

T.C.
İ.Ü. CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

“Over Kanserlerinin Primer Evrelemesinde ve
Nüks/Metastaz Araştırmasında
PET/BT’ nin Yeri”

UZMANLIK TEZİ

Dr. Reşit AKYEL

Danışman öğretim üyesi
Doç. Dr. M. Sait SAĞER

İSTANBUL - 2016

TEŞEKKÜR

Bugünlere gelmemde bana maddi ve manevi desteğini esirgemeyen babama, anneme ve kardeşlerime ve her anımda yanımda olan desteğini esirgemeyen eşim Rumeysa'ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince, insani değerleri ile örnek aldığım, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her zaman yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, asistanı olmaktan onur ve mutluluk duyduğum anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Kerim Sönmezoğlu'na, diğer öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Çetin Önsel'e, Prof. Dr. Bedii Kanmaz'a, Prof. Dr. İlhami Uslu'ya, Prof. Dr. Haluk Sayman'a, Prof. Dr. Levent Kabasakal'a, Prof. Dr. Metin Halaç'a, Prof. Dr. Mustafa Demir'e ve asistanlık sürecinde hem hocalık yapan, hem abilik yapan, hem de tez hocalığımı üstlenen Doç. Dr. Sait Sağır'e sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum çalışma ortamını aile ortamına dönüştüren sevgili asistan arkadaşlarıma, Uzman Fizikçi Nami Yeyin'e ve tüm değerli radyofarmasist-kimyager arkadaşlar ile teknisyen, hemşire ve yardımcı sağlık personeline teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Reşit AKYEL

İstanbul - 2015

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EMBRİYOLOJİK GELİŞİM.....	3
2.2. ANATOMİ.....	4
2.3. HİSTOLOJİ.....	5
2.4. OVER TÜMÖRLERİ	6
2.4.1. EPİDEMİYOLOJİ	6
2.4.2. ETYOLOJİ.....	7
2.4.3. HİSTOPATOLOJİSİ.....	8
2.4.3.1. MALİGN EPİTELYAL OVER TÜMÖRLERİ.....	9
2.4.3.2. MALİGN GERM HÜCRELİ OVER TÜMÖRLERİ.....	11
2.4.3.3. SEX KORD-STROMAL MALİGN OVER TÜMÖRLERİ	13
2.4.3.4. METASTATİK OVER MALİGNİTELERİ	13
2.5. PROGNOZ.....	13
2.6. OVER KANSERİNİN YAYILIM YOLLARI	16
2.7. OVER KANSERİNDE TANI.....	17
2.7.1. Öykü ve Fizik Muayene	18
2.7.2. Biyokimya (laboratuvar) Sonuçları.....	18
2.7.3. Görüntüleme Teknikleri.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. OLGULAR	28
3.2. GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ.....	29
3.3. PET/BT SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	30
3.4. İSTATİKSEL İNCELEMELER	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	44
7. ÖZET	46
8. SUMMARY	47
9. OLGULARDAN ÖRNEKLER	48
KAYNAKLAR	52

SİMGE VE KISALTMALAR

BSO	Bilateral Salpingo Ooferektomi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CA-125	Cancer antigen-125
FDG	F-18 Fluoro-2-deoksi-D-glukoz
FIGO	Federation of International Gynecology and Obstetrics
GOG	Gynecologic Oncology Group
KGY	Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri
MDBT	Multidedektör Bilgisayarlı Tomografi
MR	Manyetik Rezonans
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
RDUS	Renkli Dopler Ultrasonografi
SUD	Standart Uptake Değeri
TAH	Total Abdominal Histerektomi
TAUSG	Transabdominal Ultrasonografi
TVUSG	Transvaginal Ultrasonografi
US	Ultrasonografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde birçok onkolojik vakanın tanı ve takibinde yüksek doğruluk oranlarıyla FDG-PET/BT sintigrafisi kullanılmaktadır. Bu tezin amacı 2007-2013 yılları arasında Anabilim Dalımızda FDG-PET/BT sintigrafisi tetkiki yapılmış olan over kanserli hastaların tümör belirteç seviyeleri, radyolojik görüntülemeler ve histopatolojik bulgularının retrospektif olarak incelenmesi sonucunda, FDG-PET/BT'nin evrelemedeki önemini saptamaktır.

Over kanseri kadınlarda tüm malignansiler arasında görülme sıklığı bakımından % 4'lük insidans ile 5. sırada yer almaktadır. Kadınlarda endometrium kanserinden sonra % 25'lik insidansı ile en sık ikinci jinekolojik malignansidir. Hastaların % 75'i ilerlemiş evrede (evre 3-4) tespit edildiğinden beş yıllık sağ kalım oranı tüm evreler dâhil edildiğinde %44,2 olup mortalitesi jinekolojik kanserler içerisinde en yüksek olanıdır(1). Rekürren hastalıkta mortalite artmakta ve % 80'ler düzeyinde saptanmaktadır.

Hastaların % 80'i cerrahi ve adjuvan kemoterapiye yanıt vermekte, fakat ileri evrede yakalanan hastalarda % 80 hastalık tekrarlamaktadır. Rekürren hastalık kaçınılmaz olarak fatal olup bu hastalarda 18-24 ay yaşam beklentisi olmaktadır. Erken ve kost-efektif olarak rekürrensin teşhisi semptomların palyasyonunda, yaşam beklentisinin uzamasında ve hayat kalitesinde fayda sağlamaktadır(2).

En önemli prognostik faktör hastalığın tanı anındaki evresi olup tümörün grade'i, histolojisi genel anlamda önemli olmamakla birlikte small cell ve clear cell oluşu prognozu etkileyen histolojik alt türlerdir. İnisyel sitoredüktif cerrahi kalan rezidüel tümör miktarı açısından prognozda oldukça önemlidir. Negatif sekond-look operasyon sonrası iki, beş ve on yıllık sağ kalım oranları tüm evreler göz önünde bulundurulduğunda % 75, % 55 ve % 52'dir(3).

Fonksiyonel bir görüntüleme metodu olan FDG-PET/BT, dokuların hem metabolik hem de anatomik karakteristiklerini tespit etmektedir. Yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahip bir methodur. FDG glikoz taşıyıcılar aracılığıyla hücre içerisine taşınır ve hücre içerisinde heksokinaz enzimi tarafından FDG-6-fosfata dönüştürülür. FDG-6-

fosfat, glikolizin daha ileri aşamalarına geçemez ve fosforile edilmiş FDG hücre içerisinde birikir. Tümör hücrelerinin genel olarak glikolitik enzim aktiviteleri artmış olup, bu özelliklerinden faydalanılarak FDG PET tümör görüntülemesinde kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmamızdaki amaç, FDG-PET-BT'nin over kanserinin inisyel evrelemede ve rekürrens saptanmasında yerini araştırmaktır



2. GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİK GELİŞİM

Gonadlar, posterior abdominal duvarın ve buna bitişik mezenşimin mezotelyumundan (primitif germ hücrelerinden) gelişirler. Spermatozoa ve oositin prekürsörü Primordial germ hücreleri yolk kesesinde belirir ve beşinci haftada dorsal mezenter üzerinden gonadal çukıntıya göç eder ve primitif seks kord ile birleşir. Primitif seks kord dişi embriyoda yeterince gelişemez ve geleceğin ovariumunun medullasında geçici bir yapı olan rete ovarii olarak kalır. Primitif seks kord sekinci haftada regrese olur. Yedinci haftaya kadar erkek ve dişi yapı benzer olup Wolffian yapı içerisinde yerleşmiştir.

Fetus ilk üç ay bipotansiyel seksüel gelişime sahiptir. Dişi embriyoda mevcut olan iki X kromozomu sayesinde gonadların korteksi gelişmeye başlar. Korteks ikinci seks kordu oluşturur ve burdan ovarian kortikal foliküller gelişir. Onuncu haftaya kadar undiferansiyel gonadlar bu haftadan sonra dişi embriyoda ovaryum olarak farklılaşır.

Genital çukıntıya göç eden germ hücreleri başarılı mitotik bölünmeler ile birkaç milyon oogonyayı oluşturur. 4-5. gestasyonel ayda fetal ovarian korteksten primitif foliküller organize olur. 5-6. ayda 6-7 milyon primordial folikül oluşmuştur. Primordial foliküller çevresinde bir epitel tabakası oluşur ve bu yapıya primer oosit denir. Primer oositler mayotik bölünmeye bir kez başladığında mitotik bölünme bir daha gerçekleşmez. Oogonyaların büyük kısmı dejenere olur, kalan kısmı ise mayozun ilk safyasında profazın diploten aşamasında takılır ve ovulasyona kadar bu haliyle stabil kalır. Doğumda 2-4 milyon folikül mevcutken puberteye ulaşıldığında bu sayı 400.000'e düşmüştür. Bir kadının üreme çağı boyunca ortalama 400 folikülde ovulasyon gerçekleşir.

Ovaryumlar 3. ayda gubernakulum vasıtasıyla pelviste ovarian fossaya göç eder. Gubernakulum, ovaryumun kaudal yüzünü uterusu bağlayan peritoneal bağ olup uteroovaryan ve round uterin ligamanı oluşturur(4).

2.2. ANATOMİ

Overler minör pelvis lateralinde sağ ve sol ovaryan fossada anteriorda broad ligamana bitişik uterin tübün arkasında ve altında yerleşmiş bir çift solid organdır. Ovaryan fossa süperiorda ekstenal iliak damarlarla, anteriorda oblitere olmuş umbilikal arterle ve inferiorda üreter ile sınırlanmıştır. Boyutları uzun ekseninde 3 cm, kısa ekseninde ise 1,5 cm kadar olup oval yapıda, pürüzsüz veya tırtıklı yüzeye sahip pembe-grimsi görünümündedir. Retroperitonel bir organ olan overler korteks, medulla ve hilustan oluşmuştur.

Overler mevcut pozisyonunu ve çevresindeki diğer organlarla olan komşuluğunu ligamanlarla korur. Proper ovaryan ligaman (ovaryan ligaman) overi uterusun lateral duvarına, Suspensor ligaman overi pelvisin lateral duvarına bağlar. Uterin tübün fimbrialarının ovaryumla birleştiği yerde ovaryan fimbriya yer alır. Mesovaryumla broad ligamana tutunur.

Abdominal aortadan lomber ikinci vertebra düzeyinde direk dallanan ovaryan arterler overlerin kan ihtiyacını karşılar. Overin venleri panpiniform pleksus şeklinde hilustan çıkar ve sonrasında sağ ve sol ovaryan veni oluşturur. Sağ ovaryan ven direk inferior vena kavaya drene olurken, sol ovaryan ven sol renal vene drene olur. Ovaryan damarlar pelvis giriminde ekstenal iliak arteri çaprazlar ve suspensor ligaman içerisinde yol alarak overin hilusuna ulaşır ve buradan overe girer.

Overin lenfatikleri esas olarak folikülde teka tabakasından başlar. Korpus luteum zengin bir lenfatik ağa sahipken olgun follikülün granuloza tabakası lenfatiklerden yoksundur. Overin lenfatikleri hilusta pleksus yaparak kan damarlarına komşu seyredir. Mezovaryuma 4-8 efferent girer ve burada tuba ve uterusun gelen dallarla subovaryan pleksusu oluşturur. Buradan çıkan dallar böbreğin alt polü hizasında üst paraaortik lenf nodlarına dökülür. Aksesuar lenfatikler ise subovaryan pleksusu atlayarak internal iliak, ekstenal iliak ve interaortik lenf nodlarına ya da iliak ve inguinal lenf nodlarına drene olurlar.

Aortik pleksustan, renal pleksustan, inferior ve superior hipogastrik pleksustan gelen dallarla ovaryan pleksus oluşur ve overin sinir ağını meydana getirir(5).

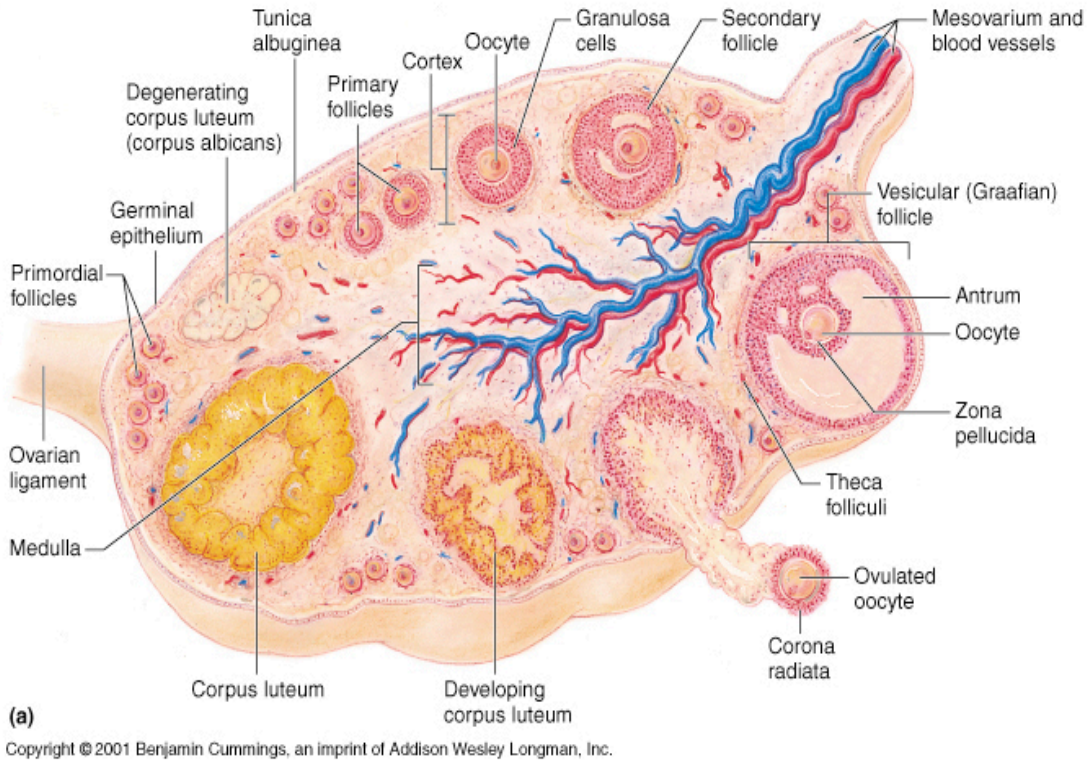
2.3. HİSTOLOJİ

Ovaryum hilus bölgesi hariç dış kısımdan tek katlı kübik epitel tabakası ile çevrilmiştir. Bu epiteller germinatif epitelyum adını alır. Bu epitel gençlerde kübik, yaşlılarda ise yassı şekilde dizilmiş olup kuvvetli bir bazal membran üzerine oturmuştur. Epitelin altında yaklaşık 100 mikron kalınlıkta kollajen fibrillerden oluşan tunika albuginea yer alır. Bu tabaka overe pembemsi gri rengini kazandırır. Overler içte medulla (substantia medullaris), dışta korteks (substantia corticalis) olmak üzere iki bölgeye sahiptir. Medulla kısmı gevşek formda mezenkimal dokudan oluşan kan damarları, sinirleri ve bunları çevreleyen epitel benzeri hücreleri içeren tabaka olup hilus bölgesi haricinde korteks ile çevrelenmiştir. Korteks overin fonksiyonel kısmını oluşturur ve bu nedenle bu bölgeye zona parenkimatoza da denir.

Puberte dönemine başlarken overlerde superfisyal kortekste yaklaşık 400.000 folikül (primordial folikül) bulunur. Primordiyal follüküller, yolk sac endoderminden köken alan ve overe göç eden ve burada oogonia ve oositleri oluşturacak olan germ hücrelerini içerir. Her bir folikül tek kat kuboidal granüloza hücresi ile çevrilidir. Granuloza hücrelerinin kuboid-kolumnar şekil alması ve oositin büyümesi ile follüküler matürasyon başlar. Mitoz ile çoğalan granuloza hücreleri 4-5 tabakalı hal alıp zona pellucidayı oluştururlar. Follükül geliştikçe medullaya doğru ilerler ve stromal hücreler teka interna ve eksterna tabakalarına farklılaşır. Follükül gelişimi esnasında hücreler arası boşluklarda follükül sıvısı toplanmaya başlar ve bu boşluklar birleşerek antrumu oluşturur. Ayrıca Granüloza hücrelerinin etrafında granüloza hücreleri tarafından sentezlenen ve yüzeyinde sperm reseptörleri taşıyan glikoprotein yapıda bir kılıf olan zona pellusida oluşur. Bu kılıf ovumun birden fazla sperm tarafından döllenenmesini önler.

Bu yapıya sekonder follükül adını alır. Daha sonra granuloza tabakası hücreleri follükül duvarında bir alandayoğunlaşır ve oositi de içeren kümülüs ooforus adı verilen bir tepelik oluştururlar. Bu yapıfollükül antrumuna doğru uzanır ve oosit büyümesi sona erer. Ovulasyondan önceki son aşama olan Graaf follükülü ortalama 2,5 cm çaptadır ve overin dış yüzünden görülebilen saydam bir vezikül şeklindedir. Ovulasyon sonrasında granuloza ve teka hücrelerinde luteinizasyon artar ve korpus luteum oluşur. Siklus

sonunda çevre bağ doku regrese olmuş korpus luteumu sarar ve zamanla bu yapı körelir ve korpus albicans adını alır(6,9,12).



