 302 p. (IARC handbooks of cancer prevention).
22. Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Møller H, et al. Trends in Cervical Squamous Cell Carcinoma Incidence in 13 European Countries: Changing Risk and the Effects of Screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Mar 1;14(3):677–86.
23. Tsehay B, Afework M. Precancerous lesions of the cervix and its determinants among Ethiopian women: Systematic review and meta-analysis. Tornesello ML, editor. *PLOS ONE.* 2020 Oct 28;15(10):e0240353.
24. Bray F, Lortet-Tieulent J, Znaor A, Brotons M, Poljak M, Arbyn M. Patterns and Trends in Human Papillomavirus-Related Diseases in Central and Eastern Europe and Central Asia. *Vaccine.* 2013 Dec;31:H32–45.
25. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. World Health Organization; 2020.
26. Vaccarella S, Laversanne M, Ferlay J, Bray F. Cervical cancer in Africa, Latin America and the Caribbean and Asia: Regional inequalities and changing trends: Cervical cancer in Africa, Latin America and the Caribbean and Asia. *Int J Cancer.* 2017 Nov 15;141(10):1997–2001.
27. Lemp JM, De Neve JW, Bussmann H, Chen S, Manne-Goehler J, Theilmann M, et al. Lifetime Prevalence of Cervical Cancer Screening in 55 Low- and Middle-Income Countries. *JAMA.* 2020 Oct 20;324(15):1532.
28. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul;28:iv72–83.

29. Olawaiye AB, Baker TP, Washington MK, Mutch DG. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jul;71(4):287–98.
30. Wagenaar HC, Trimbos JBMZ, Postema S, Anastasopoulou A, van der Geest RJ, Reiber JHC, et al. Tumor Diameter and Volume Assessed by Magnetic Resonance Imaging in the Prediction of Outcome for Invasive Cervical Cancer. *Gynecol Oncol*. 2001 Sep;82(3):474–82.
31. Hricak H, Gatsonis C, Chi DS, Amendola MA, Brandt K, Schwartz LH, et al. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Dec 20;23(36):9329–37.
32. Bipat S, Glas AS, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2003 Oct;91(1):59–66.
33. Hricak H, Yu KK. Radiology in invasive cervical cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 1996 Nov;167(5):1101–8.
34. Subak LL, Hricak H, Powell CB, Azizi L, Stern JL. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstet Gynecol*. 1995 Jul;86(1):43–50.
35. Kodama J, Mizutani Y, Hongo A, Yoshinouchi M, Kudo T, Okuda H. Optimal surgery and diagnostic approach of stage IA2 squamous cell carcinoma of the cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Mar 10;101(2):192–5.
36. Fischerova D, Cibula D, Stenhova H, Vondrichova H, Calda P, Zikan M, et al. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2008;18(4):766–72.
37. Patel CN, Nazir SA, Khan Z, Gleeson FV, Bradley KM. 18F-FDG PET/CT of cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 May;196(5):1225–33.
38. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Sep 1;19(17):3745–9.
39. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Apr;97(1):183–91.
40. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, Faulhaber PF, Abdul-Karim FW, Miraldi F. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999 Jan;17(1):41–5.
41. 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 Sep;175(3):759–66.

42. 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 Mar 28;2013(3):CD008217.
43. Kim SM, Choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2000 Jul;10(4):305–12.
44. Smits RM, Zusterzeel PLM, Bekkers RLM. Pretreatment retroperitoneal para-aortic lymph node staging in advanced cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2014 Jul;24(6):973–83.
45. Heller PB, Maletano JH, Bundy BN, Barnhill DR, Okagaki T. Clinical-pathologic study of stage IIB, III, and IVA carcinoma of the cervix: extended diagnostic evaluation for paraaortic node metastasis--a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1990 Sep;38(3):425–30.
46. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, 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. *Int J Gynecol Cancer.* 2018 May;28(4):641–55.
47. Palaniswamy SS, Borde CR, Subramanyam P. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of cancer cervix: Where do we stand today? *Nucl Med Commun.* 2018 Jul;39(7):583–92.
48. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet.* 2021 Oct;155(S1):28–44.
49. Eifel PJ, Jhingran A, Brown J, Levenback C, Thames H. Time course and outcome of central recurrence after radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2006;16(3):1106–11.
50. Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24(2):197–204.
51. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, et al. 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 May 1;65(1):169–76.
52. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 1999 May;73(2):177–83.
53. Quinn M, Benedet J, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman W, et al. Carcinoma of the Cervix Uteri. *Int J Gynecol Obstet.* 2006 Nov;95:S43–103.
54. van Nagell JR, Rayburn W, Donaldson ES, Hanson M, Gay EC, Yoneda J, et al. Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. *Cancer.* 1979 Dec;44(6):2354–61.

