



Over Kanserinde F-18 FDG PET/BT Görüntüleme

F-18 FDG PET/CT Imaging in Ovarian Cancer

Edanur Topal, Yasemin Şanlı

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

Öz

Over kanseri dünyada sık görülen jinekolojik maligniteler arasında olup ileri evrede tanı alması ve düşük sağkalım oranları nedeniyle doğru tanı ve evreleme yapılması önem arz etmektedir. Erken evrede sitoreduktif cerrahiler yapılırken, ileri evrelerde debulking cerrahiler ve platin bazlı kemoterapötikler ana tedavi modalitelerini oluşturur. Over kanserlerinde en sık intraperitoneal yayılım izlenmektedir. Hematolojik ve lenfatik yayılım daha az sıklıkta gözlenir. Güncel kılavuzlarda F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) over kanseri primer tanı, evreleme, prognoz tayini, özellikle implantların tespiti ve yeniden evrelemedeki doğruluğuyla tedavi yönetiminde önemli rol oynamaktadır. Tedavi yanıt değerlendirilmede literatürde F-18 FDG PET/BT'nin sınırlı kullanımı gösterilmiş olup metabolik ve anatomik parametrelerle prognostik ve prediktif katkı sağladığı dikkat çekmektedir. Erken tümör yanıtının tespiti, peritoneal karsinomatozis tanısında ve tedavi alternatiflerini değerlendirmek amacıyla F-18 FDG dışında farklı PET radyofarmasötikleri ile yapılan çalışmalar da mevcuttur. Yaptığımız bu derlemede over kanserlerinde F-18 FDG PET/BT görüntülemenin klinik endikasyonlardaki rolü sunulmuştur.

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

Abstract

Ovarian cancer is one of the common gynecological malignancies in the world, and accurate diagnosis and staging are important because of its advanced stage diagnosis and low survival rates. While cytoreductive surgeries are performed in the early stages, debulking surgeries and platinum-based chemotherapy are the main treatment modalities in the advanced stages. Ovarian cancers spread most frequently by peritoneal spread which can form implants in the abdominal cavity, they also show hematological and lymphatic spread. In recent guidelines, F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) plays an important role in the treatment management of ovarian cancer with its accuracy in primary diagnosis, staging, prognosis, especially in the detection and restaging of implants. The limited use of F-18 FDG PET/CT has been shown in the literature in evaluation of treatment response, and it is noteworthy that it provides prognostic and predictive contribution with metabolic and anatomical parameters. There are also studies with different PET radiopharmaceuticals other than F-18 FDG in order to detect early tumor response, diagnose peritoneal carcinomatosis and evaluate treatment alternatives. In this review, the role of F-18 FDG PET/CT imaging in ovarian cancer clinical indications is presented.

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

Giriş

Over kanseri kadınlarda jinekolojik maligniteler arasında üçüncü sıklıkta izlenmektedir. İleri evrede tanı alınması nedeniyle düşük sağkalım oranları izlenmekte olup, kadınlarda kanser kaynaklı ölümlerin %5'ini oluşturmaktadır (1). Over kanseri her yaşta ve farklı

histolojik alt tiplerde görülebilir. Yirmi yaş altı kadınlarda germ hücreli tümörler daha sık izlenirken, borderline tümörler 30-40 yaş arasında, 50 yaş üzeri kadınlarda ise invaziv epitelyal kanserler daha sık görülmektedir (2).

Erken evre (evre I-II) over kanserlerinde 5 yıllık sağkalım %90 iken, evre III hastalıkta bu oran %65-70'e ve evre IV hastalıkta ise %30'a düşmektedir. Risk faktörleri

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Yasemin Şanlı, İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 414 20 00 **E-posta:** yasemin.sanli@istanbul.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1267-2379

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

arasında; erken menarş, geç menapoz, obezite, östrojen replasman tedavisi almış olmak ve ailede meme ve/veya over kanseri öyküsü bulunması sayılabilir (3). Genellikle sporadik olarak görülmekle birlikte BRCA mutasyonları ve Lynch sendromu ile birliktelik gösterebilir. Tümör histopatolojisinde en sık yüzey epitelyal kaynaklı tümörler (%90) görülmektedir. Bu grupta histopatolojik alt tip olarak yüksek grade'li seröz karsinom olguların %70'ini oluşturmaktadır. Endometrioid karsinom ve berrak hücreli karsinom ikinci sıklıkla görülmekte olup daha az sıklıkla müsinöz karsinom ve düşük grade'li seröz karsinom alt tipleri görülmektedir (2,4).