Şekil 1: Overin histolojisi ve foliküllerinin gelişim şeması (10)

2.4. OVER TÜMÖRLERİ

2.4.1. EPİDEMİYOLOJİ

Over kanseri; meme, akciğer, kolorektal ve uterus kanserinden sonra kadınlarda en sık görülen beşinci kanserdir. Kadınların %4'ünde görülmekle birlikte genital kanserlerin % 25' ini oluşturur. Tüm dünyada insidansı % 1,7' dir(14). Ölümlere sebep olma açısından Amerika'da akciğer, meme, kolorektal ve pankreastan sonra % 5'lik

oran ile beşinci sırada yer almakta olup tüm dünyada 8. Sıradadır. Beş yıllık rölatif yaşam beklentisi lokalize hastalıkta, bölgesel hastalıkta, uzak metastazda ve tüm evrelerde sırasıyla % 92, % 72, % 27 ve % 44' tür. Teşhis edildiğinde % 15'i lokalize, 18'i bölgesel ve % 61'i distant metastazlı hastalık evresindedir(13). Post-menapozal dönemde daha çok görülmekte, hastaların % 80'i 50 yaşın üzerinde ve teşhis anında hastaların ortalama yaşı 63' tür(15).

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığının 2012'deki verilerine göre kadınlarda ölümlerin % 16,79'u neoplazmlara bağlı gelişmektedir. Kadınlarda en sık görülen kanserler arasında 8. Sırada, jinekolojik kanserler arasında ise ilk sırada yer alan over kanserinin yıllık insidansı %7,5 düzeyindedir(16).

Histolojik alt tiplerinden epitelyal kanserler 50 yaş üstünde, malign germ hücreli tümörler ise daha çok 20 yaş altı kadınlarda görülmektedir(17).

2.4.2. ETYOLOJİ

Devamlı ovulasyon, fazla miktarda gonadotropin hormon salınımı, karsinogenlerin transportasyonu ve östrojen progesteron dengesizliği over kanserine neden olduğu belirtilmekle birlikte kesin olarak bunu destekleyen veriler ortaya konulamamıştır(15). Ancak aile hikâyesi önemli bir etken faktördür. Birinci derece akrabalarda iki veya daha fazla kişinin over ya da meme kanseri tanısı alması hereditör over kanseri açısından risk oluşturmaktadır(18) (Whittemore et al, 2004; Kauff et al, 2008). Bu bireylerde over kanserine yakalanma riski % 7 kadardır(19).

Östrojen progesteron dengesine bağlı olarak reproduktif hikâye, hastalığa yakalanma açısından risk faktörleri arasında yer almaktadır. Nulliparlarda veya infertillerde ovaryan aktivite arttığı için risk artmaktadır. İlk menarş veya menopoz yaşının bir önemi yoktur. Ovulasyonu azaltan durumlar, oral kontraseptif kullanımı, gebelik ve emzirme riski azaltan faktörlerdir(15). En az bir gebelik hastalık riskinde % 0,4 kadar azalma sağlar(22).Beş ve daha fazla yıl oral kontraseptif kullananlarda hastalığa yakalanma riski % 50 azalmaktadır(Riman et al, 2004; Pasalich et al, 2013). Histerektomi % 30-50 kadar over kanserine yakalanma riskini azaltmaktadır(21).

Endometriozis, polikistik over hastalığı, pelvik inflamatuvar hastalıklar over kanseri gelişmesinde risk oluşturmakla birlikte mekanizması açıklanamamıştır(Riman et al, 2004).

Kalıtsal over kanserleri sporadik kanserlere oranla popülasyonda 10 yaş daha erken saptanır. Kalıtsal over kanserlerinin çoğu 17. kromozoma lokalize BRCA1 genine bir kısmı ise 13. kromozoma lokalize BRCA2 genine ait mutasyonlarla ilişkilidir. Bu iki gen hem over hem de meme kanserinde rol almaktadır. Bu mutasyonlar daha çok otozomal dominant aktarıldığı için soyağacı dikkatle çalışılmalıdır(23). BRCA1 geninde mutasyona sahip bireylerde ömür boyu over kanserine yakalanma riski %28-44 arasında iken BRCA2 genindeki mutasyona sekonder risk ise %27 civarındadır (24).

2.4.3. HİSTOPATOLOJİSİ

Over tümörleri epitelyal tümörler, germ hücreli tümörler, seks kord stromal tümörler ve metastatik tümörler olmak üzere dört ana başlıkta incelenebilir (Tablo 1). Over tümörlerinin karakterizasyonu anatomik ve fonksiyonel görüntüleme metodları ile sağlanabilse de bazı tümör çeşitlerinin benzer özelliklere sahip olması nedeni ile bu her zaman mümkün olmamaktadır. Takip veya ameliyat kararını almada ameliyatın ne denli agresif olacağına karar vermede hastalığın çeşidinin ve vücuda yayılım durumunun belirlenmesi gerekmektedir.

Yüzey epiteli tümörleri ve overlerin yüzeyindeki epitel, embriyolojik olarak çöломik (mezotel) epitelden köken alır. Yüzey epiteli tümörleri benign, borderline ve malign olmak üzere üçe ayrılır. Benign tümörler aşırı hücrel proliferasyondan ve invazif davranıştan yoksundurlar. Borderline tümörler aşırı proliferasyona sahip ancak invazif değildirler. Malign tümörler ise hem aşırı proliferasyona hem de invazif özelliğe sahiptirler. Yüzey epiteli tümörleri, tüm over tümörlerinin % 60'ını, malign over tümörlerinin ise yaklaşık % 90'ını oluşturmaktadır(25).

OVER MALİGNANSİLERİ

MALİGN EPİTELYAL TÜMÖRLER	<ul style="list-style-type: none">• SERÖZ• MÜSİNÖZ• ENDOMETRİYOİD• BERRAK• TRANSİSYONEL• İNDİFERANSİYE• DİSGERMİNOM• YOLK SAK TÜMÖR• EMBRİYONAL KARSİNOM• KORYOKASİNOM• İMMATUR TERATOM• POLİEMBRİYOM• MİKS GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER
MALİGN GERM HÜCRELİ OVER TÜMÖRLERİ	<ul style="list-style-type: none">• GRANULOSA HÜCRELİ• SERTOLİ HÜCRELİ• LEYDİNG HÜCRELİ• SERTOLİ-LEYDİNG HÜCRELİ
SEKS KORD STROMAL TÜMÖRLER	

METASTATİK OVER MALİGNANSİLERİ

Tablo 1: Over Malignansileri

2.4.3.1. MALİGN EPİTELYAL OVER TÜMÖRLERİ

A. Seröz Epitelyal Over Kanseri

Tüm over kanserlerinin %50'si seröz tipte olup en sık malign over tümörüdür. Daha çok altıncı dekatta görülür. 50-60 yaşlarında görülür ve yaklaşık % 60 çift

tarafıdır. Tanı anında olguların yaklaşık %80-85'i ileri evrededir. Genellikle gros tümörler olup çapı 15-20 cm'yi bulur. Olguların %80'inde psammoma cisimcikleri mevcut olup iyi prognoza sahiptir⁽²⁶⁻²⁸⁾. Beş yıllık sağ kalım Evre 1, Evre 2, Evre 3 ve Evre 4 hastalıkta sırasıyla % 76, % 56, % 25, % 9'dur⁽²⁵⁾.

B. Müsinöz Epitelyal Over Kanseri

Müsinöz tümörler epitelyal orijinli olup hücreleri endoservikal epitele(endoservikal veya müllerian tip) veya daha sıklıkla intestinal epitele(intestinal tip) benzerler⁽²⁵⁾. Mukus salgılayan hücrelerden oluşur ve over malignansilerinin % 5-10 kadarını oluşturur. Kistik kavite kısmı içerisinde papiller projeksiyonlar içerebilir ve geniş solid, nekrotik ve hemorajik alanlara sahiptir. Daha çok 4-7. dekatta görülmekle birlikte ortalama görülme yaşı 53'tür. Çoğunlukla ünilateral olsa da % 6-20 oranında bilateral de gözlenebilir. Geç ekstrapitoneal rekürrens özellikle akciğerlerde müsinöz tümör için karakteristiktir ^(25,29).

C. Endometriyoid Epitelyal Over Kanseri

Endometriyoid epitelyal over kanseri çoğunlukla solid olup kistik de olabilir. İkinci en sık malign epitelyal over kanserleridir. Over kanserlerinin % 10-25 kadarını oluştururlar. Ortalama görülme yaşı 6. dekat dönemindedir. % 13-28 kadarı bilateral görülebilir. Seröz ve müsinöz kanserlere oranla daha iyi prognoza sahiptir. Histolojik olarak endometrial adenokarsinoma benzer ve % 20-25 primer endometriyal kanserler bu tümöre eşlik edebilir. Böyle bir durumda metastazdan çok bağımsız olarak endometrium kanseri gözlenir^(25,30).

D. Berrak Hücreli Over Kanseri

Berrak, kanca benzeri (peg-like) veya iri başlı çivi (hobnail) benzeri hücrelerden oluşur. Solid veya kistik olabilir ve lümene polipoid uzanan bir veya daha fazla kitleden oluşabilir. Tüm malign over tümörlerinin % 4-5'ini oluşturur. Daha çok 5. dekatta teşhis edilir. Bu kadınların üçte ikisi daha önce çocuğu olmamış ve % 50-70'inde endometriyozis hikayesi mevcuttur. % 15-20 kadarı bilateral görülebilir ve % 60 kadarı teşhis edildiğinde Evre 1 tümördür. Yaşam beklentisi diğer alt türlere

göre daha düşüktür. Gebelikte dietilstilbestrol kullanan kadınların çocuklarında vajen yerleşimli görülebilir (25,30).

E. Transisyonel Hücreli (Brenner) Over Kanseri

Mesanein internal kısmını çevreleyen hücelere benzeyen(transisyonel epitel/uroepitelyum) hücelere sahiptir. % 10 kadarı bilateral gözlenebilir. % 70-100'lük kısmı ileri evrede teşhis edilir. Benign transisyonel hücelere sahip değilse transisyonel hücreli karsinom, sahipse malignant Brenner tümör olarak adlandırılır(25).

F. Mikst Tümörler

Birden fazla histolojik tipi barındırırlar. Seröz epitelyal komponentin bulunması prognoz açısından daha kötüdür.

G. İndiferansiye Over kanserleri

Yüksek nükleer grade ve sitoplasmik diferansiyasyondan yoksun yüksek malign özelliğe sahip hücelerden oluşur. Over kanserlerinin yaklaşık % 5'ini oluşturur. Daha çok 6. dekatta gözlenir. Yaklaşık yarısı bilateral gözlenir. Teşhis edildiğinde hastaların dörtte üçünde hastalık pelvisin dışına uzanmıştır(31-33).

2.4.3.2. MALİGN GERM HÜCRELİ OVER TÜMÖRLERİ

Primordiyal germ hücelereinden köken alan germ hücreli tümörler tüm over tümörlerinin dörtte bir kadarını oluşturur ve % 3-5 kadarı malign epitelyal over tümörleri olup tüm over kanserlerinin % 5 kadarını oluşturur. Çocuk ve adolesanlarda görülen over tümörlerinin yarısından fazlası germ hücreli tümörlerdir ve bunların üçte biri malign germ hücreli over tümörleridir (34).

A. Disgerminom

Primordiyal germ hücelereinde oluşur ve testikular seminoma oldukça benzerlik gösterir. Solid, beyaz veya beyaz-gri görünümündedir. Daha çok unilateral görülmekte ve unilateral olduğunda sıklıkla sağ overde izlenmektedir. % 10-20 kadarı ise bilateral gözlenir. Çoğunlukla ikinci ve üçüncü dekatta gözlenir. Malign germ hücreli tümörlerinin % 35 kadarını, tüm malign over tümörlerinin % 3-5 kadarını oluşturur. Adolesan ve genç erişkinde görülen en sık malign over tümörüdür. Serumda laktik

dehidrogenaz enzim düzeyi tümör markırı olarak kullanılabilir. Geç yayılım gösteren bu tümör radyoterapiye iyi yanıt vermektedir(31).

B. Yolk Sak Tümör (Endodermal Sinüs Tümörleri)

Yolk sac hücrelerinde benzeyen hücelere sahiptirler. Germ hücreli tümörlerin içerisinde en sık ikinci görülendir. Nerdeyse tamamen unilateraldir, bilateral olması hastalığın ileri evre olduğuna işaretir. 30 yaş altında sıklıkla görülür. Tümör hücreleri alfafetoprotein(AFP) üretir ve bu protein tümör markırı olarak kullanılabilir. Diğer germ hücreli tümörlerle birlikte görülebilir(Miks tip). Radyoterapiye resistandır, ancak kombine cerrahi ve kemoterapiye yanıt verir(25).

C. Embriyonel karsinom

Erken embriyolojik gelişimin primif hücrelerine benzer hücelere sahiptirler. En az diferansiyasyon gösteren germ hücreli tümördür. Sıklıkla diğer germ hücreli tümörlerle (yolk sac tümör) kombine olarak gözlenir. Malign germ hücreli tümörlerin % 4'ünü oluşturur. Çoğunlukla unilateraldir. Çocuklarda ve genç erişkinlerde sıklıkla görülür. AFP veya Human Koryonik Gonadotropin üretebilir ve bunlar tümör belirteci olarak kullanılabilir. Çok agresif tümörler olup tanı anında çoğunlukla abdominal kaviteye yayılım göstermişlerdir(25).

D. Koryokarsinom

Plasental hücrelerden köken alan solid ve hemorajik yapıya sahiptir. Büyük bir kısmında gebelik ile ilişki yoktur. Nadiren gözlenir ve diğer germ hücreli tümörlere iştirak edebilir. Çocuklarda ve genç erişkinlerde sıklıkla tespit edilir. Human koryonik gonadotropin salınımı yapar ve bu erken puberte veya anormal uterin kanama gibi kendini gösterir. Nadir görülür ve oldukça malign seyredir. Primer (nongestasyonel) ve sekonder (gestasyonel) koryokarsinom olarak iki sınıfa ayrılır. Primer koryokarsinom gebelikle ilişkisi olmayan, oldukça agresif seyreden ve daha çok lenfatik sistem ile yayılım gösteren alt türdür(25).

E. İmmatür Teratom

Çoğunlukla unilateral, nadiren saptanan ve ilk iki dekatta sıkça tespit edilen over tümörüdür. Malign davranışa sahip olup yavaş büyüme gösterir. Peritoneal kaviteye implant olarak yayılım gösterir ve lenfatik sistem ile metastaz yapar(25).

F. Poliembriyom

Seyri oldukça malign olup nadiren görülür. Genellikle miks germ hücreli tümörlerin komponenti olarak saptanır.

G. Miks germ hücreli tümörler

Over malignitelerinin % 2,6'sını oluşturur. Daha sıklıkla adolesanlarda gözlenir. % 70-80'lik oranla en sık görülen komponent disgerminomdur.

2.4.3.3. SEX KORD-STROMAL MALİGN OVER TÜMÖRLERİ

Primitif seks korddan ve stromadan gelişen overin iki grup hücrelerinden oluşur. Çoğunlukla Evre 1 döneminde yakalanır ve prognozu iyidir. Granulosa hücreli tümörler, sertoli hücreli tümörler, leyding hücreli tümörler, sertoli-leyding hücreli tümörler olmak üzere dört alt türü vardır.

2.4.3.4. METASTATİK OVER MALİGNİTELERİ

Metastatik ovaryan tümörler tüm over malignitelerinin % 10-30 kadarını oluşturmaktadır(35-36).Büyük çoğunluğu gastrointestinal sistemden, memeden ve jinekolojik organlardan köken almaktadır. Gastrointestinal sistemde kolorektal kanserler metastatik over kanserlerinin % 25-50'sini oluşturarak birinci sırada overe metastaz yapan tümörler içerisinde yer almaktadır. Meme kanseri % 8-25'lik kısmı kapsar. Bilateral olması ve genellikle <10 cm olması ile daha çok metastaz düşündürülen lezyonlardır. Krukenberg tümörü, overe gastrointestinal sistemden, en sık kolon ve mideden, GİS kökenli müsinöz/taşlı yüzük hücreli metastazıdır. Bu tümörlerde % 80 düzeyinde bilateral over metastazı gözlenir.

2.5. PROGNOZ

Over karsinomlarının hızlı büyümeleri ve erken semptomların olmayışı nedeniyle hastaların % 75 kadarı ileri evrede teşhis edildiğinden prognozu kötüdür. En

önemli prognostik faktör hastalığın tanı anındaki evresidir. Evrelemede International Federation of Gynecology and Obstetrics(FIGO)'in önerdiği evreleme sistemi kullanılmaktadır(Tablo 2). Beş yıllık sağ kalım beklentisi tüm evreler göz önüne alındığında % 44,2 düzeylerinde; Evre 1 için % 93, Evre 2 için % 70, Evre 3 için, %37, Evre 4 için ise % 25 olarak bulunmuştur⁽³⁷⁾.