55. Eralp Y, Saip P, Sakar B, Kucucuk S, Aydiner A, Dincer M, et al. Prognostic factors and survival in patients with metastatic or recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2003;13(4):497–504.
56. Piura B, Rabinovich A, Friger M. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection: a study of 32 cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008;29(1):31–6.
57. Lee YS, Kim YS, Kim JH, Ahn SD, Lee SW, Shin SS, et al. Feasibility and outcome of concurrent chemoradiotherapy for recurrent cervical carcinoma after initial surgery. *Tumori.* 2010;96(4):553–9.
58. Niibe Y, Kenjo M, Kazumoto T, Michimoto K, Takayama M, Yamauchi C, et al. Multi-institutional study of radiation therapy for isolated para-aortic lymph node recurrence in uterine cervical carcinoma: 84 subjects of a population of more than 5,000. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Dec 1;66(5):1366–9.
59. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet Lond Engl.* 2017 Oct 7;390(10103):1654–63.
60. Gandy N, Arshad MA, Park WHE, Rockall AG, Barwick TD. FDG-PET Imaging in Cervical Cancer. *Semin Nucl Med.* 2019 Nov;49(6):461–70.
61. Zagoria RJ, Dyer R, Brady C. *Genitourinary imaging: The Requisites.* Third edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 402 p.
62. Viswanathan C, Faria S, Devine C, Patnana M, Sagebiel T, Iyer RB, et al. [18F]-2-Fluoro-2-Deoxy-D-glucose–PET Assessment of Cervical Cancer. *PET Clin.* 2018 Apr;13(2):165–77.
63. Mansoori B, Khatri G, Rivera-Colón G, Albuquerque K, Lea J, Pinho DF. Multimodality Imaging of Uterine Cervical Malignancies. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Aug;215(2):292–304.
64. Ho JC, Allen PK, Bhosale PR, Rauch GM, Fuller CD, Mohamed ASR, et al. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging as a Predictor of Outcome in Cervical Cancer After Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol.* 2017 Mar;97(3):546–53.
65. Šobić Šaranović Dragana, Artiko Vera, Krajnović Jakšić Emilija, Todorović Tirnanić Mila, Petrović Nebojša, Beatović Slobodanka, et al. *Nuklearna medicina.* Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID; 2020. 296 p.
66. Valk PE, editor. *Positron emission tomography: clinical practice.* London: Springer; 2006. 475 p.
67. Bailey DL, editor. *Positron emission tomography: basic sciences.* New York: Springer; 2005. 382 p.
68. Yu X, Zhang X, Zhang H, Peng H, Ren Q, Xu J, et al. Requirements of Scintillation Crystals with the Development of PET Scanners. *Crystals.* 2022 Sep 15;12(9):1302.