Over kanserleri çoğunlukla ileri evrede tanı almakta olup debulking cerrahiler, platin bazlı kemoteröpatikler ana tedavi modalitelerini oluşturur. Evrelemenin doğru yapılması ve metastazların etkin tespiti tedavi seçeneğinde belirleyici olmaktadır. Erken evre kanserlerde primer tedavi seçeneği cerrahidir. Erken evre over kanserlerinde (evre I-IIa) bazı histolojik alt tipler dışında (düşük gradeli seröz kanser Ia, grade 1 ve 2 endometrioid kanser Ia ve grade 1 ve 2 müsinöz kanser Ia) rutin adjuvan platin bazlı kemoterapiler önerilmektedir. İleri evre over kanserlerinde önemli prognostik faktörlerden biri debulking cerrahi sonrası rezidüel tümör volümü olup uygun olan hastalara cerrahi yapılması önerilmektedir. Cerrahi yapılamayan evre IIIc ve IV hastalar ise neoadjuvan kemoterapi (NAKT) sonrası sekonder debulking cerrahi ve adjuvan kemoterapi aday olabilmektedir (2,5,6).

Over kanseri tanısında, biyokimyasal parametreler ve görüntüleme yöntemleri birlikte değerlendirilmektedir. Klinikte en sık kullanılan biyokimyasal belirteç serum Ca-125 düzeyi olup erken evre kanserlerin yalnız yarısında artış izlenmektedir. İleri evre hastalarda ise %85 olguda artmış serum Ca-125 düzeyleri saptanmaktadır. Serum Ca-125 düzeyi, over dışı kanserler (pankreas, akciğer, kolon ve meme kanseri vb.), bazı hastalıklar (siroz, over kistleri vb.) ve gebelik gibi durumlarda da artabileceği için güvenilir bir parametre olarak değerlendirilmemektedir (7).

Over kanserlerinde Avrupa Nükleer Tıp Derneği'nin (*European Association of Nuclear Medicine* - EANM) yayınladığı son kılavuzunda önerilen F-18 florodeoksiglikoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntüleme endikasyonları:

- Başlangıç tanı ve evreleme
- Prognoz tayini
- Tedavi planlaması

- Tümör rezektabilitesinin değerlendirilmesi
- İlk debulking cerrahi veya ara debulking cerrahi öncesi değerlendirme
- Kemoterapi öncesi değerlendirme
 - Tedavi yanıt değerlendirme
- Kemoterapi
 - Nüks tespiti
- Sonuca ulaşmayan radyolojik görüntülemeler
 - Artmış tümör belirteçlerine rağmen negatif radyolojik görüntüleme
 - Takip olarak belirtilmiştir (7).

Bunun yanı sıra Türkiye'de over kanserinde önerilen F-18 FDG PET/BT görüntüleme endikasyonlarını tedavi yanıtının değerlendirilmesi, tümör marker yüksekliğine rağmen radyolojik görüntülemelerde nüksün tespit edilememesi oluşturmaktadır.

Over Kanserinde Evreleme

Over kanseri evrelemesinde 2014 yılında revize edilen Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (*The International Federation of Gynaecology and Obstetrics* - FIGO) sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 1). Bu sınıflama esas olarak cerrahiye dayalı olup evrelemede kesitsel görüntülemelerin lokal, lokal ileri ve uzak metastazların tespitinde önemini de göstermektedir.