Tüm evreler göz önünde bulundurulduğunda borderline grade'e sahip tümörlerde beş yıllık sağ kalım % 86 – 90; invazif kanserlerde ise erken evrede(Evre1 ve Evre 2) ve geç evrede(Evre 3, Evre 4) sırasıyla grade 1 hastalıkta % 87, % 38; grade 2 hastalıkta % 70, % 25; grade 3 hastalıkta % 64, % 19 olarak bulunmuştur⁽³⁸⁾. Grade 1 tümörde solid kısım <%5, grade 2'de%5-50, grade 3'te >%50 kadar olup grade bulgusu solid kistik oranına göre değerlendirilmektedir.

Berrak hücreli ve küçük hücreli tümörler haricinde over malignansisi histolojisinin prognozda bir önemi gözlenmemiştir. Bu tip over kanserlerinde ise prognoz oldukça kötüdür.

Erken ve ileri evre olduğuna bakılmaksızın DNA diploidisi prognozda önem teşkil etmektedir. Diploid tümörlerde prognozun anöploid tümörlere göre daha iyi olduğu gösterilmiştir^(39,40).

İleri hastalığa sahip bireylerin % 34'ünde HER-2/neu onkojeninin overeksprese olduğu gözlenmiş ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. p53 geninde mutasyon ise her evrede gözlenmiş ve prognozla doğrudan ilişkisi saptanılmamıştır^(41,42)

Hastalarda Karnofsky indeksi <70 olanlarda, >70 olanlara oranla daha kısa yaşam beklentisi tespit edilmiş. Hasta yaşı göz önüne alındığında ise tüm evreler dahil edildiğinde beş yıllık sağ kalım beklentisi genç hastalarda, <45 yaş, % 67; yaşlı hastalarda ise, >80 yaş, % 12 olarak bulunmuştur⁽⁴³⁾.

Primer sitoreduktif cerrahi sonrası rezidüel tümör volümü (1-2 cm) önemli prognostik parametrelerdendir. Bu nedenle rezidüel tümör miktarının mümkün olduğunca en aza indirilmesi over cerrahisinde ve tedavisinde ana hedefdir⁽⁴⁴⁾.

I	Tümör overde sınırlı	T1
IA	Tümör bir overde sınırlı, over yüzeyinde veya asitte veya peritoneal yıkamada tümör hücresi yok.	T1a
IB	Tümör her iki overde sınırlı Over yüzeyinde tümör hücresi yok	T1b
IC	Asitte veya peritoneal yıkamada tümör hücresi yok Bir veya her iki overde tümör olup cerrahi operasyon esnasında dökülme, tümör kapsülünde rüptür veya over yüzeyinde tümör hücreleri, asit mayide veya periton yıkamasında malign tümöral hücreler	T1c
II	Tümör pelvik uzanım ile birlikte (pelvik sınırlar altında) tek veya her iki overde sınırlı veya peritoneal kanser (Tp)	T2
IIA	Uterusa-fallop tüpüne uzanım ve/veya implant	T2a
IIB	Diğer pelvik dokulara uzanım	T2b
III	Tümör tek veya her iki overe sınırlı veya peritoneal kansere eşlik eden sitolojik veya histolojik olarak kanıtlanmış pelvis dışı peritoneal yayılım ve/veya retroperitoneal lenf nodu metastazı olması	T3
IIIA	Pelvis dışında mikroskobik peritoneal sıçramanın eşlik ettiği veya etmediği retroperitoneal lenf nodu metastazı	T1,T2,T3aN1
IIIA1	Yalnızca sitolojik veya histolojik olarak kanıtlanmış retroperitoneal lenf nodu metastazı varlığı	
IIIA1(i)	Metastazın boyutu ≤10 mm olduğunda (metastazın boyutu, lenf nodunun boyutu değil)	T3a/T3aN1
IIIA1(ii)	Metastazın boyutu >10 mm olduğunda	
IIIA2	Mikroskobik ekstrapelvik peritoneal yayılım olması, retroperitoneal lenf nodu metastazının eşlik ettiği veya etmediği	T3a/T3aN1
IIIB	Pelvis dışında ≤2 cm boyutlarında makroskopik peritoneal metastaz varlığında, retroperitoneal lenf nodu metastazının eşlik ettiği veya etmediği	T3b/T3bN1
IIIC	Pelvis dışında >2 cm mikroskobik peritoneal metastaz varlığında, retroperitoneal lenf nodu metastazının eşlik ettiği veya etmediği (Not 1)	T3c/T3cN1
IV	Peritoneal metastaz dışındaki uzak metastazların varlığı Evre IVA: Plevral efüzyon, pozitif sitoloji ile birlikte Evre IVB: Karaciğer ve/veya dalak parankim metastazı, Ekstra-abdominal organ metastazı (inguinal lenf nodu ve abdomen dışı lenf nodları da dahil) (Not 2)	Herhangi bir T veya N M1 T3c/T3cN1

Tablo 2: Over kanseri 2014 FİGO evreleme sistemi⁽⁷⁵⁾

Notlar:

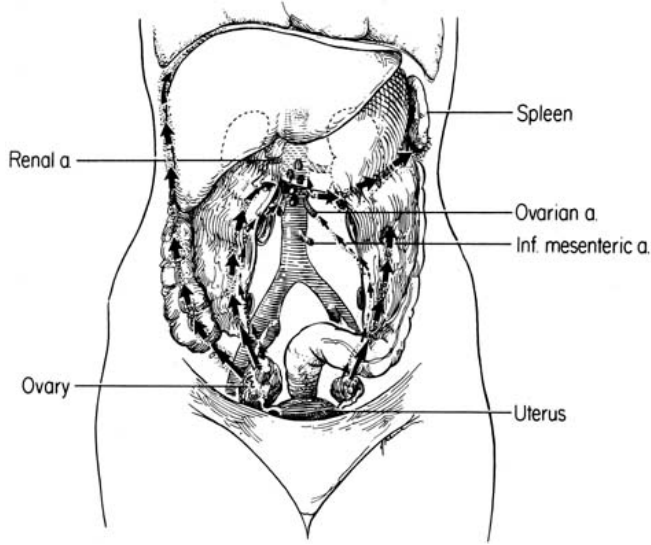
1. Parankim tutulumu olmadan karaciğer ve dalak kapsülü tutulumu varlığı
2. Parankimal metastazlar EvreIVB'dir.

2.6. OVER KANSERİNİN YAYILIM YOLLARI

Metastatik ovaryan kanserde üç çeşit yayılım paterni gözlenir; bunlar, direk invazyon, subperitoneal ve intraperitoneal yayılım.

Direk invazyonda malign hücreler fasyal planlar aracılığıyla direk olarak komşu organlara invaze olur ve en sık tutulan organ sigmoid kolondur.

Subperitoneal yayılımda, kanser hücreleri alttaki peritoneal fasya yoluyla disseminasyon gösterir. Bu yayılımda lenfatik, mezenterik ve hematojen olmak üzere üç farklı drenaj paterni izlenebilir(Şekil 2).



Şekil 2: Over kanseri yayılım paterni.

Lenfatik drenajda üç drenaj paterni mevcuttur; gonadal, broad ligaman ve round ligaman. En sık gözleneni gonadal paternidir ve ilk olarak renal hilus düzeyindeki paraaortik lenf nodlarına yayılım gözlenir. Broad ligaman üzerinden internal iliak lenf nodlarına, spesifik olarak obturator lenf nodlarına ve daha az sıklıkla eksternal iliak lenf nodlarına; round ligaman üzerinden de eksternal iliak lenf nodlarına ve inguinal lenf nodlarına yayılım izlenir. Broad ligaman üzerinden uterus, fallop tüpleri ve kontralateral over tutulumu gözlenebilir.

Mezenterik yayılımda direk invazyondan farklı olarak mezenter üzerinden malign hücrelerin ilerlediği gözlenir.

Hematojen yayılımda; overe veya uterusu ait damarlar aracılığıyla karaciğer, plevra, akciğer, adrenal bezler ve dalağa yayılım izlenir. Beyin ve kemik metastazı nadirdir. Epitelyal karsinomada tanı anında hematojen yayılım pek beklenen bir bulgu değildir, ancak hastalık progresyonunda veya rekürrenste gözlenebilir. Koryokarsinom gibi az sıklıkla görülen alt türlerde hematojen yayılım daha sıktır.

İntraperitoneal yayılımda kanser hücreleri peritoneal kaviteye uzanmıştır. Bu yayılımda iki teori öne sürülmüştür; peritoneal tabakaları direk olarak geçme ve peritoneal tabakalara hematojen yayılım. Mikroskopik hücreler öncelikle solunuma, peristaltizme ve yer çekimine sekonder intraabdominal basınç sayesinde meydana gelen normal peritoneal akım ile yayılım gösterirler. Bu nedenle en sık olarak Douglas poşunda, sağ alt kadranda, sigmoid kolon mezosu superiorunda ve perihepatik reeste gözlenir. Peritoneal sıvı, diafragmatik lenfatik sisteme ve büyük omentuma drene olduğundan, diafragmatik, perikardiyal, anterior mediastinal lenf nodlarına yayılım gözlenebilir. Omentuma yayılım noduler biçimde, birbirine birleşme eğilimde yumuşak doku oluşumu şeklinde gerçekleşir ve bu yapıya “omental kek” denir(45,46).

2.7. OVER KANSERİNDE TANI

Over kitlelerinde tanıda benign nedenler veya fizyolojik varyasyonlar ekarte edilmelidir. Endometriozis, pelvik enflamatuvar hastalık, leiomyomlar vb. jinekolojik nedenler ve kolon orijinli maligniteler, mesane orijinli maligniteler ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Böbreğin pelvik yerleşimli olması over kanserini taklit eden kitle imajı verebilir.

Tanıya giderken hastadan veya yakınlarından ayrıntılı öykü alınması, CA125 gibi biyokimya sonuçlarının değerlendirilmesi ve anatomik ve fonksiyonel görüntüleme metodlarına başvurulması gerekmektedir. Transabdominal ultrasound (TAUS) veya transvajinal ultrasound (TVUS), renkli doppler ultrasound (RDUS), bilgisayarlı tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), 5-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi FDG-PET/BT kullanılan görüntüleme metodlarıdır.

Tüm veriler bir araya getirildiğinde ön tanı konulabilmekte, ancak, kesin tanı için mutlaka laparotomi ile birlikte histopatolojik inceleme yapılmalıdır.

The National Comprehensive Care Network (NCCN) klavuzuna göre tedavi sonrası ilk iki yıl içinde 2-4 aylık periyodlarla, sonraki üç yıllık dönemde 3-6 aylık periyodlarla hasta takibi yapılması gerekmektedir

2.7.1. Öykü ve Fizik Muayene

Onbin hastadan birinde tanı koydursa da tanıya yaklaşımda oldukça değerlidir. Hastada ağrı öyküsü ve ağrının karakteri, pelvik bölgede şişlik öyküsü, vajinal kanama öyküsü, adet düzeni, menapoz hikâyesi, doğum sayısı, sık idrara çıkma öyküsü, karın çevresi ölçüsünün artması sorgulanmalıdır.

2.7.2. Biyokimya (laboratuvar) Sonuçları

CA-125, epitel hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen yüksek moleküler ağırlıklı glikoprotein yapıda bir antijen olup normal erişkinde plevra, periton, perikard ve bronşiyal salgıda gözlenir. Erişkin over dokusunda bulunmazken özellikle epitelyal over kanserlerinin % 80'inde saptanır ve serum seviyesi hastalık progresyonuyla ilişkilidir. Tablo 3'te CA-125 ile ilişkili durumlar verilmiştir. Farklı çalışmalarda CA-125 değeri 30-35 U/mL arası üst değer olarak tespit edilmiştir. CA-125 overin sadece malign epitelyal tümörlerinde değil ayrıca sağlık bireylerin % 1'inde, enflamatuvar hastalıkların %6'sında, jinekoloji dışı malignansilerin %28'inde de yükselbilmektedir. İnisyel evrelemede bu tümör markırında yükselme olmamışsa hastalık takibinde kullanılmamalıdır(48).

CA-125 değerini, pelvik kitlenin değerlendirilmesi, epitelyal over kanserinde sitoredüktif cerrahi sonrası takip, tedavi sonrası rekürrens takibi açısından önemlidir.

Torizuka ve arkadaşlarının çalışmasında CA-125 % 80 doğruluğa, % 100 pozitif prediktif değere sahip, fakat negatif prediktif değeri oldukça düşük (% 50) bulunmuştur.

Garcia-Velloso ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer sonuçlar gözlenmiştir. CA-125 değerinin yükselmesi oldukça anlamlı iken düşük olması aktif hastalık olmadığını göstermemektedir(49).

Benign nedenler		Malign nedenler	
Jinekolojik Nedenler	Diğer nedenler	Jinekolojik nedenler	Diğer nedenler
<ul style="list-style-type: none"> • Akut PID • Benign ovaryan neoplaziler • Adenomyozis • Meigs sendromu • Endometriyozis • Fonksiyonel over kisti • Açıklanamayan infertilite • Menstrüasyon • Ovaryan hiperstimülasyon • Myoma uteri • Gebeliğin ilk 12 haftası 	<ul style="list-style-type: none"> • Akut hepatit • Akut pankreatit • Kronik karaciğer hastalığı • Postoperatif ödem • Sistemik lupus eritematozus • Diyabet • Siroz • Kolit • Renal hastalık • Konjestif kalp • Perikardit • yetmezliği • Divertikülit • Mezotelyoma • Malignite dışı asit • Pnömoni • Poliarteritis nodosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Over kanseri • Endometriyum kanseri 	<ul style="list-style-type: none"> • Akciger, Karaciger, Meme, Kolorektal kanser • Pankreas kanserleri • Plevra ve Periton metastazları

Tablo 3: CA-125 yüksekliğine neden olan durumlar

2.7.3. Görüntüleme Teknikleri

Jinekolojik maligniteli hastaların evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve rekürrensın saptanmasında konvansiyonel görüntüleme yöntemleri(BT, MR, USG) ve metabolik görüntüleme yöntemleri(FDG-PET-BT) kullanılmaktadır.

➤ Ultrason

Hasta toleransının yüksek olması, maliyetinin düşük olması, tanısal etkinliği, kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir olması ve radyasyon içermemesi nedeniyle tercih edilmesi gereken ilk yöntemdir. En önemli dezavantajı ultrasonu yapan radyoloğun tecrübesine ve ekipmana bağlı olarak sübjektif bir yöntem olmasıdır. TVUS, adneksiyel kitlelerin incelenmesinde TAUS'a göre daha fazla ayrıntılı bilgi vermesi ve görüntü kalitesi daha yüksek olması nedeni ile tercih edilmektedir. Ultrasonda gri skala kullanılmaktadır, bunun içerisinde kitlenin boyutları, duvarlarının kalınlığı, ekojenitesi, internal özellikleri sınıflandırılmıştır. Bu skorlama sisteminin Leibman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 83, pozitif prediktif değeri % 37 ve negatif prediktif değeri % 100 olarak bulunmuştur. Hasta yaşı, tümör volümü, duvar kalınlığı, septasyon içermesi, papiller projeksiyona sahip olması, kan akımı durumu, solid içerik gibi özellikler ultrasonda benign-malign ayırımında değerlendirilmektedir.

Ultrasonda değişik skorlama yöntemleri kullanılmakla birlikte en fazla kabul gören Sassone ve arkadaşlarının türettiği skorlama tekniğidir. Burada iç duvar kalınlığının > 3 mm olması, papiller yapılar içermesi, duvar kalınlığının 3 mm'den fazla olması, çoğunlukla solid içeriğe sahip olması, septasyon içermesi ve septa kalınlığının >3 mm olması, miks veya yüksek ekojeniteye sahip olması malignite açısından skorlamada kullanılmaktadır. Laban ve arkadaşları septal kalınlık ve ekojenitenin miks veya yüksek olmasını malignite yönünde değerlendirmişlerdir. Timur-Tritsch ve arkadaşlarına göre kitle içerisinde kan akımının olmaması benign kitleleri düşündürmektedir.

➤ **Bilgisayarlı Tomografi**

Bilgisayarlı Tomografi (BT) adneksiyel kitlelerin değerlendirilmesinde yeterince yumuşak doku ayrımı yapamaması ve iyonize radyasyona sahip olması nedeni ile önerilmemektedir. Yalnızca dermoid kist şüphesinde kitle içerisinde yağ dokusunu, dişleri ve kemik parçalarını ayırabilmesi nedeni ile kullanılmaktadır(50).

Patolojik lenf bezi taramasında ve abdomen-toraks dokularının değerlendirilmesinde BT kullanılarak hastalığın evresinin belirlenmesi sağlanmaktadır(51). Tempani ve arkadaşlarının çalışmasında peritonda yerleşimli küçük metastatik implantların tespitinde BT'nin sensitivitesi % 95 bulunmuştur(52).