69. Šaponjski J, Macut Đ, Šobić-Šaranović D. Radionuclide imaging of neuroendocrine tumors. *Med Podml.* 2020;71(4):36–42.
70. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science.* 1956 Feb 24;123(3191):309–14.
71. Tian M, Zhang H, Nakasone Y, Mogi K, Endo K. Expression of Glut-1 and Glut-3 in untreated oral squamous cell carcinoma compared with FDG accumulation in a PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004 Jan 1;31(1):5–12.
72. Brown RS, Wahl RL. Overexpression of Glut-1 glucose transporter in human breast cancer. An immunohistochemical study. *Cancer.* 1993 Nov 15;72(10):2979–85.
73. Natsuizaka M, Ozasa M, Darmanin S, Miyamoto M, Kondo S, Kamada S, et al. Synergistic up-regulation of Hexokinase-2, glucose transporters and angiogenic factors in pancreatic cancer cells by glucose deprivation and hypoxia. *Exp Cell Res.* 2007 Sep 10;313(15):3337–48.
74. Lin M, Coll RP, Cohen AS, Georgiou DK, Manning HC. PET Oncological Radiopharmaceuticals: Current Status and Perspectives. *Molecules.* 2022 Oct 11;27(20):6790.
75. Dejanovic D, Hansen NL, Loft A. PET/CT Variants and Pitfalls in Gynecological Cancers. *Semin Nucl Med.* 2021 Nov;51(6):593–610.
76. Nogami Y, Banno K, Irie H, Iida M, Kisu I, Masugi Y, et al. The efficacy of preoperative positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) for detection of lymph node metastasis in cervical and endometrial cancer: clinical and pathological factors influencing it. *Jpn J Clin Oncol.* 2015 Jan;45(1):26–34.
77. Signorelli M, Guerra L, Montanelli L, Crivellaro C, Buda A, Dell’Anna T, et al. Preoperative staging of cervical cancer: is 18-FDG-PET/CT really effective in patients with early stage disease? *Gynecol Oncol.* 2011 Nov;123(2):236–40.
78. He T, Sun J, Wu J, Wang H, Liang C, Wang H, et al. PET-CT versus MRI in the diagnosis of lymph node metastasis of cervical cancer: A meta-analysis. *Microsc Res Tech.* 2022 May;85(5):1791–8.
79. 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 Jun;101(6):1471–9.
80. 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 Nov;159(2):588–96.
81. Ruan J, Zhang Y, Ren H. Meta-analysis of PET/CT Detect Lymph Nodes Metastases of Cervical Cancer. *Open Med Wars Pol.* 2018;13:436–42.
82. Lin A, Ma S, Dehdashti F, Markovina S, Schwarz J, Siegel B, 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 Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2019 Mar;29(3):487–91.

83. 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 Apr;287(1):176–84.
84. Tran BN, Grigsby PW, Dehdashti F, Herzog TJ, Siegel BA. Occult supraclavicular lymph node metastasis identified by FDG-PET in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2003 Sep;90(3):572–6.
85. Liu FY, Yen TC, Chen MY, Lai CH, Chang TC, Chou HH, et al. Detection of hematogenous bone metastasis in cervical cancer: 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography versus computed tomography and magnetic resonance imaging. *Cancer*. 2009 Dec 1;115(23):5470–80.
86. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Arend R, Barber E, Bradley K, Brooks R, et al. NCCN Guidelines Version 1.2023 Cervical Cancer. National Comprehensive Cancer Network; 2023.
87. The Royal College Of Radiologists, Royal College Of Physicians Of London, Royal College Of Physicians And Surgeons Of Glasgow, Royal College Of Physicians Of Edinburgh, British Nuclear Medicine Society, Administration Of Radioactive Substances Advisory Committee. Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2016. *Clin Radiol*. 2016 Jul;71(7):e171-188.
88. Fleming S, Cooper RA, Swift SE, Thygesen HH, Chowdhury FU, Scarsbrook AF, et al. Clinical impact of FDG PET-CT on the management of patients with locally advanced cervical carcinoma. *Clin Radiol*. 2014 Dec;69(12):1235–43.
89. Hillner BE, Siegel BA, Shields AF, Liu D, Gareen IF, Hunt E, et al. Relationship between cancer type and impact of PET and PET/CT on intended management: findings of the national oncologic PET registry. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2008 Dec;49(12):1928–35.
90. 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.
91. Mackay HJ, Wenzel L, Mileskin L. Nonsurgical management of cervical cancer: locally advanced, recurrent, and metastatic disease, survivorship, and beyond. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2015;e299-309.
92. Grigsby PW. PET/CT imaging to guide cervical cancer therapy. *Future Oncol Lond Engl*. 2009 Sep;5(7):953–8.
93. Chung YL, Horng CF, Lee PI, Chen FL. Patterns of failure after use of (18)F-FDG PET/CT in integration of extended-field chemo-IMRT and 3D-brachytherapy plannings for advanced cervical cancers with extensive lymph node metastases. *BMC Cancer*. 2016 Mar 3;16:179.
94. Lazzari R, Cecconi A, Jereczek-Fossa BA, Travaini LL, Dell' Acqua V, Cattani F, et al. The role of [(18)F]FDG-PET/CT in staging and treatment planning for volumetric modulated Rapidarc radiotherapy in cervical cancer: experience of the European Institute of Oncology, Milan, Italy. *Ecancermedalscience*. 2014;8:405.