1. Primer Tanı ve Evreleme

Over kanseri olgularının yaklaşık %66'sı ileri evrelerde (FIGO evre 3 ve 4) tanı almaktadır. Geç tanı alınmasında hem hastalığın müphem semptomlar göstermesi hem de etkili görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmemesi sebep olarak gösterilmiştir (7). Görüntüleme yöntemleri; tanı, evreleme, prognoz tayini, tedaviye yanıt ve nüksün belirlenmesi için cerrahi öncesi ve sonrası takiplerde önemlidir.

Pelvik kitlelerin değerlendirilmesinde transabdominal/transvajinal ultrasonografi (USG) tercih edilen ilk görüntüleme yöntemi olmakla birlikte adneksiyel kitlelerin karakterizasyonunda düşük özgüllük değerleri göstermektedir. Transvajinal USG malign over tümörlerinin tespitinde %91 duyarlılık ve %74 özgüllük değerlerine sahipken, Doppler USG ile birlikte kombinasyonlarında özellikle postmenopozal hastalarda özgüllük değerlerinde artış izlenmektedir (8).

Adneksiyel kitlelerin karakterizasyonu ve peritoneal yayılımı değerlendirmede kesitsel görüntülemeler öne çıkmaktadır. Kontrastlı BT ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme, over kitlelerin değerlendirilmesinin yanı sıra pelvik ve paraaortik lenf nodlarının

Tablo 1. Over kanseri FIGO evrelemesi

EVRE		
I	Overde sınırlı tümör	
	IA	Tümör tek overe sınırlı, kapsül intakt, peritoneal yıkama sıvısında veya asitte tümör hücreleri yok
	IB	Tümör her iki overde, kapsül intakt, peritoneal yıkama sıvısında veya asitte tümör hücreleri yok
	IC	Tümör bir ya da iki overde, malign hücre içeren asit ya da yıkama sıvısı var, kapsül rüptüre
II	Pelvik yayımlı bir ya da iki overi içeren tümör	
	IIA	Uterus ve/veya tubalara yayılım ve/veya implant
	IIB	Diğer pelvik dokulara yayılım
III	Bir ya da iki overi içeren tümör ile birlikte pelvis dışına peritoneal yayılım ve/veya (+) retroperitoneal lenf nodu tutulumu	
	IIIA	
		IIIA1 Pozitif retroperitoneal lenf nodu (sitolojik veya histolojik verifiye)
		IIIA2 Mikroskopik ekstraperitoneal yayılım +/- pozitif retroperitoneal lenf nodu
	IIIB	Peritonda 2 cm'yi aşmayan makroskopik yayılım, +/- pozitif retroperitoneal lenf nodu
	IIIC	Peritonda 2 cm'yi aşan makroskopik yayılım +/- pozitif retroperitoneal lenf
IV	Uzak metastaz	
	IVA	Plevral effüzyonda (+) sitolojinin gösterilmesi
	IVB	Parankimal metastaz ve ekstra abdominal organlara metastaz

değerlendirilmesinde yani lokal ve lokal ileri kanser tespitinde de etkin görüntüleme yöntemleridir. F-18 FDG PET/BT ise uzak metastazların değerlendirilmesinde üstün bir görüntüleme yöntemi olarak öne çıkmaktadır (7).

Üç bin yedi yüz otuz hastanın yer aldığı geniş kapsamlı bir meta-analizde hastalar histopatolojik verifikasyon referans alınarak değerlendirildiğinde, F-18 FDG PET/BT görüntülemenin adneksiyel kitlelerin malignite tanısında %94 duyarlılık ve %86 özgüllük değerlerine sahip olduğu belirtilmiştir. Duyarlılık ve özgüllük oranları bu çalışmada MR görüntülemeyle benzer olup malignite tanısında birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir. Ayrıca bu çalışmada PET/BT görüntülemenin duyarlılık ve özgüllük değerlerinin heterojenite gösterdiği; 60 yaş üstü hastalarda daha yüksek oranlar izlendiği belirtilmiştir (9).