➤ **Manyetik Rezonans Görüntüleme**

MR görüntüleme klinik muayene ve ultrasondan sonra belirsiz ve şüpheli vakalarda kost-efektif diğer basamaktır. MR'ın diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlükleri arasında direkt multiplanar inceleme yapabilmesi, yumuşak doku ayrımının yüksek olması, damarların kontrast madde kullanılmaksızın ayırt edilebilmesi ve hamilelerdeki güvenli kullanımı sayılabilir. MR çok güvenilir olması ve ayrıntılı bilgi vermesine rağmen çok pahalı bir yöntem olup hasta toleransı açısından dezavantajlı bir tekniktir. Tüm bu sebeplerden dolayı MR görüntüleme kompleks adneksiyel kitlesi olan seçilmiş hastalarda problem çözmeye yönelik bir modalite olarak tavsiye edilmektedir (53-55).

Hricak ve arkadaşlarının çalışması, Gadolinyumlu MR görüntülemenin adneksiyel kitlelerin % 94 ünü tespit edebildiğini ve malignansi tespitinde % 93 doğruluğa sahip olduğunu göstermektedir. MR bulgularında kistik bir kitlede vejetasyon olması veya solid tümörde nekroz olması malignansi için prediktif olarak kabul edilmiştir ve ayrıca tümörün yayılmış olması ve adenopatiye sahip olması da malignansi açısından dikkatli olmayı gerektirmektedir (55).

Fenchel ve ark'ının çalışmasında asemptomatik adneksiyel kitlelerin değerlendirilmesinde MR'ın duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu sırasıyla %83, %84, %84 olarak bulunmuştur (56).

➤ **FDG-PET/BT**

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET); dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını (viabilite) yansıtan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. PET, pozitron yayarak bozulan bir radyonüklid kullanılarak bozunma sonucu oluşan anihilasyon fotonlarının kaydedilmesi ile radyofarmasötik dokulardaki üç boyutlu dağılımının ortaya konduğu bir görüntüleme yöntemidir. PET/BT, pozitron emisyon prensibi ile dokuların perfüzyonunu, hücrelerdeki biyokimyasal-metabolik olayları (glukoz metabolizması, DNA sentezi vb) ve hücre canlılığını vücuda verilen radyonüklidler aracılığıyla ölçüldüğü ve BT yardımıyla anatomik olarak da görüntülendiği bir tanı yöntemidir.

PET görüntüleme, diğer nükleer tıp modalitelerinde olduğu gibi emisyon tekniğine dayalı olup yapısal detaylardan çok fonksiyonel-metabolik aktivite hakkında bilgi verir. Flor 18 pozitron yayan radyoaktif bir maddedir ($^{18}\text{F} \rightarrow ^{18}\text{O} + e^- + \nu$). F-18 işaretli fluoro -2-deoxy-D-glucose (FDG) onkolojik PET görüntülemesinde günümüzde en sık kullanılan radyofarmasötiktir. FDG-PET/BT, malign dokularda glukoz tüketiminin artış göstermesi prensibi ile yaygın olarak kullanılan malignite görüntüleme ajanıdır. Vücut içerisinde F-18'in pozitron bozunması sonrası yayılan iki adet 511 keV enerjiye sahip birbirinden 180 derece açıyla ayrılan anihilasyon fotonları PET tarama sistemlerindeki detektörler içerisinde yer alan kristaller tarafından soğrulur ve sintilasyon (ışılta) meydana gelir. Bu sintilasyonlar da kristalin arkasında yer alan ve pozisyon belirleme özelliğine sahip olan foton çoğaltıcı tüpler vasıtasıyla çoğaltılıp elektrik sinyallerine dönüştürülerek sistem bilgisayarına kaydedilir. Her bir foton çifti için x, y, z eksen koordinatları belirlenerek kaydedilir. Kaydedilen bu ham verilerden rekonstrüksiyon işlemleri sonucu tomografik PET görüntüleri elde edilir (57,58).

F-18 FDG'nin fiziksel yarılanma ömrü 110 dakika, enerjisi ise 511 keV'dir. Malign hücrelerde FDG tutulumunda artış, artan hipoksi sonucu glikolizin artması ve glukoz taşıyıcı proteinler (özellikle GLUT-1) ile heksokinaz miktarının artmasına bağlıdır. Günümüzde glukoz taşıyıcılarını kodlayan yedi gen bilinmektedir (GLUT 1-7). Fakat malign hücrelerin artmış glukoz alımından daha çok GLUT-1 ve 3' ün aşırı

ekspresyonunun sorumlu olduğu bildirilmiştir(59).FDG glukoz taşıyıcı proteinler aracılığıyla hücre içerisine girdikten sonra heksokinaz enzimi ile fosforile edilerek FDG-6-fosfat'a dönüştürülür. Bu safhada glikoliz safhasının sıradaki enzimi olan Glukoz-6-P izomeraz ile glukoz metabolizmasının aksine FDG-6-Pile reaksiyona giremez. Ayrıca FDG-6-P düşük membran permeabilitesine bağlı olarak hücreden dışarı atılması çok yavaştır ve malign hücrelerde glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesinin düşmesi nedeniyle FDG-6-P defosforile edilerek yıkılamaz, tüm bunların sonucu olarak FDG-6-P hücre içerisinde hapsolür. Biriken FDG-6-P'dan ortama yayılan pozitronların oluşturduğu anihilasyon fotonları aracılığıyla da artan glukoz metabolizması izlenebilir. Glukoz metabolizması kanser hücrelerinde olduğu gibi benign tümörlerde, granülositler ve mononükleer hücrelerin enerji kaynağı olarak glikozu kullanması ve dolayısıyla artmış glikoliz hızı nedeniyle her türlü enflamatuvar ve fizyolojik olayda artabilir(60).FDG tutulumundaki artışın malign veya malignite dışı bir nedene mi bağlı olduğunu belirleyebilmek için dual faz çalışmaları kullanılabilir. Dual faz çalışmalarında standart görüntülemeye ek olarak geç görüntüleme yapılmakta ve bu geç görüntülerde FDG tutulumunun devam edip etmediğine veya artış gösterip göstermediğine bakılmaktadır. Geç görüntülerde FDG tutulumunun devam etmesi veya artış göstermesi lezyonun malign karakterde olduğunu destekleyen bulgulardır (61, 62). Dokularda FDG tutulumu olabilmesi için öncelikle FDG'nin dokuya ulaşması gerekmektedir, bu nedenle de vasküler yolların sağlam olması şarttır; ayrıca, FDG'yi kullanacak yeterli canlı hücre bulunması gerekmektedir. Nekrotik ve fibrotik dokularda tutulum çok azalırken mitotik aktivite ve hipoksi tutulumu artırır.

FDG tutulumu plazma glikoz düzeyinden etkilendiğinden yüksek kan glikoz düzeylerinde tümör dokusundaki FDG tutulumu azalma gösterir ve ayrıca FDG'nin fizyolojik dağılımında değişiklikler ve beklenmeyen tutulumlar gözlenebilir. FDG tutulumunun plazma glikoz düzeyinden etkilenmemesi için en az 4 saat açlık önlemi alınmalı ve kan glikoz düzeyinin mutlaka ölçülüp 150-200 mg/dl'nin altında olduğunun teyit edilmesi gerekmektedir. Kan glikoz düzeyi yüksek olan hastaların serum glikoz düzeyini 150-200 mg/dl'nin altına indirmek için eş zamanlı insülin uygulaması yapılmamalıdır. Çünkü insülin FDG'nin kas hücrelerinde birikimini arttırarak tümör hücrelerindeki FDG tutulumunu azaltır. FDG ile yapılan onkolojik çalışmalarda 10-20 mCi FDG'nin i.v. enjeksiyonundan yaklaşık 60 dakika sonra PET görüntüleme yapılır.

Genel olarak tüm vücut görüntüleme kafa tabanından femur proksimaline kadar olan alandan yapılır ve yeni nesil sistemlerde ortalama 15-30 dakika kadar sürmektedir (61, 62).

FDG'nin vücuttaki fizyolojik dağılımı glikoz ile oldukça benzerlik gösterir. Normal dağılımı bilmek fizyolojik tutulumların patolojik olaylardan ayırımında önemlidir (63, 64). Serebral kortekste yüksek glikoz kullanımı nedeniyle genellikle çok yoğun FDG tutulumu gözlenir. Myokardial FDG aktivitesi kişinin açlık durumuna ve kan glikoz düzeyine göre oldukça belirgin değişiklik göstermekte olup toklukta belirgin, açlık durumunda ise genellikle hafif düzeyde FDG tutulumu izlenir. Açlık durumunda myokarda düşük düzeyde FDG tutulumu izlenmesinin nedeni myokard hücrelerinde enerji üretimi için öncelikle serbest yağ asitlerinin tercih edilmesidir. Bu nedenle mediastinal metastazların yüksek duyarlılıkla saptanabilmesi için myokardiyal aktiviteyi minimuma indirmek amacıyla 12 saat açlık sonrası enjeksiyon ve görüntüleme önerilmektedir. Waldeyer halkasındaki lenfatik doku ile tonsiller, dil kökü ve tükürük bezlerinde düşükten orta düzeye kadar FDG tutulumu izlenebilir. Sagittal ekseninde bu ters hilal şeklinde gözlenebilir. Karaciğerde ve dalakta hafif düzeyde artmış FDG tutulumu izlenirken granülosit stimülasyon faktörleri kullanılarak yapılan tedavilere bağlı olarak dalakta FDG tutulumu diffüz olarak artabilir. Kemik iliğinde genellikle hafif düzeyde homojen aktivite tutulumu izlenir. Kemoterapi sonrası ilk bir ay içerisinde ve granülosit stimülasyon faktörleri ile yapılan tedaviye bağlı olarak artmış kemik iliği aktivitesi gözlenir. Benign kemik lezyonlarında, Paget hastalığında, dejeneratif eklem-disk hastalıklarında, iyileşmekte olan akut kırıklarda artmış FDG tutulumu izlenebilir. İskelet sisteminin radyoterapi yapılan bölgelerinde erken dönemde enflamasyona bağlı olarak artmış, daha sonra ise radyasyon nekrozu nedeni ile azalmış FDG tutulumu izlenebilmektedir. Normalde düşük düzeyde çizgili kas tutulumu izlenirken yoğun egzersiz yapılması durumunda artmış çizgili kas tutulumu izlenir. Düz kaslardaki peristaltizme bağlı olarak gastrointestinal sistemde ve özellikle kolonda fokal, segmental veya diffüz olmak üzere değişik paternlerde tutulumlar gözlenebilir. Yine düz kas aktivitesine bağlı olarak midede, yutulan tükürükteki FDG'ye bağlı olarak ise özefagusta hafif düzeyde tutulum izlenebilir. Çocuklarda timus dokusunda "V" şeklinde izlenen fizyolojik FDG tutulumu, adolesan dönemde bezin involüsyonu ile birlikte gerilemektedir. Kemoterapi sonrası gelişen timus hiperplazisi, olguların

%16'sında izlenen artmış timus tutulumu tedavi sonrası 6. aya kadar devam edebilmektedir. Ciddi aterosklerotik hastalık ve anevrizmalarda, ayrıca daha yoğun olarak tromboflebitte vasküler sistemde FDG tutulumu izlenebilir. Vasküler greftlerde ve kateter portundan yapılan enjeksiyonlarda kateter boyunca FDG tutulumu izlenmesi normal bir bulgu olarak kabul edilmelidir. Erkek gonadal organlarında ve menstrüasyon sırasında uterusda da değişik düzeyde aktivite tutumu saptanabilir. Premenopozal olgular ile hormon replasman tedavisi alanlar veya emziren kadınlarda meme dokusunda değişik düzeyde FDG tutulumu gözlenebilmektedir. FDG'nin fizyolojik renal ekskresyonu nedeni ile böbrek ve mesane aktivitesi belirgin olarak izlenir (65).

Normalde glikozu absorbe eden böbrekler FDG'yi glikoz gibi algılamazlar. Bunun sonucunda FDG proksimal tübüllerde bir miktar reabsorbsiyona uğramasına karşın büyük oranda filtrasyon ile vücuttan atılır. Enjekte edilen FDG'nin %16'sı ilk 1 saat içerisinde, %50'si ise 135 dakika içerisinde üriner ekskresyon ile atılır (65, 66).

PET görüntülerini vizüel olarak ve kantitatif olarak değerlendirmek mümkündür. Kantitatif değerlendirmede en sık kullanılan parametre maksimum standart uptake değeri (SUDmax) olup birim dokudaki radyofarmasötik tutulum yoğunluğunun vücut içerisindeki ortalama FDG yoğunluğuna oranlayan semikantitatif bir ölçüttür. Bu indeks birim alandaki radyoaktivite konsantrasyonunun enjekte edilen doza ve hastanın vücut ağırlığına normalize edilmesi ile hesaplanmakta olup matematiksel olarak aşağıdaki gibi ifade edilir (67).

$$SUD = \frac{\text{Doku aktivitesi (mCi(MBq)/ml)}}{\text{Enjekte edilen aktivite (mCi(MBq)) / Vücut ağırlığı (g)}}$$

Genel olarak F18-FDG PET/BT endikasyonları;

Onkolojik kullanım

- Bilinen bir lezyonun benign-malign ayrımı,
- Primeri bilinmeyen tümör metastazı saptandığında ya da paraneoplastik sendromlu hastada primer odak belirleme,
- Bilinen malignitelerin evrelendirilmesi,
- Bilinen malignitelerin tedavi yönlendirilmesi,

- Tedavi cevabı değerlendirme; tedavi sonrası saptanan anormal bulguların nüks/fibrotik doku/nekroz ayrımının yapılması,
- FDG pozitif ve potansiyel olarak tedavi edilebilir relapsı olan hastalarda yeniden evreleme,
- Tümör belirteçlerinin yükseldiği durumlarda tümör rekürrensının saptanması,
- Biyopsi planlanan hastada en fazla bilgi verecek lokalizasyonun belirlenmesi,
- Radyoterapi planlamada rehberlik amaçlı,

Onkoloji harici endikasyonları

- Onkoloji dışı uygulamalarda enfeksiyon değerlendirilmesi, psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda ve myokard canlılığının değerlendirilmesinde kullanılır (68).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığının 10.04.2014 tarihinde tekrar düzenlenen Sağlık Uygulama Tebliği ve eklerine göre Over kanserinde FDG-PET/BT, yeniden evrelemede (CA-125 düzeyinde yükselme) ve tedaviye yanıt durumunu belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Ancak hastanelerde hastaya özel olarak Onkoloji Uzmanı, KadınDoğum Uzmanı ve Nükleer Tıp Uzmanından oluşan heyet tarafından karar verilmesi ile “endikasyon dışı FDG-PET/BT istem formu” düzenlenerek FDG-PET/BT kullanılabilir. Bu uzmanlardan ikisi onkolog ve kadın doğum uzmanı olabilmekte, üçüncü uzman hekim ise mutlaka nükleer tıp uzmanı olmalıdır.

Fulham MJ ve ark'nın yaptığı 90 hastayı kapsayan tedavi görmüş klinik, tümör belirteç yüksekliği veya anatomik görüntüleme yöntemlerinde nüksten kuşku edilen epitelyal over kanseri tanılı çok merkezli prospektif kohort çalışmasında FDG-PET/BT hastaların % 58,9'unda tedavi tercihinin değiştiği, konvansiyonel yöntemlere göre abdomen dışında daha fazla lezyon tespit etmiş, nodal, peritoneal ve subkapsüler karaciğer metastazlarının tespitinde daha üstün bulunmuş ve hastalığın 12 aylık periyotta progresyonu hakkında öngöründe bulunmuştur(69).Simcock ve ark'ına göre % 58 hastada, Mangili ve ark'ına göre % 44 hastada tedavi protokolü değişikliği göstermiştir(70,71).

Nam ve ark'ının çalışmasında malign-borderline ovaryan tümör ayırımında FDG-PET/CT % 92 doğruluğa sahip iken ultrasondan (%83) ve abdomino-pelvik BT veya pelvik MR'dan (%74,9) daha üstün bulunmuştur (71). Castellucci ve ark'nın çalışmasında ise FDG-PET/BT, TVUS'a göre preoperatif kitle karakterizasyonunda ve BT'ye göre evrelemede daha üstün bulunmuştur(72). Yine Eun Ji Nam ve ark'na göre FDG-PET/BT benign ve borderline/malign ayırımında BT ve MR'a göre daha üstün bulunmuştur(73).

Alessandra Musto ve ark'ının çalışmasında FDG-PET/BT over kanserinin relapsının tespitinde ve buna bağlı olarak tedavi (cerrahi veya kemoradyoterapi) kararının verilmesinde ek bilgi verebilmektedir(74).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. OLGULAR

Ocak 2007-Ocak 2013 tarihleri arasında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD'nda toplam 350 hastanın over malignitesi şüphesi veya tanısı ile FDG-PET/BT görüntülemesi mevcuttu. Bu hastaların bir kısmı dış merkezde takipli olduğundan, bir kısmında herhangi bir tümör belirteç veya anatomik korelasyon uygulaması yapılmadığından ve bir kısmında da hastaya PET/BT görüntülemesi birden çok kez tekrar edildiğinden bu hastalar çalışma dışında bırakıldı. FDG-PET/BT görüntülemesi yapılmış Primer Over Kanseri araştırılması ve evrelemesi amacıyla 41 hasta ve Over kanseri nüks araştırılması amacıyla 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu olgular klinik şikayetlerinin olması, tümör belirteç yüksekliği veya konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinde şüpheli bulguların saptanılması nedeni ile FDG-PET/BT görüntülemesi yapılmış hastalardı. Hastaların tanı anındaki yaşı 15-83 arasında (ortalama yaş: 53,6) değişmekle birlikte, son tedaviden sonra 3 hafta ile 48 ay arasında süre geçmişti. Hastalara ait datalar incelendiğinde 31 hastanın hayatta olmadığı gözlemlendi.