95. Sanei Sistani S, Parooie F, Salarzaei M. Diagnostic Accuracy of 18F-FDG-PET/CT and MRI in Predicting the Tumor Response in Locally Advanced Cervical Carcinoma Treated by Chemoradiotherapy: A Meta-Analysis. *Contrast Media Mol Imaging*. 2021;2021:8874990.
96. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutch DG, Powell MA, et al. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Apr 20;28(12):2108–13.
97. Ramlov A, Kroon PS, Jürgenliemk-Schulz IM, De Leeuw AAC, Gormsen LC, Fokdal LU, et al. Impact of radiation dose and standardized uptake value of (18)FDG PET on nodal control in locally advanced cervical cancer. *Acta Oncol*. 2015 Oct 21;54(9):1567–73.
98. Onal C, Guler OC, Reyhan M, Yapar AF. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in pelvic lymph nodes in patients with cervical cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol*. 2015 Apr;137(1):40–6.
99. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: International agency for research on cancer; 2003. (World health organization classification of tumours).
100. Blaustein A, Kurman RJ, editors. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 6th ed. New York, NY: Springer; 2011. 1246 p.
101. Patel-Lippmann K, Robbins JB, Barroilhet L, Anderson B, Sadowski EA, Boyum J. MR Imaging of Cervical Cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017 Aug;25(3):635–49.
102. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017;146:3–10.
103. Viswanathan AN, Lee LJ, Eswara JR, Horowitz NS, Konstantinopoulos PA, Mirabeau-Beale KL, et al. Complications of pelvic radiation in patients treated for gynecologic malignancies: Morbidity From Pelvic Radiation. *Cancer*. 2014 Dec 15;120(24):3870–83.
104. Meads C, Davenport C, Małysiak S, Kowalska M, Zapalska A, Guest P, et al. Evaluating PET-CT in the detection and management of recurrent cervical cancer: systematic reviews of diagnostic accuracy and subjective elicitation. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2014 Mar;121(4):398–407.
105. Chu Y, Zheng A, Wang F, Lin W, Yang X, Han L, 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 Feb;35(2):144–50.
106. Ding XP, Feng L, Ma L. Diagnosis of recurrent uterine cervical cancer: PET versus PET/CT: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Oct;290(4):741–7.

107. Stojiljkovic M, Sobic Saranovic D, Odalovic S, Popovic M, Petrovic J, Rankovic N, et al. FDG PET-CT as an important diagnostic tool and prognostic marker in suspected recurrent cervical carcinoma after radiotherapy: comparison with MRI. *Radiol Oncol.* 2022 Nov 2;56(4):453-460.
108. Sakurai H, Suzuki Y, Nonaka T, Ishikawa H, Shioya M, Kiyohara H, et al. FDG-PET in the detection of recurrence of uterine cervical carcinoma following radiation therapy--tumor volume and FDG uptake value. *Gynecol Oncol.* 2006 Mar;100(3):601-7.
109. Odalovic S, Stojiljkovic M, Sobic-Saranovic D, Pandurevic S, Brajkovic L, Milosevic I, et al. Prospective study on diagnostic and prognostic significance of postoperative FDG PET/CT in recurrent colorectal carcinoma patients: comparison with MRI and tumor markers. *Neoplasma.* 2017;64(6):954-61.
110. Petrović J, Beatović S, Šobić-Šaranović D, Odalović S, Stojiljković M, Grozdic-Milojevic I, et al. 18F-FDG PET/CT value in the detection of seminoma and correlation with CT and tumor marker levels - up to 8 years of follow-up. *Hell J Nucl Med.* 2022;25(1):19-25.
111. Chang WC, Hung YC, Lin CC, Shen YY, Kao CH. Usefulness of FDG-PET to detect recurrent cervical cancer based on asymptotically elevated tumor marker serum levels--a preliminary report. *Cancer Invest.* 2004;22(2):180-4.
112. Hu YY, Sun XR, Lin XP, Liang PY, Zhang X, Fan W. [Application of 18F-FDG PET/CT in cervical cancer with elevated levels of serum squamous cell carcinoma antigen during the follow-up]. *Ai Zheng.* 2009 Sep;28(9):994-9. Chinese.
113. Peng NJ, Hu C, Chiu YL, Yu CC, Li CJ, Sheu JJC, et al. Detection of Recurrent Cervical Cancer and Prediction of Its Patient Survival with Serum Squamous-Cell Carcinoma-Antigen and 2-[18F] Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Diagn Basel Switz.* 2020 Aug 31;10(9):657.
114. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Domeki Y, Kaji Y, Sugimura K. Performance of FDG-PET/CT for diagnosis of recurrent uterine cervical cancer. *Eur Radiol.* 2008 Oct;18(10):2040-7.
115. Bjurberg M, Brun E. Clinical impact of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose (FDG)-positron emission tomography (PET) on treatment choice in recurrent cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2013 Nov;23(9):1642-6.
116. Pallardy A, Bodet-Milin C, Oudoux A, Champion L, Bourbouloux E, Sagan C, et al. Clinical and survival impact of FDG PET in patients with suspicion of recurrent cervical carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Jul;37(7):1270-8.
117. Lai CH, Huang KG, See LC, Yen TC, Tsai CS, Chang TC, et al. Restaging of recurrent cervical carcinoma with dual-phase [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Cancer.* 2004 Feb 1;100(3):544-52.
118. Yen TC, Lai CH, Ma SY, Huang KG, Huang HJ, Hong JH, et al. Comparative benefits and limitations of 18F-FDG PET and CT-MRI in documented or suspected recurrent cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006 Dec;33(12):1399-407.