Mimoun ve ark.'nın (10) yaptıkları meta-analizde; peritoneal yayılım ile pelvik ve paraaortik lenf nodlarının değerlendirmesinde PET/BT görüntüleme 138 hastada, %81 duyarlılık ve %96 özgüllük değerlerine sahipken, 106 hastada sadece BT ile yapılan görüntülemenin %47 duyarlılık ve %99 özgüllük gösterdiği ifade edilmiştir. Beş yüz doksan dört hastanın dahil edildiği bir diğer meta-analiz çalışmasında ise PET/BT görüntülemenin metastazları tespit etmede %72 duyarlılık ve %93 özgüllük gösterdiği belirtilmiştir (11). Benzer şekilde Yuan ve ark. (12) 882 hastanın dahil edildiği meta-analizde metastatik

lenf nodlarının tespitinde kontrastlı BT, MR ve F-18 FDG PET/BT görüntülemenin sırasıyla %42 ve %95; %54 ve %88; %73 ve %96 duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip olduğunu, FDG PET/BT görüntülemenin daha yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri gösterdiğini sunmuşlardır.

2. Peritoneal İmplantların Tespiti

Over kanserleri en sık peritoneal sıvı ile yayılmakta olup abdominal kavite içerisinde implantlar şeklinde yayılım göstermektedir. Peritoneal implantlar; nodüler, plak veya yumuşak dokuya infiltrasyon gösteren lezyonlar şeklinde izlenirken (Şekil 1), omental invazyonlar ise infiltratif, nodüler veya omental kek görünümünde izlenebilmektedir (13). İki bin üç yüz iki hastanın dahil edildiği bir meta-analizde peritoneal implantların tespitinde BT görüntülemenin duyarlılığı %68, özgüllüğü %88 iken, MR görüntüleme ve PET/BT görüntülemede duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %91 ve %85; %79 ve %90 olarak belirtilmiştir. Bu çalışma ile MR görüntülemenin PET/BT ile tespit edilemeyen implantlarda yararlı olduğu ifade edilse de yanlış pozitiflik oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (14). Altı yüz yetmiş bir hastanın bulunduğu başka bir meta-analiz çalışmasında peritoneal implantların tespitinde F-18 FDG PET/BT görüntülemenin duyarlılığı %87 ile daha yüksek oranlarda ve özgüllüğü ise %92 olarak bulunmuştur (15).

Hynninen ve ark.'nın (16) yaptıkları 41 hastanın bulunduğu çalışmada subdiafragmatik peritoneal

yüzeyledeki ve bağırsak mezenterindeki implantların tespitinde F-18 FDG PET/BT, BT görüntülemeye üstünlük göstermekle birlikte özellikle ince bağırsak mezenteri ve sağ üst kadrın metastazlarında her iki görüntüleme yönteminde düşük duyarlılık değerleri bulunduğunu belirtmişlerdir (üst kadrın metastazlarında PET/BT ve BT için duyarlılık sırasıyla %65 ve %55). Benzer bir çalışmada (17) sağ üst kadrın metastazlarında F-18 FDG PET/BT görüntüleme ile duyarlılık oranları %71 ile daha düşük olarak tanımlanmıştır. Düşük tümör volümlü diyafragma metastazları ve subkapsüler karaciğer metastazları ile fizyolojik karaciğer aktivitesinin bu alanlarda değerlendirmeyi olumsuz etkilediği belirtilmiştir. Bir başka çalışmada ise PET/BT görüntüleme ile tespit edilen peritoneal implantların kısa aks uzunluğunun ortalama $10,2\pm 4,2$ (4-23 mm) mm olduğu, tespit edilemeyen lezyonların ise kısa aks uzunluğunun ortalama $3,8\pm 1,4$ (2-6 mm) mm olduğu belirtilmiştir (13).