Glukoz düzeyi regüle olmayan hastalar ve ölçülen kan şekeri >160 olanlar, 3 haftadan daha kısa süre önce kemoterapi uygulanmış olgular veya 3 aydan daha kısa süre içerisinde radyoterapi uygulanmış hastalar çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca herhangi bir şüphe olmadan yalnızca kontrol amaçlı çok kısa aralıklarla FDG-PET/BT çekimi yapılan hastalar da çalışmadan dışlandı.

Hastaların yaşı, primer over kanseri tipi, tümör grade'i, evresi, son bir ay içerisinde bakılan CA-125 değeri, PET/BT evresi, SUVmax değeri kayıt altına alındı ve değerlendirilmeye eklendi.

Hastaların PET/BT imajları, CA-125 değerleri, klinik izlemleri, konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik sonuçlar değerlendirilerek doğruluk, özgünlük, pozitif ve negatif prediktif değerleri ve doğrulukları hesaplandı.

Primer maligite araştırılan toplam 41 hastanın 28'inde over lezyonuna yönelik cerrahi ya da biopsi ile benign veya malign tanısı konulmuştu. PET/BT bulguları bu girişimsel işlemler sonrası elde edilen patoloji sonuçları ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

Nüks araştırılan 52 hastada PET/BT imajları 17 hastada histopatolojik olarak değerlendirilirken diğer hastalarda klinik takip, CA-125 düzeyleri ve konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

3.2. GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ

PET/BT görüntülemesi 6 kesitli BT ile entegre yüksek rezolüsyonlu PET tarayıcı (Siemens Biograph LSO HI-REZ PET/BT Illionis, ABD) ile yapıldı. Asgari 4 saat açlıkta, kan glukoz seviyesi 160 mg/dl'nin altında olan hastalara IV yoldan 444–629 MBq (12-17 mCi) F-18 FDG enjeksiyonu yapıldı. FDG enjeksiyonu sonrası radyofarmasötüğün biyodağılımının tamamlanması amacıyla 1-1,5 saat süreyle sakin bir odada istirahat eden hastalar mesane boşaltıldıktan sonra PET/BT tarayıcı yatağına yatırıldı. Önce topogram, ardından verteks-uyuk proksimalini içeren bölgenin i.v.kontrastsız düşük doz BT ve en son olarak da aynı bölgenin PET görüntüleri alındı. PET görüntüleri genellikle 7–9 yatak pozisyonunda ve 3 dk/yatak modunda alındı.

PET görüntüleri iterative yapılandırma ile yeniden düzenlendi ve atenüasyon düzeltilmesi yapıldı. Sagittal, koronal ve aksiyel kesitler elde edildi. Görüntüler PET, BT ve füzyon PET/BT görüntüleri olarak eş zamanlı incelendi. İncelemenin ana kriterigörsel değerlendirmede backgrounda göre artmış fokal FDG tutulumunun saptanmasıydı. PET görüntülerinde saptanan her fokal FDG tutulumunun BT kesitlerinde karşılığı arandı. BT kesitlerinde tükrük bezi, kas, yağ dokusu ve reaktif görünümlü lenfoid dokuya karşılık gelen fokal FDG tutulumları fizyolojik tutulumlar olarak kabul edildi. BT karşılığında asit, anormal yumuşak doku kitlesi veya lenf nodu saptanan fokal FDG tutulumları ise rekürrens veya metastaz açısından anlamlı kabul edildi. BT karşılığında enfeksiyon/enflamasyon bulguları bulunan, hafif dereceli FDG tutulumları ise rekürrens/metastaz olarak kabul edilmedi. PET görüntülerinin değerlendirmesinde görsel incelemenin yanı sıra semikantitatif analiz yöntemi de kullanıldı. Semikantitatif analiz yöntemi olarak görsel incelemede artmış FDG tutulumunun izlendiği ve lezyon olarak düşünülen odağın SUDmax ölçümü kullanıldı. SUVmax ölçümünde FDG pozitif olan lezyonlardan en aktif gözüken kesit üzerinden “region of interest, ROI” alınarak SUVmax değeri hesaplandı.

3.3. PET/BT SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

F-18 FDG PET/BT görüntülemelerden elde edilen bulgular klinik takip, histopatolojik inceleme, CA-125 değeri, USG, BT ve MR gibi diğer görüntüleme yöntemleri ile korele edildi. F-18 FDG PET/BT bulguları şu şekilde sınıflandırıldı:

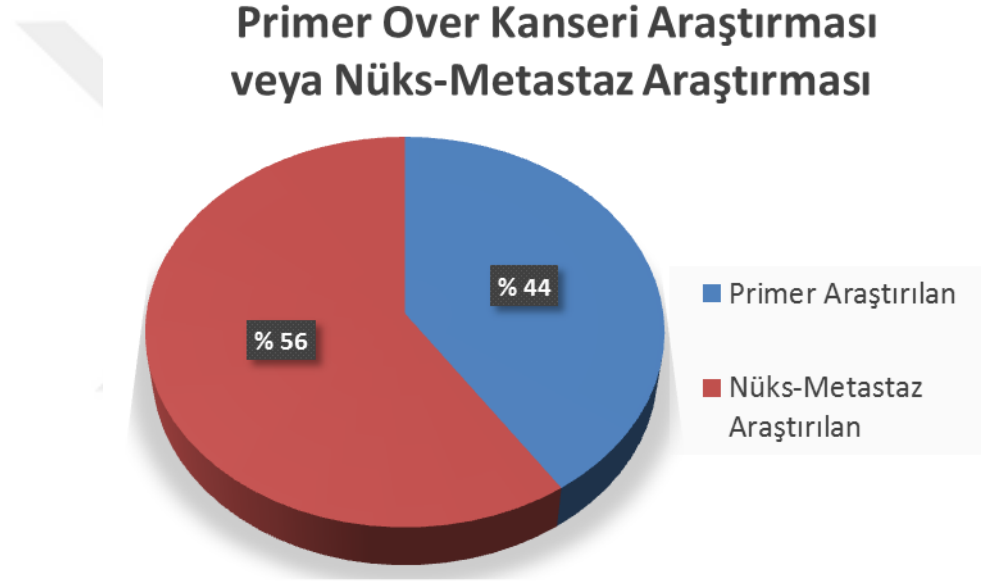
- **Gerçek negatif (GN):**PET/BT’de rekürrens veya metastaz açısından anlamlı FDG akümüasyonu izlenmiyor ve diğer tanı yöntemleri ile bir odak saptanmıyor ise, CA-125 değerleri düşük ise ve klinik takipte nüks belirlenmemiş ise
- **Gerçek pozitif (GP):**Patolojik FDG akümüasyonu cerrahi operasyon veya biyopsi ile histopatolojik sonucu pozitif çıkmış ise veya diğer tanı yöntemleri ile teyit edilmiş ise, CA-125 değerleri artmış ve klinik takipte nüks belirlenmiş ise
- **Yanlış negatif (YN):**PET/BT’de patolojik bir bulgu saptanılmamış ancak cerrahi operasyon veya biyopsi ile histopatolojik sonucu nüks-metastaz çıkmış ise veya diğer tanı yöntemleri ile teyit edilmiş ise, CA-125 değerleri artmış ve klinik takipte nüks belirlenmiş ise
- **Yanlış pozitif (YP):**PET/BT’de rekürrens veya metastaz olarak değerlendirilen lezyonda histolojik incelemede kanserli doku saptanmamış ise veya FDG akümüasyonu başka bir yöntemle doğrulanmıyor ise.

3.4. İSTATİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, Medyan, Oran, Frekans) yanısıra normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher’s Exact test ve Yates Continuity Correction test (Yates düzeltmeli Ki-kare) kullanıldı. Parametreler için kesme değeri belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, pozitif tanı değeri (PTD), negatif tanı değeri (NTD) ve ROC curve analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen toplam 93 hastanın yaşları 15 ile 83 arasında değişmekteydi. Ortama yaş 54,4 bulunmuştur(Tablo 4). Hastaların 41'i over kanseri şüphesiyle PET görüntülemesi yapılan hastalardan oluşmakta, 52'si ise over kanseri tanısı olan ve nüks-metastaz araştırılan hastaydı(Grafik 1). Nüks-metastaz araştırılan hastaların son tedavileri sonrası geçen süre 3 hafta ile 70 ay arasında değişmekteydi(Tablo 4).



Grafik-1:FDG-PET/CT görüntülemesi yapılan hastaların geliş nedenleri dağılımı.

	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
YAŞ	15	83	54.4	13.63
STSGS	3 hafta	70 ay	5 ay	25 ay

Tablo 4:Hastaların yaş dağılımı ve tedavi sonrası geçen süreleri

Çalışmamıza dâhil edilen hastaların tümör histopatolojileri ile Primer Over Kanseri araştırması amacıyla FDG-PET/BT çekilen ve tanı konan hastaların uluslararası jinekoloji ve obstetri federasyonu tarafınca belirlenen FIGO sınıflamasına göre evreleri Tablo 5'te verilmiştir. Primer over kanseri araştırmasıyla FDG-PET/BT çekilen hastaların ikisinde tüberküloz, birinde amiloidoz ve birinde de seröz kistadenom tanıları ameliyat sonrası histopatolojik incelemede konulmuş ve bu hastalarda malignite tespit edilmemiştir. Hastaların FDG-PET/BT bulgularına göre evreleri yine FIGO evrelemesine göre yapılmış ve Tablo 5' belirtilmiştir. Hastaların patoloji rapolarına göre elde edilen FIGO evreleri ile FDG-PET/BT bulgularına göre FIGO tablosu kullanılarak elde edilen evreleri farklılık göstermiştir. Bunun da nedeni ameliyatla ulaşılamayan bölgelerdeki lezyonları PET'in görüntüleyebilmesi ve uzak organ veya lenfatiklerdeki metastazların ameliyat öncesinde bilinmemesidir.

Karakteristikler	Kişi Sayısı	Yüzde(%)
HİSTOLOJİ		
Seröz Papiller Adenokarsinom	65	70
Miks Tipte Epitelial Karsinom	8	9
Berrak Hücreli Karsinom	2	2
Germ Hücreli Tümör	7	7
Müsinöz	3	4
Malign Mikst Müllerian Tümör	2	2
Az Diferansiye Karsinom	2	2
Endometrioid Tip Adenokanser	1	1
FIGO EVRESİ		
I	3	8
II	2	5
III	29	77
IV	3	8
FDG-PET/BT BULGULARINA GÖRE EVRELERİ		
I	2	5
II	0	0
III	15	38
IV	20	57

Tablo-5:Tümörlerin histopatolojik tipleri ve tanı sırasında FIGO sınıflamasına göre evreleri.

Bu çalışmaya katılan hastaların CA-125 tümör belirteç düzeylerine bakıldığında; 21 hastada tümör belirteç düzeyi normal (<35 U/ml), 72 hastada tümör belirteç düzeyinin yüksek olduğu tespit edildi(Tablo 6). Tümör belirteç düzeyi yüksek olan 72 hastanın 4'ünde bir lezyon tespit edilmezken, 3'ünde benign lezyon tespit edilmiş, tümör belirteç düzeyi düşük olan 21 hastanın ise 14'ünde nüks veya metastaz tespit

edilmiştir. Çalışmamızda yer alan hastaların CA-125 değerinin sensitivitesi % 90, spesifitesi % 66 bulunmuştur(Tablo 7).

MARKIR DÜZEYİ	KİŞİ SAYISI	YÜZDESİ(%)
NORMAL	21	22
YÜKSEK	73	78

Tablo 6:Hastaların son 1 ay içerisindeki CA-125 markır düzeyleri.

CA-125	%
Duyarlılık	90
Özgünlük	66
Pozitif Prediktif Değer(PPD)	89
Negatif Prediktif Değer(NPD)	33
Doğruluk	86

Tablo 7: CA-125 değerinin çalışmamızdaki istatistiki verileri.

Çalışmamızda yer alan hastaların 45'inde (%44) biyopsi veya cerrahi operasyon uygulanarak FDG-PET/BT bulguları histopatolojik olarak kesin tanıya kavuşurken, hastaların 56'sında klinik izlem, CA-125 tümör belirteç düzeyi, kontrol PET/BT görüntülemesi ve diğer konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile doğrulama yapılmıştır.

Bu çalışmaya katılan hastaların 85'inde (% 91) primer over kanseri, nüksü veya metastazı saptanırken, 4'ünde (% 4,5) malign bir lezyon saptanmamış 4'ünde (% 4,5) ise benign lezyon tespit edilmiştir (Tablo 8).

HASTALARDA MALİNGN LEZYON VARLIĞI	KİŞİ SAYISI	YÜZDESİ(%)
POZİTİF	85	91
NEGATİF	8	9

Tablo 8:Primer Over kanseri veya nüks-metastazı tespit edilen hastalar.

Histopatolojik veya klinik değerlendirme sonucunda 93 hastanın 86'sında primer over kanseri veya nüks-metastazı tespit edildi. FDG-PET/BT bu 86 hastanın 80'inde lezyon veya lezyonları tespit ederken, 6'sında lezyonları saptayamamıştır. Over malignitesi veya metastazı olmayan 7 hastanın 4'ünde yanlış pozitif olarak lezyon veya lezyonlar rapor edilmiş, 3 hastada doğru negatif olarak lezyon izlenmediği belirtilmiştir.

Genel olarak bakıldığında Primer Over Kanseri veya nüks-metastazının araştırmasında FDG-PET/BT'nin duyarlılığı %93, özgüllüğü %66, pozitif prediktif değeri %96, negatif prediktif değeri % 50 ve doğruluğu %89'dur(Tablo 9). Yalnızca Over malignitesi araştırılan veya evleremesi yapılan hasta grubunda doğruluk % 92 hesaplanırken, özgüllük %25 hesaplandı.

FDG-PET/BT	n-%
Doğru pozitiflik (n)	78
Doğru negatiflik (n)	6
Yanlış pozitiflik (n)	3
Yanlış negatiflik (n)	6
Sensitivite (%)	93
Spesifite (%)	66
PPD (%)	96
NPD (%)	50
Doğruluk (%)	89

Tablo 9: FDG-PET/BT'nin primer over kanseri veya nüks-metastazını araştırmada sonuçların istatistiki analizi

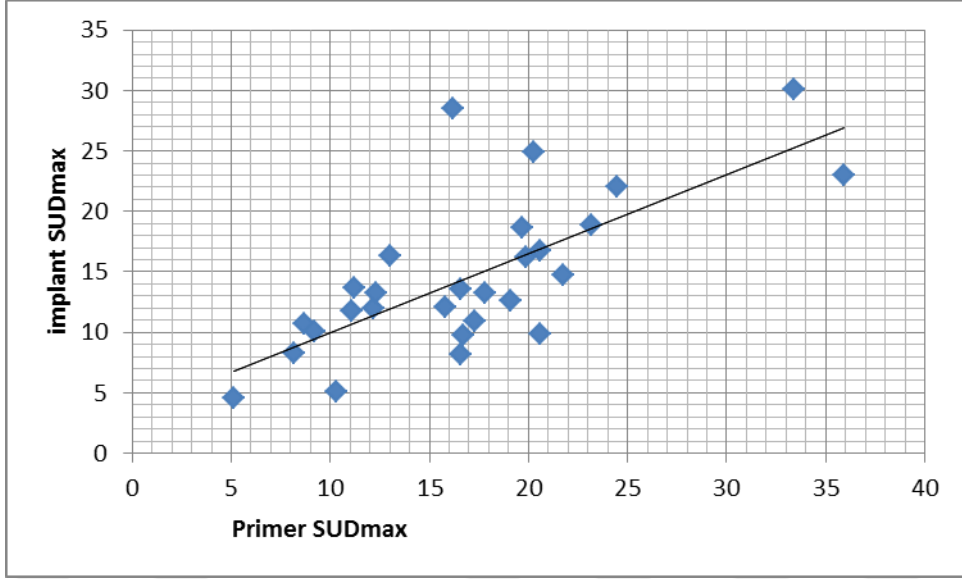
Hastalarda FDG-PET/BT görüntülemesi yapılan ve patolojik tutulumu olan 83 hastada FDG tutulum lokalizasyonlarına bakıldığında 37 hastada Primer Over Kanseri, 46 hastada infradiafragmatik lenf nodu metastazı, 14 hastada supradiafragmatik lenf nodu metastazı, 67 hastada peritoneal implant ve 14 hastada uzak organ metastazı tespit

edilmiştir (Tablo 10). İmplantlar çoğunlukla over komşulukları, kalın bağırsak serozasında ve karaciğer-dalak kapsüler yüzeylerinde yerleşim göstermekteydi.