119. Lakhman Y, Aherne EA, Jayaprakasam VS, Nougaret S, Reinhold C. Staging of Cervical Cancer: A Practical Approach Using MRI and FDG PET. *AJR Am J Roentgenol.* 2023 Nov;221(5):633-648.
120. Sertic M, Kilcoyne A, Catalano OA, Lee SI. Quantitative imaging of uterine cancers with diffusion-weighted MRI and 18-fluorodeoxyglucose PET/CT. *Abdom Radiol (NY)* 2022; 47:3174–88.
121. Zheng M, Xie D, Pan C, Xu Y, Yu W. Diagnostic value of 18F-FDG PET/MRI in recurrent pelvis malignancies of female patients: A systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2018; 39:479–85.
122. Sawicki LM, Kirchner J, Grueneisen J, Ruhlmann V, Aktas B, Schaarschmidt BM, et al. Comparison of 18F-FDG PET/MRI and MRI alone for whole-body staging and potential impact on therapeutic management of women with suspected recurrent pelvic cancer: A follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 45:622–9.
123. 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; 21:16.
124. Morsing A, Hildebrandt MG, Vilstrup MH, et al. Hybrid PET/MRI in major cancers: a scoping review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46:2138–51.
125. Chung HH, Jo H, Kang WJ, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Clinical impact of integrated PET/CT on the management of suspected cervical cancer recurrence. *Gynecol Oncol.* 2007 Mar;104(3):529–34.
126. van der Veldt AAM, Buist MR, van Baal MW, Comans EF, Hoekstra OS, Molthoff CFM. Clarifying the diagnosis of clinically suspected recurrence of cervical cancer: impact of 18F-FDG PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2008 Dec;49(12):1936–43.
127. Zhou Z, Liu X, Hu K, Zhang F. The clinical value of PET and PET/CT in the diagnosis and management of suspected cervical cancer recurrence. *Nucl Med Commun.* 2018 Feb;39(2):97–102.
128. Chung HH, Kim JW, Kang KW, Park NH, Song YS, Chung JK, et al. Predictive role of post-treatment [18F]FDG PET/CT in patients with uterine cervical cancer. *Eur J Radiol.* 2012 Aug;81(8):e817-22.
129. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Rader J, Zoberi I. Posttherapy [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in carcinoma of the cervix: response and outcome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2004 Jun 1;22(11):2167–71.
130. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Association of posttherapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma. *JAMA.* 2007 Nov 21;298(19):2289–95.
131. Kim YJ, Han S, Kim YS, Nam JH. Prognostic value of post-treatment ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in uterine cervical cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol.* 2019 Sep;30(5):e66.