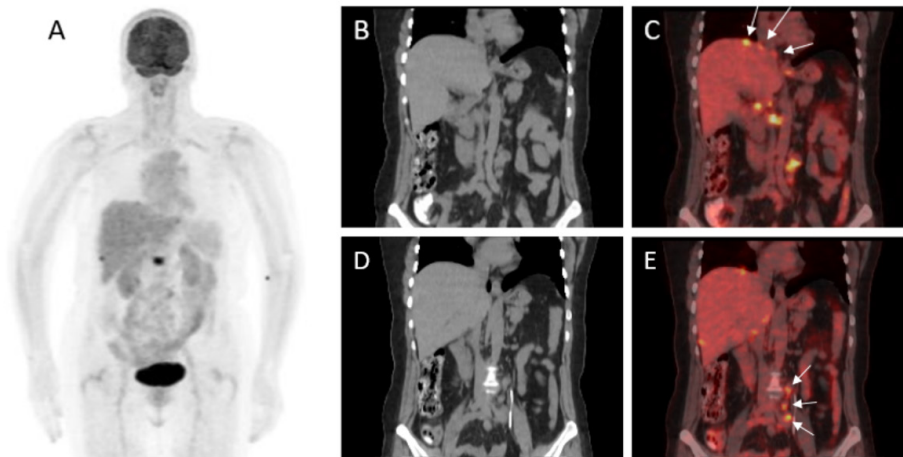
Over Kanserinde Yeniden Evreleme

Over kanserinde tedavi sürecini takip eden 3 yıl için nüks gelişme oranı yaklaşık %70 düzeyindedir. Rekürrens tespit edildiğinde tedavi seçeneklerini ikinci bir debulking cerrahi veya ikinci sıra kemoterapötikler oluşturmaktadır.

Serum Ca-125 düzeyleri rekürrens ve/veya metastatik hastalık için fikir vermekle birlikte tek başına düşük

duyarlılık ve özgüllük göstermektedir. Biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde serum Ca-125 düzeyinin rekürrens veya metastatik hastalık saptamada duyarlılığı %77, özgüllüğü %86 iken serum HE4 düzeyi için %70 duyarlılık ve %93 özgüllük oranları elde edilmiştir (18). F-18 FDG PET/BT görüntülemenin ise rekürrens veya metastatik hastalık saptamada duyarlılığı %90 ve özgüllüğü %86 olarak bulunmuştur. Ca-125, HE4 ve PET/BT üçlü kombinasyonu kullanıldığında ise %100 duyarlılık ve %80 özgüllük değerleri izlenmiştir. Kılavuzlarda benzer şekilde artmış serum Ca-125 değerleri rekürrens saptamada kullanılabilirlikle birlikte normal düzeylerde olmasının rekürrensi ekarte etmediği belirtilmiştir. Özellikle serum Ca-125 yüksekliği olmayan hastalarda F-18 FDG PET/BT görüntülemenin yararlı olabileceği ifade edilmiştir (7).

Palomar Munoz ve ark.'nın (19) sundukları 58 hastanın değerlendirildiği çalışmada 45 hastada cerrahi veya histopatolojik analizlerle verifiye edilmiş rekürrens hastalık saptanmış olup F-18 FDG PET/BT görüntüleme %100 duyarlılık ve özgüllük göstermiştir. Ancak 9 hastada saptanan rekürrens şüpheli lezyonların patoloji sonucu tümör ve enflamatuvar süreçlerin kombinasyonu ile uyumlu olarak değerlendirilmiş olup F-18 FDG PET/BT'nin nüks ile enflamatuvar süreçleri ayırt etmedeki yanlış pozitifliğine dikkat çekilmiştir. Lee ve ark.'nın (20) yaptığı çalışmada ise preoperatif F-18 FDG PET/BT görüntüleme sonrası 135 lezyon çıkarılmış olup 124



Şekil 1. Elli altı yaşında kadın hasta; over yüksek gradeli seröz kistadenokarsinom tanısı ile TAH+BSO öyküsü bulunan ve yeniden evreleme amaçlı yapılan F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde (A. MIP) karaciğer segment 8'de subkapsüler alanda multifokal subsantimetrik hipermetabolik implant ile uyumlu, BT kesitlerinde net seçilemeyen odaklar (B. koronal BT, C. koronal füzyon, beyaz oklar) ve interaortokaval, paraaortokaval ve sol common iliak alanda (D. koronal BT, E. koronal füzyon, beyaz oklar) metastatik hipermetabolik lenf nodları gösterilmektedir