LEZYON LOKALİZASYONU	KİŞİ SAYISI	YÜZDESİ
Primer Over Kanseri	37	44
İnfradiafragmatik Lenf Nodu	46	54
Supradiafragmatik Lenf Nodu	14	16
Peritoneal implant	67	79
Uzak organ metastazı	14	16

Tablo 10: FDG-PET/BT’de saptanan lezyonların dağılımı

Primer over kanseri tanısı konulan hastaların SUDmax değerleri ortalaması 15,41 olup bu hastaların içerisinde seröz papiller over ca tanısı konulan hastaların SUDmax değerleri ortalaması 15,49’dur. Peritoneal implantların SUDmax değerleri ortalaması 13,8, lenf nodu metastazlarının SUDmax değerleri ortalaması 13,94’tür. Peritoneal asit mayinin SUDmax değeri ortalaması 2,33 bulunmuştur(Tablo 11). Grafik 2’de bahsedildiği üzere primer lezyonda SUDmax değeri arttıkça implantta da SUDmax değerinde artış gözlenmektedir.

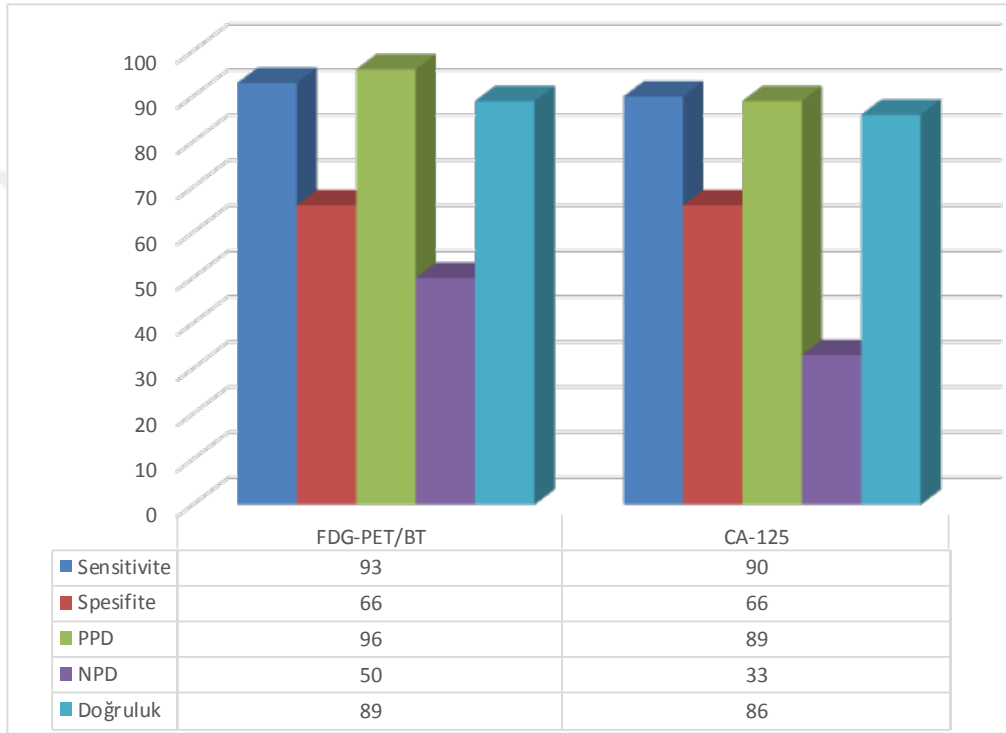


Grafik 2: Primer lezyon ile implant SUDmax değerleri ilişkisi

FDG-PET/BT'DE SAPTANAN LEZYONLAR	SUVmax değerleri ortalaması
Primer Over Kanseri	15,49
Peritoneal implant	13,8
Lenf nodu	13,9
İntraperitoneal asit mayi	2,33

Tablo 11:FDG-PET/BT'de saptanan lezyonların SUVmax değerleri ortalaması.

Tablo 12’de primer over kanseri ve nüks-metastazının tanısında FDG-PET/BT ve CA-125 tümör belirteç düzeyi sonuçları karşılaştırmalı özetlenmiştir. FDG-PET/BT’nin sensitivitesi % 93, spesifitesi % 66, doğruluğu % 89 bulunmuştur. 4 hastada yanlış pozitif, 6 hastada ise yanlış negatiflik saptanmıştır. Yanlış pozitif saptanan 4 hasta cerrahi olarak opere edilmiş ve patolojileri tüberküloz, amiloidoz ve kistadenom gelmiştir. CA-125 değerinin duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu sırasıyla; %90, %66, %86 olarak tespit edilmiştir(Grafik 3).



Grafik 3: Primer Over Kanseri veya Nüks-Metastaz Şüphesi Olan Hastaların İstatistikî Sonuçları.

5. TARTIŞMA

Over kanseri jinekolojik kanserler arasında klinik gelişmelere ve ileri cerrahi tekniklere rağmen en ölümcül olan kanser tipidir. Over kanserinde semptomlar nonspesifiktir ve hastaların büyük çoğunluğu ileri evrede tanı almakta ve beş yıllık sağ kalım oranı % 44,2'dir. Tedavide asıl önemli olan tümör yükünü azaltmak olduğundan öncelikle cerrahi ilk planda düşünülmekte ardından yapılan sistemik kemoterapilerle hastalık kontrol altına alınmaya çalışılmaktadır(1).

Hastaların % 80'i cerrahi ve adjuvan kemoterapiye yanıt vermektedir. Tedavi sonrası hastaların yaklaşık % 50'sinde klinik olarak tam remisyon gözlenmesine rağmen, bu hastaların yarısında second-look laparotomide hastalığın nüksü tespit edilmektedir. Buna ek olarak second-look laparotomide negatif olan olguların %30 ile 50'sinde ise takiplerde nüks gelişmektedir(76). Rekürren hastalık kaçınılmaz olarak fatal olup bu hastalarda 18-24 ay yaşam beklentisi olmaktadır. Erken ve kostefektif olarak rekürrensini teşhisi semptomların palyasyonunda, yaşam beklentisinin uzamasında ve hayat kalitesinde fayda sağlamaktadır(3). Hastalığın tedavi yanıtını veya nüksünü tespit etmede second-look laparotomi kullanılsa da bu yöntemin sağ kalımı artırmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca invazif bir yöntem olmasından dolayı nüks araştırmada ve tedavi yanıtı değerlendirmede invazif olmayan metodlara ihtiyaç duyulmaktadır (77).

Entegre PET/ BT sistemleri ile PET dataları ve BT datalarının birlikte incelenme olanağı doğmuş ve bulgular daha güvenilir hale gelmiştir. PET imajlarında tümörlerin glukozu kullanma derecesine göre lezyonların parlak gözlenmesi ve BT imajlarında da bu lezyonların tam lokalizasyonu tespit edilebilmekte ve hastalığın son durumu hakkında net bilgi sağlayabilmekte ve PET'in yanlış pozitifliklerini azaltmaktadır.

Yeni PET/BT cihazları verteksten uyluk ortasına kadar olan alanı 14-18 dakika arasında tarayabilmekte, bu da bu yöntemin daha fazla kullanılmasını sağlamaktadır. Bizim merkezimizde de artık bu yeni cihazdan mevcut olup rutin olarak kullanılmaktadır.

Over kanserinde yayılım lenfatik ve hematojen yolla olmakta ve peritonda metastaz oluşumu beklenmektedir. Pelvisten kraniyale doğru yükselen sıvıyla parakolik ve subfrenik bölgelerde, abdominal visserada ve organ kapsüllerinde tümör hücrelerinin

implantasyonu olur. İmplantlar çoğunlukla pelvis, sağ hemidiyafram, karaciğer kapsüler yüzeyleri, sağ parakolik alan, bağırsaklar ve omentumda gözlenir (45).

En sık görülen nüks over kanseri bulguları; pelvik kitleler, lenfadenopati, peritoneal karsinomatozis, karaciğer metastazları ve plevropulmoner metastazlar olup, ekstrahepatik abdominal solid organlar, kemik, batın ön duvarı cilt altı/ kas dokusu ve beyin gibi atipik lokalizasyonlarda da nüksler saptanabilmektedir. Literatürde hastaların % 10 ile 25'inde ilk nükslerin pelviste saptandığı, lenf nodlarında nüks olma insidansı ise %26 olarak bildirilmiştir(8). Bizim çalışmamızda nüks araştırılan hastaların 52'si içerisinde 39 hastada peritoneal implant, 27 hastada pelvik, paraaortik lenf nodu, 6 hastada mediastinal, supraklavikular ya da servikal lenf nodu metastazı, 5 hastada uzak metastaz saptandı. İki hastada beyin metastazı, 1 hastada akciğer metastazı, 1 hastada karaciğer ve 1 hastada kemik metastazı tespit edildi.

Over kanserli hastalarda tedavi sonrasında yüksek rekürrens insidansından dolayı izlem şarttır. Hastaların takibi fizik muayene bulguları, CA-125 tümör belirteç düzeyi ve görüntüleme yöntemleri ile yapılır.

Over kanserli olgularda tümör belirteci olarak serum CA-125 kullanılmaktadır. CA-125 düzeylerinin yüksek seyretmesi persistan hastalığı göstermede oldukça duyarlı iken, düşük seyretmesi hastalığın varlığını ekarte ettirmez. Von Georgi ve arkadaşlarının çalışmasında ovaryan kanserleri hastaların % 80'inde CA-125 yüksekliği tespit edilmiştir (78). Chang ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada CA-125 düzeyi yüksek olguların %95- 100'ünde nüks saptanmasına karşın; nüksü olan olguların yaklaşık % 50'sinde CA-125 düzeyi düşük bulunmuştur (79). Yani pozitif değerler hastalığın olduğunu iyi belirler fakat negatif değerler hastalığın olmadığı konusunda duyarsızdır. Berek ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada CA-125 düzeyleri normal olan hastaların % 46'sında second-look cerrahide hastalığın mevcut olduğu saptanmıştır (76). Çalışmalarda tedavi sonrası remisyon döneminde normal CA-125 serum düzeyinde seyrederken, asemptomatik serum CA-125 düzeyindeki artışta PET/ BT' nin yüksek sensitivitesi bildirilmiştir(80, 81). Çalışmamızda primer veya rekürren hastalığı klinik veya histopatolojik olarak kanıtlanmış 84 hastanın 68'inde CA-125 değerinde yükseklik mevcutken, 16 hastada CA-125 değeri 35'in altında izlenmiştir. Malign lezyonu olmayan 9 hastanın 4'ünde overin kistadenomu, tüberküloz, amiloidoz saptandı, ancak CA-125 değerleri yüksek bulundu. 4 hastada ise hiç lezyon yok iken CA-125 değeri

yüksek bulundu. CA-125 değeri düşük olan ve primer veya nüks tümörleri olan 14 hastada FDG-PET/BT lezyonların yerini net olarak göstermiştir.

A. Palomar ve arkadaşlarının 175 hastayı kapsayan retrospektif çalışmasında PET/BT görüntüleri incelendiğinde CA-125 cut-off değerinin 18 U/ml'e çekilebileceği gösterilmiştir(3). PET/BT CA-125 değeri düşüklüğünde(<35) dahi erken dönemde rekürrenleri saptayabilmektedir. Bu sebeple bu tümör belirteci düşüklüğünde dahi PET/BT görüntülemesi kullanılabilir.

Hastaların takibinde ve nüks açısından değerlendirmede genellikle ilk kullanılan görüntüleme yöntemi BT olup literatürde BT'nin nüksleri saptamadaki duyarlılığı %40-93 olarak bildirilmiştir(82, 83). Ancak primer tedavi sonrası, tam klinik cevap alınan hastaların büyük bir kısmında CA-125 düzeylerinde artış olmasına rağmen BT ile hastalık saptanamamaktadır. BT'de rekürren hastalığın tespitinde başlıca şekil, büyüklük ve kontrast tutulum özellikleri gibi morfolojik kriterler önemlidir. Tek başına BT lokal tümör rekürrensi yada pelvik LN metastazı(intestinal yapılara çok yakın olan) yada postoperatif skar dokusundaki hastalığı belirlemede zorlanmaktadır(84). Erken dönemde rekürren hastalığın en sık görülen şekli periton yayılımıdır. Küçük boyutları ve yerleşim yerleri nedeniyle periton implantlarının radyolojik yöntemlerle tanınması sorun olmuştur. Ovaryan rekürren kanserlerin değerlendirilmesinde tek başına BT yeterli bulunmamaktadır. DeRosa ve ark. yaptığı çalışmada BT ile second-look laparotomi sonuçları kıyaslanmış olup BT'nin duyarlılığı %47 özgüllüğü %87 olarak bulunmuştur(85). Bu yüzden BT'de negatif sonuç güvenilir değildir. Makhija ve ark.'nın yaptığı diğer bir çalışmada histopatolojik olarak doğruluğu kanıtlanmış rekürren hastalığı mevcut 8 hastanın 5'inde (% 62) PET/ BT pozitif iken BT negatif bulunmuştur(82). Bizde rekürren hastalığın tespitinde konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile PET/BT görüntülerini kıyasladığımızda benzer sonuçlar elde ettik. Rekürrens hastalık tespit edilen 15 hastanın 11'inde BT rekürren odakları saptayamazken, FDG-PET/BT bu odakları gösterebilmiştir.

PET ile fonksiyonel bilgi sağlanırken BT imajlarının da eklenmesiyle anatomik yapı izlenebilmekte ve bu da yanlış pozitif sonuçların azalmasını sağlamaktadır. Canlı tümör dokusu çevre dokulardan tümör hücrelerindeki artmış glukoz metabolizması sayesinde kolaylıkla ayırt edilebilir. Bu alanlar artmış fokal FDG tutulumu gösterir ki bu da görüntülemenin temelini oluşturur. Tüm vücut fonksiyonel görüntülemesinde

kullanılan PET/BT'ler over kanserlerinin evrelemesinde ve tanısında değerli bilgiler verebilir ve tek başına BT'ye oranla daha fazla lezyonu ortaya çıkarır(74, 86).

Chung ve ark.'nın 77 rekürren over kanseri şüphesi bulunan hastayı kapsayan çalışmalarında PET/ BT'nin duyarlılığı % 93. 3, özgüllüğü % 96. 9, doğruluğu % 94. 8 tespit edilmiştir(87).

Hault Elke ve ark.'nin yaptığı çalışmada 19 hastanın 11'inde rekürrens kanser tespit edilmiş, 8 hastada BT, PET ve PET/BT ile tanı konabilirken, 3 hastada PET ve PET/ BT (+) iken BT (-) bulunmuştur(88).

Rekürren over kanserinde PET/BT hastalığın yönetiminde tedavi tercihlerinde oldukça yüksek oranlarda etkili olmaktadır. PET/BT özellikle cerrahi, radyoterapi gibi alanlara yönelik tedavi belirlemede kullanışlıdır. Yasuhiko E. ve ark. çalışmasında % 58 hastada PET/BT'nin hastaların yönetiminde değişikliğe gidildiğini göstermiştir(11).

Primer over kanserinde uzak organ veya lenf nodu metastazı belirlemede FDG-PET/BT diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlük sağlamaktadır. Cerrahi ile evreleme yapılan hastalarda supradiyafragmatik lenf nodları veya organ metastazları tespit edilememektedir. Supradiyafragmatik lenf nodu olan hastalarda daha fazla asit geliştiği gösterilmiştir. Bu da tümör hücrelerinin peritoneal kaviteden diyafragmayı başlıca kardiyofrenik lenf nodları ve parasternal lenfatiklerle geçtiği bilgisini doğrulamaktadır(12). Ayrıca yine bu hastalarda CA-125 seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Başka çalışmalarda da epitelial over kanserinde PET/BT uzak metastazları tespit ettiği gösterilmiştir. Ayrıca ekstra abdominal hastalığı olan grupta daha agresif bir süreç gözlenmektedir.

Bizim yaptığımız çalışmada FDG-PET/BT' nin doğruluğu %93 saptandı. 6 hastada yanlış negatiflik, 4 hastada yanlış pozitiflik saptandı. PET/BT de yanlış negatif olan vakaların 4'ünde hastalar PET görüntülemesi öncesinde kemoterapi tedavisi almışlar ve bu nedenle tümör boyutları küçülmüştü. İki hastada ise lezyonların boyutları milimetrik olduğundan PET lezyonları göremedi. Dört hastada PET/BT de yanlış pozitif sonuç alındı. Bu hastalar incelendiğinde FDG'in genel yanlış pozitif sebeplerinden olan Tüberküloz, Amiloidoz saptandı. Bir hastada ise Overin Kistadenomu gözlemlendi.

Serebral korteks yoğun glukoz kullanımı nedeniyle çok yoğun FDG uptake'ine sahiptir. Metastatik santral sistemi (SSS) lezyonlarının gri cevher ile benzer düzeyde

aktivite tutulumu göstermesi nedeniyle tespit edilmesi zor olmaktadır. Ancak çalışmamızda yer alan hastalardan ikisinde beyin metastazı tespit edilmiştir. Nükleer Tıp Doktorları tarafından hastaların beyinde şüpheli FDG tutulumları saptanması üzerine hastalardan 10 dakikalık tek yatak olacak şekilde beyin protokolü ile PET imajları alınmış ve lezyonlar beyin parankiminden rahatlıkla ayırt edilebilmiştir. Beyin metastazlarını göstermede uzun süreli tek yatak olacak şekilde yapılan çekimler yardımcı olmaktadır. Ancak bu yöntem hastaya ek on dakika süre gerektirdiğinden rutin yapılmamaktadır. Yalnızca beyin metastazı olduğu bilinen hastalarda veya rutin verteks-uyluk PET çekimi sonrası beyinde şüpheli tutulumu olanlarda bu yöntem uygulanmaktadır. Griffeth ve arkadaşlarının çalışmasında beyin metastazlarının % 68 kadarını FDG-PET/BT tespit edebilmiştir. Bu çalışmada BT ve MR referans çalışma olarak sunulmuştur(89). Eric M. Rohren ve ark.'larının çalışmasında olduğu gibi uzun süreli alınan beyin PET görüntüleri ile beyin metastazları tespit edilebilmektedir(90).