132. Onal C, Guler OC, Reyhan M, Yapar AF. Long-term outcomes of cervical cancer patients with complete metabolic response after definitive chemoradiotherapy. *J Gynecol Oncol.* 2021 Sep;32(5):e74.
133. Skipar K, Hompland T, Lund KV, Løndalen A, Malinen E, Kristensen GB, et al. Risk of recurrence after chemoradiotherapy identified by multimodal MRI and 18F-FDG-PET/CT in locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2022 Nov;176:17-24.
134. Burchardt E, Bos-Liedke A, Serkowska K, Cegla P, Piotrowski A, Malicki J. Value of [18F]FDG PET/CT radiomic parameters in the context of response to chemotherapy in advanced cervical cancer. *Sci Rep.* 2023 Jun 5;13(1):9092.
135. Yusufaly TI, Zou J, Nelson TJ, Williamson CW, Simon A, Singhal M, et al. Improved Prognosis of Treatment Failure in Cervical Cancer with Nontumor PET/CT Radiomics. *J Nucl Med.* 2022 Jul;63(7):1087-93.
136. Ponisio MR, Dehdashti F. A Role of PET Agents Beyond FDG in Gynecology. *Semin Nucl Med.* 2019 Nov;49(6):501-11.
137. Georg P, Andrzejewski P, Baltzer P, Daniel M, Wadsak W, Mitterhauser M, et al. Changes in tumor biology during chemoradiation of cervix cancer assessed by multiparametric MRI and hypoxia PET. *Mol Imaging Biol.* 2018 Feb; 20(1):160-69.
138. Pinker K, Andrzejewski P, Baltzer P, Polanec SH, Sturdza A, Georg D, et al. Multiparametric [18F]Fluoro-deoxyglucose/ [18F]Fluoromisonidazole positron emission tomography/ magnetic resonance imaging of locally advanced cervical cancer for the non-invasive detection of tumor heterogeneity: A pilot study. *PloSOne* 2016 May 11; 11(5):e0155333.
139. Schuetz M, Schmid MP, Pötter R, Kommata S, Georg D, Lukic D, et al. Evaluating repetitive 18F-fluoroazomycin-arabinoside (18FAZA) PET in the setting of MRI guided adaptive radiotherapy in cervical cancer. *Acta Oncol.* 2010 Oct;49(7):941-7.
140. Vercellino L, Groheux D, Thoury A, Delord M, Schlageter MH, Delpesch Y, et al. Hypoxia imaging of uterine cervix carcinoma with (18)F-FETNIM PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2012 Nov;37(11):1065-8.
141. Dehdashti F, Grigsby PW, Mintun MA, Lewis JS, Siegel BA, Welch MJ. Assessing tumor hypoxia in cervical cancer by positron emission tomography with 60Cu-ATSM: relationship to therapeutic response-a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Apr 1;55(5):1233-8.
142. Dendl K, Koerber SA, Finck R, Mokoala KMG, Staudinger F, Schillings L, et al. (68)Ga-FAPI-PET/CT in Patients With Various Gynecological Malignancies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021; 48(12):4089–100.

PRILOG - SPISAK SKRAĆENICA

ADC – prividni difuzijski koeficijent

AIS – adenokarcinom in situ

BGO - bizmut germanat

CIN – cervikalna intraepitelna neoplazija

DOPA - dihidroksifenilalanin

DOTA - dodekan-tetraacetat

DWI – difuzijski imidžing

ESGO – Evropsko udruženje ginekološke onkologije

FAP – protein aktivacije fibroblasta

FDG – 18F-fluorodeoksiglukoza;

FET - fluoroetil-tirozin

FIGO – Međunarodna federacija ginekologa i obstetričara;

FLT - fluorotimidin

GSO - gadolinijum oksitortosilikat

HPV – humani papiloma virus

HR – odnos rizika

LSO - lutecijum oksitortosilikat

LYSO - lutecijum itrijum oksitortosilikat

MDCT – multidetektorska kompjuterizovana tomografija;

MIP – projekcija maksimalnog intenziteta

MR – magnetna rezonanca;

MTV – metabolički volumen tumora

NCCN – Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak

NPV – negativna prediktivna vrednost

OS – ukupno preživljavanje

PET/CT – pozitronska emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija ;

PFS – preživljavanje bez progresije bolesti;