FDG: Florodeoksiglikoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MIP: Maksimum yoğunluk projeksiyonu, TAH+BSO: Total Abdominal Histerektomi + Bilateral Salpingooferektomi

lezyonda rekürrens saptanmış; %91,9 duyarlılık, %81,1 doğruluk oranları elde edilmiştir. F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde yanlış pozitiflik saptanan 21 lezyondan 7'si yabancı cisim granülomu olarak sonuçlanmıştır. Yanlış negatifliğin izlendiği 11 lezyonun 5'i abdominopelvik periton yerleşimli olup bağırsak serozası, paraaortik lenf nodu, diafragma, omentum ve pelvis diğer yerleşim yerleridir. Ayrıca 11 lezyonun 9'unun boyutları 1,5 cm'den küçük olarak ölçülmüştür. Benzer şekilde de De Iaco ve ark.'nın (21) yaptıkları çalışmada F-18 FDG PET/BT'nin yanlış negatiflik gösterdiği lezyonların boyutları değerlendirilmiş, lezyonların %28,9'unun <0,5 cm, %21,1'inin 0,5-5 cm arasında ve %14,1'inin ise 5 cm ve üzerinde olduğu belirtilmiştir. Over kanserinin sıklıkla peritoneal yüzeylere küçük implantlarla yayıldığı göz önüne alındığında PET/BT görüntülemenin 0,5 mm altı lezyonlarda duyarlılığının düşük olması en büyük dezavantajlarından biridir.

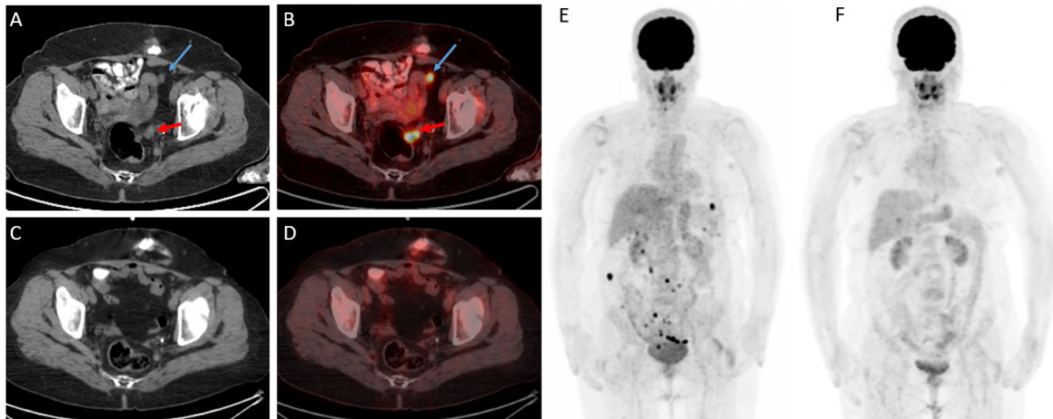
Over Kanserinde Tedaviye Yanıt Değerlendirme

Primer debulking cerrahiye uygun olmayan hastalar NAKT sonrası interval debulking cerrahi adayı olabilmektedirler. Bu yüzden hastanın NAKT'ye vereceği yanıtı değerlendirmek over kanseri hastalarının tedavi yönetimini belirlemek için önem arz etmektedir (Şekil 2) (6). EANM kılavuzunda tedaviye yanıt değerlendirmede F-18 FDG PET/BT görüntüleme önerilmekle birlikte literatürde bu alanda yapılmış çalışmaların kısıtlı olduğu bildirilmiştir (7).