6. SONUÇ

Pozitron Emisyon Tomografisi primer over kanserinin tespitinde ve evrelemede, rekürren over kanserinin tespitinde ve tedavi sonrası takiplerde duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu yüksek olan, metabolik ve anatomik görüntülemenin bir arada yapılmasına olanak sağlayan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. FDG-PET/BT rekürrensten şüphelenilen over kanserli olgularda ve bunların içerisinde CA-125 tümör belirteç düzeyleri yüksek saptanan, konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinde şüpheli bulguları olan hastalar bulunmaktadır. Nüks şüphesi olmayan ancak takipte altı aylık periyodlarda olan hastalarda nükslerin saptanabilirliğini arttırarak ek bilgiler sağlar.

Çalışmamızda özellikle peritoneal yayılım ve paraaortik lenf nodları izlenmekle birlikte hastaların birçoğunda mediastinal lenf nodları olması, bazılarında supraklavikular ve servikal lenf nodları olması ve bir kısmında da uzak organ metastazı tespit edilmesi nedeniyle FDG-PET/CT tüm vücudu tarayarak klinisyene hastalığın son durumu hakkında oldukça doğru bilgi verebilmektedir. Over kanserinde ilk basamak tedavinin cerrahi olması, yani asıl hedefin tümör volümünü azaltmak olmasından dolayı özellikle batın haricindeki metastatik lezyonların göstermekte FDG-PET/BT'nin üstünlüğünü görmekteyiz. PET/BT primer ve rekürren over kanserinin tespitinde diğer konvansiyonel yöntemlere kıyasla daha fazla lezyonu tespit etmekte ve ayrıca BT komponenti ile patolojik tutulum alanlarının tam lokalizasyonu sağlanarak potansiyel cerrahi düşünülen olgulara yol göstermektedir.

Özellikle kemoterapi uygulanmış hastalarda düşük tümör volümü nedeniyle ve milimetrik metastatik odaklar nedeniyle PET'in rezolüsyonu yetersiz kaldığından lezyonlar gözlenemeyebilmektedir. Ayrıca yüksek glukoz tüketimine sahip FDG afinitesi yüksek olan enflamatuvar hadiseler ve benign lezyonlar da malign tümöral prosesler gibi PET/BT'de yoğun parlak izlenebilmektedir. Over kanserinin müsinöz alt tiplerinde de hastalığın erken dönem görüntülenmesinde ve nükslerin saptanmasında FDG PET/BT'nin yanlış negatif sonuçlar verebildiği gösterilmiştir(93). Ayrıca Yuko t. ve arkadaşlarının çalışmasında 11 clear cell subtipli seröz over kanserinin 6'sında(54,5 %) ve 6 müsinöz subtipli seröz over kanserinin 4'ünde (66,7%) pozitif FDG akümüülasyonu gözlenmiştir. Aynı çalışmada seröz over kanserinde SUDmax ortalama

değeri 6,9 bulunurken, clear hücrelide ve müsinöz hücrelide sırasıyla 3,52 ve 3,42 bulunmuştur. Seröz over kanserinde clear hücreliye($p<0,01$) ve müsinöz hücreliye göre($p<0,03$) SUDmax değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(94).



7. ÖZET

Çalışmamızda over kanserinin inisyal evrelemede, over malignitesinden şüphelendiğinde ve nüks-metastazlarının tespitinde F-18 FDG-PET/BT'nin olumlu ve olumsuz yönlerini araştırdık.

Ocak 2007- Ocak 2013 tarihleri arasında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında FDG-PET/BT uygulaması için gönderilen, primer over kanseri ve nüksten şüphelenilen 93 over kanseri öntanıli-tanıli hasta çalışmaya dâhil edildi. Bu olgular Primer Over Kanserini şüphesiyle PET çekilen hastalardan ve primer cerrahi ve bazal kemoterapi almış, takip sırasında klinik bulgularla, serum tümör belirteçleri ve/veya diğer görüntüleme yöntemleriyle nüks düşünülen olgulardı. Hastaların yaşları 15-83 arasındaydı. Tüm PET incelemeleri anabilim dalımızda mevcut 6 kesitli multidedektör BT entegre edilmiş yüksek rezolüsyonlu PET tarayıcıda yapıldı. Rekürren over kanserinin değerlendirilmesinde FDG-PET/BT'nin duyarlılığı %93, özgüllüğü % 66, doğruluğu % 89 iken, CA-125 tümör belirteç düzeyinin rekürren hastalığı tespit etmedeki duyarlılığı % 90, özgüllüğü %66, doğruluğu % 86 bulundu. PET/BT ile 71 hastada lokal rekürrens, 46 hastada abdomino-pelvik lenf nodu metastazı, 7 hastada servikal lenf nodu metastazı, 7 hastada uzak metastaz tespit edildi.

Sonuç olarak bu çalışma ile FDG-PET/BT'in primer over kanserinde özellikle batın dışındaki metastatik odakların gösterilmesiyle inisyal evrelemede ve rekürren over kanseri tanı ve takibinde üstün bir metod olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Over Kanseri, PET/BT, CA-125, SUDmax, F-18 FDG

8. SUMMARY

In our study we investigated the favourable and unfavourable aspects of F-18 FDG-PET/CT for detection of ovarian cancer relapse or metastases.

Between January 2007-January 2013, 93 patients that were referred to I.U Cerrahpaşa Medical Faculty Department of Nuclear Medicine with suspicion of primary ovarian cancer or relapse disease were included in this present study. These cases consisted of patients with suspected primary ovarian cancer and recurrence during follow-up of operated ovarian cancer.

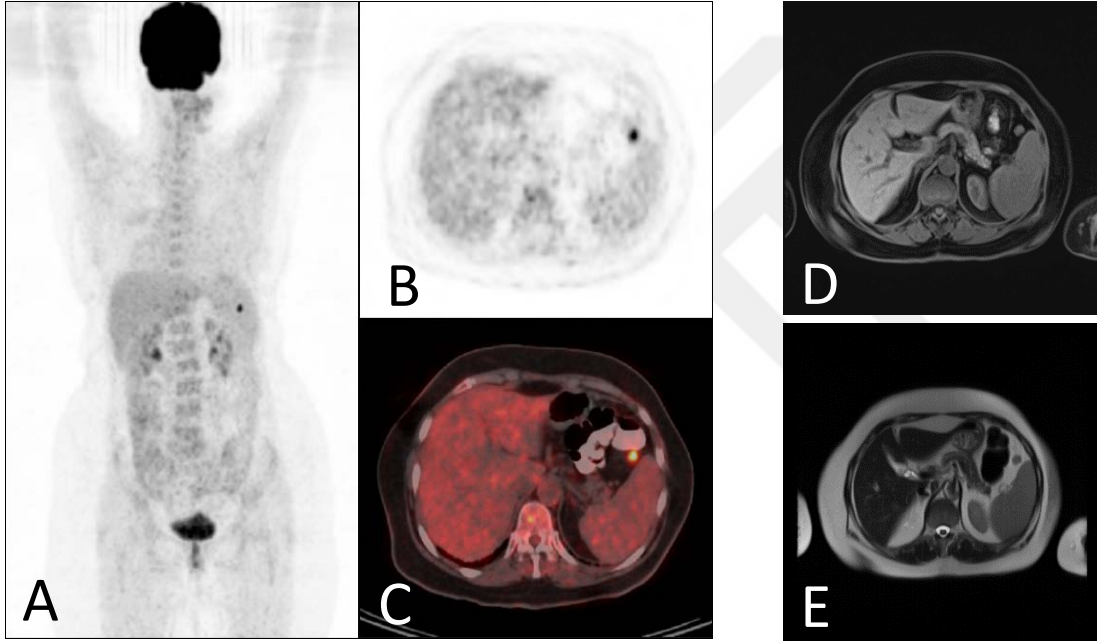
Ages of the patients were between 15-82 years. All PET examinations were performed with a high resolution PET integrated to a 6-Slice Multidetector CT located in our department. In the evaluation of recurrent ovarian cancer FDG-PET/CT had 93% sensitivity, 66% specificity, 89% accuracy, whereas CA-125 marker had 90% sensitivity, 66% specificity and 86% accuracy. By the help of PET/CT in 71 patients local recurrence was detected, in 46 patients abdominopelvic lymph node metastasis were detected, in 7 patients cervical lymph node metastasis were detected and in 7 patients distant metastasis were detected.

As a conclusion it was demonstrated that FDG-PET/CT is an outstanding method in primary ovarian cancer in the initial grading and in the diagnosis and follow up of recurrent ovarian cancer by detecting especially distant metastatic focuses apart from abdomen.

Key Words: Ovarian Cancer, PET/CT, CA-125, SUVmax, F-18 FDG

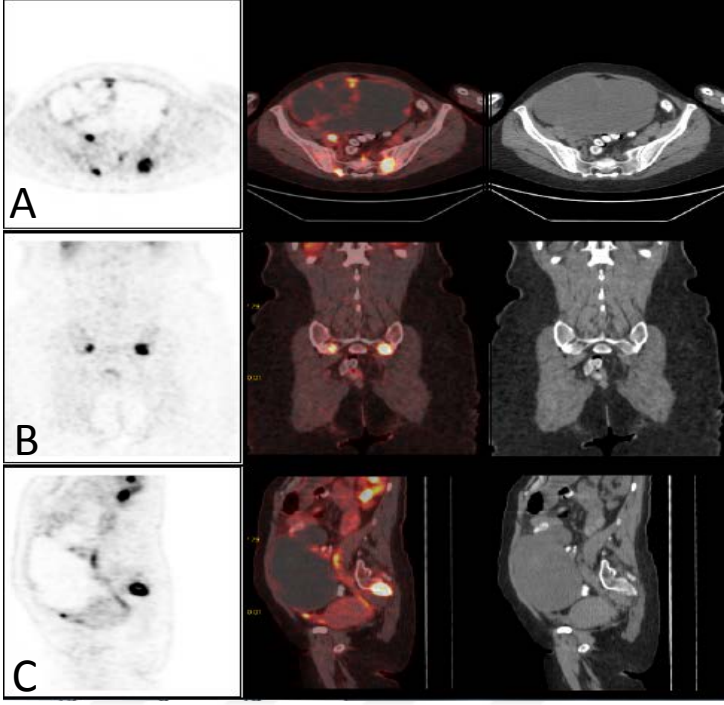
9. OLGULARDAN ÖRNEKLER

Olgu 1: 66 yaş kadın hasta. 2009'da TAH+BSO ameliyatı yapılan hastanın 1 yıl sonra yapılan kontrol FDG-PET/BT çalışmasında Dalak anterior komşulukta 1,5 cm'lik yoğun FDG tutulumu gösteren noduler lezyon metastaz lehine değerlendirilmişti. Ancak çekilen iv kontrastlı MR'da bu lezyon aksesuar dalak lehine yorumlanması üzerine takibe alınan hastada lezyonda büyüme ve yeni lezyonlar çıkması üzerine metastaz kabul edilip tedaviye başlandı. Tedavi sonrası kontrol FDG-PET/BT'de lezyonun kaybolduğu gözlemlendi.



Resim 1:Maximum-intensity-projection (*MIP*) görüntülerinde Dalak lokalizasyonunda fokal yoğun FDG tutulumu izlenmektedir(A). Aksiyal kesitlerde PET imajlarında(B) ve PET/BT füzyon imajlarında(C) yoğun FDG tutulumu gözlenmektedir. Lezyonun aksesuar dalak lehine yorumlanan T1 ve T2 sekans MR görüntüleri(D, E).

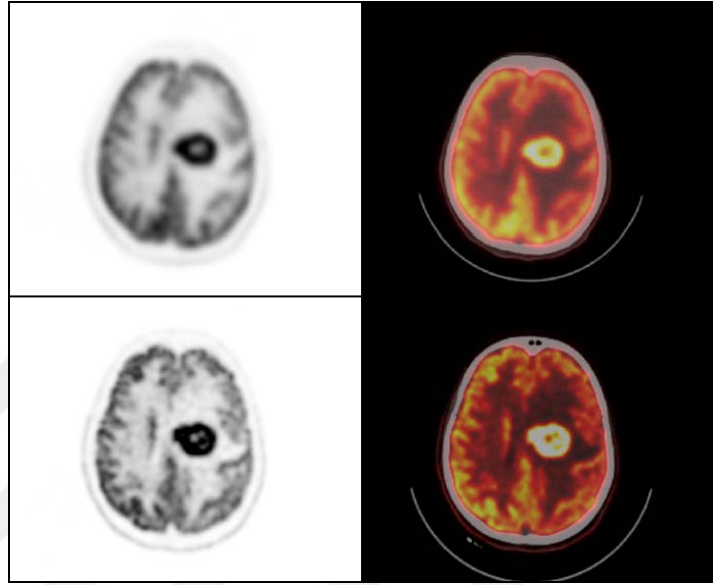
Olgu 2: 50 yaşında kadın hasta. CA-125 seviyesi 230 olan hastada over kanseri araştırması amacıyla FDG-PET/BT istenmişti. Hastanın görüntülemelerinde iskelet metastazı saptandı.



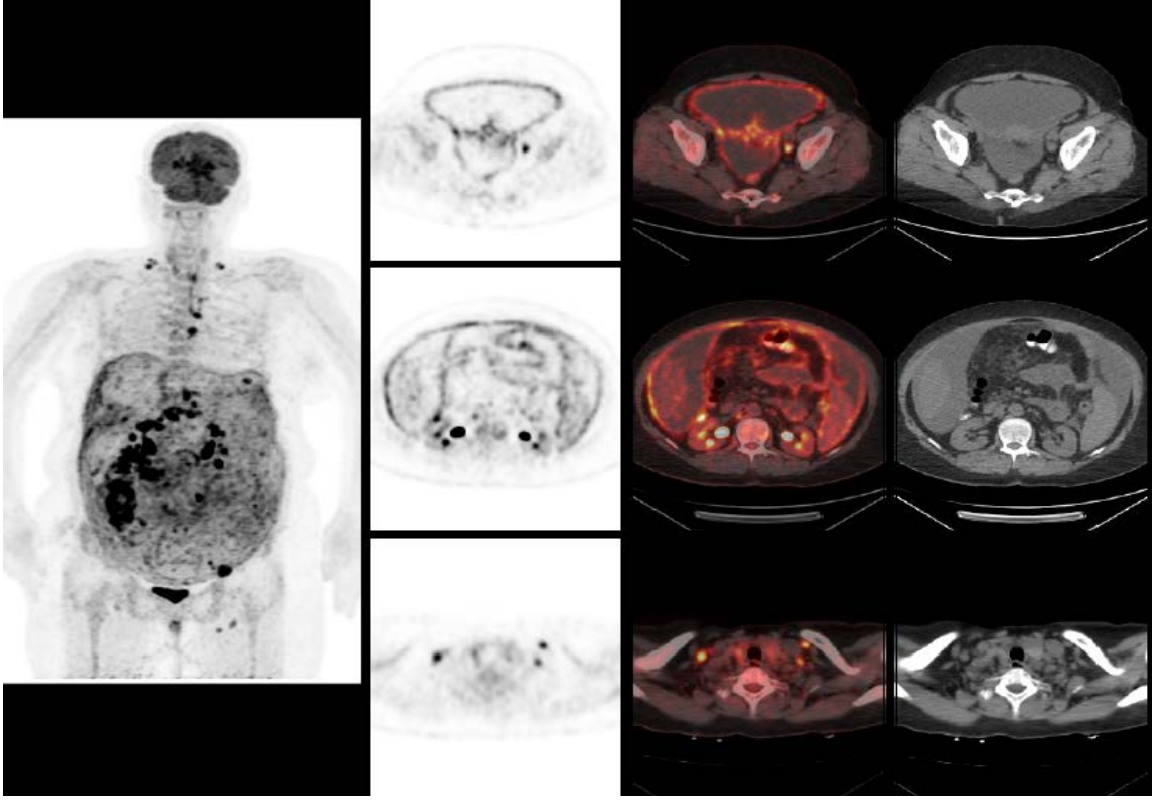
Resim 2: Pelvisi dolduran periferi yoğun FDG tutan kistik karakterde lobule yapıda kitle lezyon ve sakrumda yoğun hipermetabolizma gösteren metastatik lezyonların aksiyel (A), koronal (B) ve sagittal (C) planlarda sırasıyla PET, BT ve PET/BT füzyon görüntüleri.

Olgu 3: 62 yaş kadın hasta. Yeni tanı over kanseri olan olguda inisyel evreleme için çekilen FDG-PET/BT’de kranyal metastaz saptandı. Lezyonun daha net değerlendirilmesi amaçlı 10 dakikalık tek yatak pozisyonunda PET görüntüsü alındı ve lezyon net bir şekilde gözlemlendi.