PPV – pozitivna prediktivna vrednost

PSMA - prostata-specifični membranski antigen

ROC – receiver operating characteristics

SAD – Sjedinjene Američke Države

SCC-Ag – antigen karcinoma skvamoznih ćelija

SIL – skvamozna epitelna lezija

SUVmax – maksimalna Standardizovana vrednost preuzimanja

SZO – Svetska Zdravstvena Organizacija

TLG – ukupna glikoliza u leziji

Publikovani radovi iz teze

1. Stojiljkovic M, Sobic Saranovic D, Odalovic S, Popovic M, Petrovic J, Rankovic N, Veljkovic M, Artiko V. FDG PET-CT as an important diagnostic tool and prognostic marker in suspected recurrent cervical carcinoma after radiotherapy: comparison with MRI. *Radiol Oncol.* 2022 Nov 2;56(4):453-460. [doi: 10.2478/raon-2022-0042](https://doi.org/10.2478/raon-2022-0042)
2. Stojiljković M, Artiko V. FGD PET in suspected recurrent cervical cancer. *Medicinski podmladak.* In press. [doi: 10.5937/mp75-42867](https://doi.org/10.5937/mp75-42867)

BIOGRAFIJA

Dr Milica Stojiljković diplomirala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2012. godine sa prosečnom ocenom 9.81. Specijalističke akademske studije iz Nuklearne medicine završila je na Medicinskom fakultetu Beogradu 2015. godine, a 2017. upisala je doktorske studije iz Radiologije i nuklearne medicine. Na sednici Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu 23.05.2023. doneta je odluka da se odobri tema doktorske disertacije pod nazivom „Značaj pozitronske emisije tomografije sa kompjuterizovanom tomografijom u evaluaciji bolesnica sa sumnjom na recidiv karcinoma grlića materice”, a za mentora imenovana je prof. dr Vera Artiko. U aprilu 2021. godine dr Stojiljković položila je specijalistički ispit iz Nuklearne medicine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a 2023. završila užu specijalizaciju iz onkologije. Trenutno je zaposlena kao specijalista nuklearne medicine, subspecijalista onkologije, u Centru za Nuklearnu Medicinu sa pozitronskom emisijom tomografijom Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije. Izabrana je u zvanje kliničkog asistenta na Katedri za nuklearnu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu septembra 2021. godine, i od tada učestvuje u izvođenju nastave. Učestvovala je na brojnim nacionalnim i internacionalnim kongresima, pohađala veći broj stručnih usavršavanja u zemlji i inostranstvu, i bila je autor ili koautor 12 radova objavljenih u međunarodnim časopisima indeksiranim u JCR listi, kao i 2 poglavlja u knjigama.

1. Izjava o autorstvu

Ime i prezime autora: Milica Stojiljković

broj indeksa 2017/5008

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Značaj pozitronske emisione tomografije sa kompjuterizovanom tomografijom u evaluaciji bolesnica sa sumnjom na recidiv karcinoma grlića materice ”

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za sticanje druge diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova;
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis autora

U Beogradu, 08.11.2023.

2. Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Milica Stojiljković

Broj indeksa: 2017/5008

Studijski program: Radiologija i nuklearna medicina

Naslov rada: „Značaj pozitronske emisione tomografije sa kompjuterizovanom tomografijom u evaluaciji bolesnica sa sumnjom na recidiv karcinoma grlića materice ”

Mentor: prof.dr Vera Artiko

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predala radi pohranjivanja u **Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis autora

U Beogradu, 08.11.2023.

3. Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Značaj pozitronske emisione tomografije sa kompjuterizovanom tomografijom u evaluaciji bolesnica sa sumnjom na recidiv karcinoma grlića materice ”

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu I dostupnu u otvorenom pristupu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila.

1. Autorstvo (CC BY)
2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada (CC BY-NC-ND)
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)
5. Autorstvo – bez prerada (CC BY-ND)
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci. Kratak opis licenci je sastavni deo ove izjave).

Potpis autora

U Beogradu, 08.11.2023.

1. **Autorstvo.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. **Autorstvo – nekomercijalno.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. **Autorstvo - nekomercijalno – bez prerada.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. **Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. **Autorstvo – bez prerada.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. **Autorstvo - deliti pod istim uslovima.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.