Resim 3: ilk sıra görüntüler rutin alınan 1. saat PET ve PET/BT füzyon imajları (A). İkinci sıra görüntülerde Lezyonu daha net göstermek ve başka lezyon gözlemlemek amaçlı 10 dakikalık tek yatak alınan PET ve PET/BT füzyon imajları (B).



Olgu 4: 54 yaş kadın hasta. Over kanseri şüphesiyle FDG-PET/BT çekilen hastanın görüntüleri incelendiğinde supraklavikular alanda da metastaz düşündürülen over kanseri yaygın tutulumları saptanmıştı. Ancak opere edilen hastanın patolojisi nekrotizan granülomatoz iltihap olarak geldi.



Resim 4: Aksiyal planda pelvisten batında ve supraklavikular alanlardan kesitler görülmekte. Hastada over kanseri düşünülürken yanlış pozitif olarak değerlendirildiği tespit edildi.

KAYNAKLAR

1. Charlotte S M., G Larry M., Kathleen M D., Chad A H., William P M. Current Approaches and Challenges in Managing and Monitoring Treatment Response in Ovarian Cancer. *J Cancer*. 2014; 5(1): 25–30.
2. Amy Armstrong, Balint Otvos, Sareena Singh, Robert Debernardo. Evaluation of the cost of CA-125 measurement, physical exam, and imaging in the diagnosis of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2013 Dec;131(3):503-7.
3. Azahara P, Cristina N, Paolo C et al. Value of FDG PET/CT in Patients with Treated Ovarian Cancer and Raised CA125 Serum Levels. *Mol Imaging Biol* (2012) 14:123-129
4. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian Cancer: Epidemiology, Biology, and Prognostic Factors. *Semin Surg Oncol*. 2000 Jul-Aug;19(1):3-10.
5. Andrew Healey. Embryology of the Female Reproductive Tract. *Medical Radiology*. 2012
6. Clement PB. Anatomy and Histology of the Ovary. In Kurman R (ed): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 5th ed. New York, Springer-Verlag, 2002, pp 649-650.
7. Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Vol 2, 9th ed. Mosby. Edinburgh, London, New York, Oxford. 2004, pp 1649-1709.
8. Clement PB. Ovary. In Sternberg SS (ed) : *Histology for pathologists*, 1st ed. Lippincott-Raven, New York, 1992, pp765-792.
9. Scully RE. Tumors of the ovary and maldeveloped gonads. *Atlas of tumor pathology*, 2nd series, fasc 16. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1979.
10. 2001. Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc. http://www.apsubiology.org/mwg_internal/de5fs23hu73ds/progress?id=6Unf8nPH10 son erişim tarihi 01.12.2015.

11. Yasuhiko E, Hidemichi W, Masanori K et al. Impact of FDG PET in optimizing patient selection for cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2014) 41:446–451
12. Johanna H, Annika Auranen et al. FDG PET/CT in staging of advanced epithelial ovarian cancer: Frequency of supradiaphragmatic lymph node metastasis challenges the traditional pattern of disease spread. *Gynecologic Oncology* 126 (2012) 64–68
13. Cancer Statistics, 2014 Rebecca Siegel, MPH1; Jiemin Ma, PhD2,*; Zhaohui Zou, MS3; Ahmedin Jemal, DVM, PhD4
14. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15-36.
15. Rooth C. Ovarian cancer: risk factors, treatment and management. *Br J Nurs*. 2013 Sep 12-25;22(17):S23-30.
16. Sağlık istatistikleri yılı. 2012. 30.09.2012
17. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian Cancer: Epidemiology, Biology, and Prognostic Factors. *Semin Surg Oncol*. 2000 Jul-Aug;19(1):3-10.
18. Whittemore AS1, Balise RR, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer*. 2004 Nov 29;91(11):1911-5.
19. Kopuz E, Saip E, Salihoglu Y. Jinekolojik tümörler, *Klinik Onkoloji* 2000;289-290.
20. Pasalich et al, 2013. Tea consumption reduces ovarian cancer risk. *Cancer Epidemiol*. 2013 Feb;37(1):54-9.
21. Green A, Purdie D, Bain C, Siskind V, Russell P, Quinn M, et al. Tubal sterilisation, hysterectomy and decreased risk of ovarian cancer. *Survey of Women's Health Study Group*. *Int J Cancer* 1997;71:948-51
22. Negri E, Franceschi S, Tzonuo A, et al. Pooled analysis of three European case-control studies of epithelial ovarian cancer: Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 1991;49:50-56.

23. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast Cancer Linkage Consortium: breast and ovarian cancer incidence in BRCA 1 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 1995;56:265-271.
24. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. Prevalance and contribution of BRCA 1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: result from three U. S population-based case-control studies of ovarian cancer *Am J Hum Genet* 1997;60:496-504.
25. Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, Coté TR, Wu XC, Correa CN. Pathology and Classification of Ovarian Tumors. *Cancer*. 2003 May 15;97(10 Suppl):2631-42.
26. Tavassoli FA, Devilee P.: Tumours of the ovary and peritoneum. In Tavassoli FA, Devilee P. (eds):WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press. Lyon. 2003, pp 113-197.
27. Partridge EE, Phillips JL, Menck HR: The National Cancer Database report on ovarian cancer treatment in US hospitals. *Cancer(Phila)* 1996; 78:2236-2246.
28. Dorigo O, Baker VV. Premalignant and Malignant Disorders of the Ovaries and Oviducts, In: DeCherney AH, Nathan L (eds). *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*, 9th Ed. Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies,Inc. 2003;49.
29. Seidman J.D., Russell P., Kurman R.J.: Surface Epithelial tumors of the Ovary. In Kurman R (ed): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 5th ed. New York, Springer-Verlag, 2002, pp 791-904.
30. Pettersson F. Annual report of the results of treatment in gynecological cancer. Stockholm: International Federation of Gynecology and Obstetrics, 1991.
31. Kurman R. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. New York: Springer-Verlag, 1994.
32. Scully R, Sobin L. *Histological typing of ovarian tumours*, volume 9. New York: Springer Berlin, 1999.
33. Scully R, Young R, Clement P. *Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology,1998.

34. Talerman A., Path F.R.C.: Germ Cell Tumors of the Ovary. In Kurman R (ed): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th ed. New York, Springer-Verlag, 2002, pp 967-1034.
35. Parker RT, Currie JL. Metastatic tumors of ovary. In: Coppleson M, editor. Gynecologic oncology. 2nd ed. Vol.2. New York: Churchill Livingstone; 1992, pp. 987-99.
36. Young RH, Path FRC, Scully RE. Metastatic tumors of the ovary. In: Kurman RJ, editor. Blaustein's pathology of the female genital tract. 4th ed. New York: Springer-Verlag; 1994, pp. 939-74.
37. Trimble EL, Kosary CA, Cornelison TL, et al: Improved survival for women with ovarian cancer [Abstract]. In Proceedings of the Society for Gynecologic Oncology 1999; Abstract 136.
38. Pecorelli S, Odicino F, Maisonneuve P, et al: Carcinoma of the ovary. Annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. J Epidemiol Biostat 1998;3:75-102.
39. Vergote IB, Kaern J, Abeler VM, et al: Analysis of prognostic factors in stage I epithelial ovarian carcinoma: importance of degree of differentiation and deoxyribonucleic acid ploidy in predicting relapse. Am J Obstet Gynecol 1993;169:40-52.
40. Silvestrini R, Daidone MG, Veneroni S, et al: The clinical predictivity of biomarkers of stage III-IV epithelial ovarian cancer in a prospective randomized treatment protocol. Cancer 1998;82:159-167.
41. Berchuck A, Kamel A, Whitaker R, et al: Overexpression of HER-2/neu is associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer. Cancer Res 1990;50:4087-4091.
42. Rubin SC, Finstad CL, Wong GY, et al: Prognostic significance of HER-2/neu expression in advanced epithelial ovarian cancer: a multivariate analysis. Am J Obstet Gynecol 1993;168(1 Pt 1):162-169.

43. Omura GA, Brady MF, Homesley HD, et al: Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1138–1150.
44. Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma *Gynecol Oncol* 1997;67:208-14.
45. Oliphant M, BerneAS, Meyers MA. Bidirectional spread of disease via the subperitoneal space: the lower abdomen and left pelvis. *Abdom Imaging* 1993;18:117-125.
46. Kathryn Olsen and Michael Oliphant. Spread of Ovarian Cancer. *Contemporary Diagnostic Radiology*:30 September 2008 - Volume 31 - Issue 20 - p 1–5
47. Morgan Jr RJ, Alvarez RD, Armstrong DL, et al. The NCCN ovarian cancer clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2008;6:766–94.
48. Kabawat SE, Bast RC Jr, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Immunopathologic characterisation of a monoclonal antibody that recognizes common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid and clear cell types. *Am J Clin Pathol* 1983;79:98.
49. Gu P, Pan LL, Wu SQ, Sun L, Huang G. CA 125, PET alone, PET–CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2009 Jul;71(1):164-74.
50. Kaori Togashi. Ovarian cancer: the clinical role of US, CT, and MRI.. *Eur Radiol.* 2003 Dec;13 Suppl 4:L87-104.
51. Walsh JW. Computed tomography of gynecologic neoplasms. *Radiol Clin North Am* 1992;30:817-30.
52. Tempany CM, Zou KH, Silverman SG, Brown DL, Kurtz AB, McNeil BJ (2000) Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities— report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 215:761–767
53. Scutt LM, McCarthy SM, Lange R, Bourque A, Schwartz PE (1994) MR evaluation of clinically suspected adnexal masses. *J Comput Assist Tomogr* 18:609–618

54. Schwartz LB, Panageas E, Lange R, Rizzo J, Comite F, McCarthy S (1994) Female pelvis: impact of MR imaging on treatment decisions and net cost analysis. *Radiology* 192:55–60
55. Hricak H, Chen M, Coakley FV, Kinkel K, Yu KK, Sica G, Bacchetti P, Powell CB (2000) Complex adnexal masses: detection and characterization with MR imaging—multivariate analysis. *Radiology* 214:39–46
56. Fenchel S, Grab D, Nuessle K, Kotzerke J, Rieber A, Kreienberg R et al. Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG PET and histopathologic findings. *Radiology* 2002;223:780–88.
57. Fahey FH. PET instrumentation. *Radiol Clin North Am.* 2001;39:919-929.
58. Sönmezoglu K. Pozitron Emisyon Tomografi Bülteni. 2001;1(1):5-8.
59. Yamamoto T, Seino Y, Fukumoto H. Over-expression of facilitative glucose transporter genes in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;170: 223-30.
60. Zhuang H, Alavi A. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging in the detection and monitoring of infection and inflammation. *Semin Nucl Med.* 2002;32:47-59. Review.
61. Ak I, Stokkel MP, Pauwels EK. Positron emission tomography with 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part II. The clinical value in detecting and staging primary tumours. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2000; 126:560-574.
62. Coleman RE. PET in lung cancer. *J Nucl Med.* 1999; 40:814-820.
63. Erasmus JJ, McAdams HP, Jr Patz EF, Goodman PC, Coleman RE. Thoracic FDG PET: State of the art. *Radiographics.* 1988; 18:5-20. 48
64. Sorenson JA. Nuclear medicine tomography: Principles and digital image processing in nuclear medicine. In: Sorenson JA, Phelps ME (eds). *Physics in Nuclear Medicine* (2nd ed). Philadelphia, PA: WB Saunders Co. 1987; 391-423, 452-464.
65. Gallagher BM, Ansari A, Atkins M, Casella V, Christman DR, Fowler JS, et al. Radiopharmaceuticals XXVII. 18F-labeled 2deoxy-2fluoro-D-glucose metabolism in vivo: Tissue distribution and imaging studies in animals. *J Nucl Med.* 1977; 18:990-996.

66. Brink I, Reinhardt MJ, Hoegerle S, Althoefer C, Moser E, Nitzsche EU. Increased metabolic activity in the thymus gland studied with 18F-FDG PET: Age dependency and frequency after chemotherapy. *J Nucl Med*. 2001; 42:591-595.
67. Schöder H, Erdi YE, Chao K, et al. Clinical implications of different image reconstruction parameters for interpretation of whole-body PET studies in cancer patients. *J Nucl Med*. 2004;45:559-66.
68. Şanlı Y, Okudan B. F-18 FDG PET/BT ile Onkolojik Uygulama Kılavuzu.
69. Michael J Fulham, et al. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecologic Oncology (Impact Factor: 3.77)*. 07/2009; 114(3).
70. Mangili G, Picchio M, Sironi S, Vigano R, Rabaiotti E, Bornaghi D, et al. Integrated PET/CT as a first-line re-staging modality in patients with suspected recurrence of ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007 (May);34(5):658–66.
71. Simcock B, Neesham D, Quinn M, Drummond E, Milner A, Hicks RJ. The impact of PET/CT in the management of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006 (Oct);103(1):271–6.
72. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun* 2007;28:589–95.
73. Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: Correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol*. 2010 Mar;116(3):389-94.
74. Musto A, Rampin L, Nanni C, Marzola MC, Fanti S, Rubello D. Present and future of PET and PET/CT in gynaecologic malignancies. *Eur J Radiol*. 2011 Apr;78(1):12-20.
75. Mutch DG, Prat J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol*. 2014 Jun;133(3):401-4
76. Berek JS. Ovarian cancer. *Novaks Gynecology 13th*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins: 2002;1245-1318.

77. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. NIH consensus conference: ovarian cancer screening, treatment and follow up, JAMA 1995;273:491-497.
78. Von Georgi R, Schubert K, Grant P, Munstedt K. Post-therapy surveillance and after-care in ovarian cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 114:228–33.
79. Chang WC, Hung YC, Kao CH, Yen RF, Shen YY, Lin CC. Usefulness of whole body positron emission tomography (PET) with 18F-fluoro-2-deoxyglucose (FDG) to detect recurrent ovarian cancer based on asymptotically elevated serum levels of tumor marker. Neoplasma 2002;49:329-333.
80. Torizuka T, Nobezawa S, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H, et al. Ovarian cancer recurrence: role of whole-body positron emission tomography using 2- [fluorine-18]-fluoro-2- deoxy-D-glucose. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002;29:797–803.
81. Murakami M, Miyamoto T, Iida T, Tsukada H, Watanabe M, Shida M, et al. Whole-body positron emission tomography and tumor marker CA125 for detection of recurrence in epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2006;16 Suppl 1:99–107.
82. Prayer L, Kainz C, Kramer J, et al. CT and MR accuracy in the detection of tumor recurrence in patients treated for ovarian cancer. J. Comput. Assist Tomogr 1993;17:626-632.
83. Bristow RE, Marcela GC, Pannu HK, et al. Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT, Gynecologic Oncology 2003;519-528.
84. Elke A.M, Hauth, Gerald Antoch a, Joerg Stattaus a, Hilmar Kuehl et al. Evaluation of integrated whole-body PET/CT in the detection of recurrent ovarian cancer. European Journal of Radiology 56 (2005) 263–268.
85. DeRosa V, Mangoni di Stefano ML, Brunetti A, et al. Computed tomography and secondlook surgery in ovarian cancer patients. Correlation, actual role and limitations of CT scan. Eur J Gynaecol Oncol 1995;16:123–9.

86. Melissa M. Thrall a, Julie A. DeLoia a, Holly Gallion a, et al. Clinical use of combined positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) in recurrent ovarian cancer. Volume 105, Issue 1, April 2007, Pages 17–22.
87. Chung HH, Kang WJ, Kim WJ et al. Role of [18F] FDG PET/CT in the assessment of suspected recurrent ovarian cancer: correlation with clinical or histological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2007) 34:480–486.
88. Hault Elke A.M, Antoch G, Stattaus J et al. Evaluation of integrated whole-body PET/CT in the detection of recurrent ovarian cancer. *European Journal of Radiology* 56 (2005) 263–268.
89. Griffeth LK, Rich KM, Dehdashti F, et al. Brain metastases from non-central nervous system tumors: evaluation with PET. *Radiology* 1993; 186:37-44. Abstract, Medline.
90. Eric M. Rohren, MD, PhD, James M. Provenzale, MD, Daniel P. Barboriak, MD, R. Edward Coleman, MD. Screening for Cerebral Metastases with FDG PET in Patients Undergoing Whole-Body Staging of Non-Central Nervous System Malignancy. *RSNA Radiology* (2003) 226-1.
91. Hyun H. C, Hyun W. K et al. Prognostic Value of Preoperative Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis in Patients with Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol* (2012) 19:1966–1972.
92. H. A. Vargas, I. A. Burger, D. A. Goldman. Volume-based quantitative FDG PET/CT metrics and their association with optimal debulking and progression-free survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery. *Eur Radiol* (2015) 25:3348–3353
93. Hongju Son, Shahid M. Khan, et al. Role of FDG PET/CT in Staging of Recurrent Ovarian Cancer. *RadioGraphics* 2011; 31:569–583
94. Yuko Tanizaki, Aya Kobayashi. Diagnostic Value of Preoperative SUVmax on FDG-PET/CT for the Detection of Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24: 454Y460