Bu yüzden hastanın NAKT'ye vereceği yanıtı değerlendirmek over kanseri hastalarının tedavi yönetimini belirlemek için önem arz etmektedir (6) (Şekil 2). Kılavuzlarda tedaviye yanıt değerlendirmede F-18 FDG PET/BT görüntüleme önerilmekle birlikte literatürde bu alanda yapılmış çalışmalar kısıtlıdır (7).

Wahl ve ark.'nın (22) yaptıkları çalışmada, kanserin primer platin bazlı kemoterapiye dirençli olup olmadığı hakkında fikir vermesi için ilk kür kemoterapiden sonra ikinci küre geçmeden F-18 FDG PET/BT ile yanıt değerlendirme yapılması önerilmektedir. Avril ve ark. (23) ise yaptıkları çalışmada hastaların lezyonlarında 1. ve 3. kür kemoterapi sonrası standart tutulum değerlerinde (standard uptake value - SUV) sırasıyla %51,1; %76,2 oranında düşüş olduğunu, kemoterapiye metabolik yanıt ile genel sağkalım arasında belirgin anlamlı pozitif korelasyon bulunduğunu tanımlamışlardır. Aynı çalışmada F-18 FDG PET/BT'nin prognostik önemi olduğu belirtilmiştir.

Benzer şekilde 268 hastanın değerlendirildiği bir diğer çalışmada, tedavi sonrası pozitif F-18 FDG PET/BT görüntüleme ile genel sağkalım arasında, hastanın FIGO evresinden bağımsız olarak belirgin negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada tedavi sonrası nüks hastalık tespitinde, F-18 FDG PET/BT görüntülemenin %98,8 oranında duyarlılık gösterdiği, lenf nodu ve/veya uzak metastazı olmayan 24 hastada ise peritoneal implantları tespit ettiği ifade edilmiştir (24). Bir başka çalışmada birinci sıra anti-anjiyojenik



Şekil 2. Altmış bir yaşında kadın hasta; over kanseri yüksek gradeli seröz kistadenokarsinom tanısıyla TAH+BSO öyküsü bulunan hastada yeniden evreleme amacıyla yapılan F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde pelviste en büyüğü pararektal alanda (A. aksiyel BT, B. aksiyel füzyon, kırmızı ve mavi oklar) olmak üzere pelvis ve batında multipl implant ile uyumlu hipermetabolik odaklar (E. MIP) izlenmektedir. Altı kür platin bazlı kemoterapi tedavisi sonrası tedaviye yanıt değerlendirme amacıyla yapılan F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde pelviste (C. aksiyel BT, D. aksiyel füzyon) ve batında izlenen tüm implantların anatomik ve metabolik tam yanıtı ile uyumlu görünüm (F. MIP) izlenmektedir. FDG: Florodeoksiglikoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MIP: Maksimum yoğunluk projeksiyonu, TAH+BSO: Total Abdominal Histerektomi + Bilateral Salpingooferektomi

ilaç veya plasebo grubu ile birlikte 1 kür kemoterapi alan hastaların tedavi yanıtları F-18 FDG PET/BT ile değerlendirilmiştir. F-18 FDG PET/BT görüntülemenin EORTC ve PERCIST kriterleri kullanılarak, erken tümör yanıtı değerlendirme, ikincil cerrahi etkinliğini ön görme ve sağkalım değerlendirmede yararlı olduğu bildirilmiştir (25). Hynninen ve ark. (16) ileri evre over kanseri olan 49 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, ilk sıra tedaviye tam yanıt veren hastaların %34'ünde F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde artmış metabolik aktivite izlendiği belirtilmiş, ancak PET pozitif hastaların, PET negatif hastalardan daha erken progresyon göstermedikleri ifade edilmiştir. Bu çalışmada ilk sıra tedavi sonrası tam yanıt izlenen hastalarda rutin PET/BT görüntüleme önerilmemiştir.

Over Kanserinde Prognoz Tayini ve Prediktif Değeri

Epitelyal over kanserinde GLUT-1 ekspresyonunun değerlendirildiği bir çalışmada, tümör hücrelerinde izlenen GLUT-1 over-ekspresyonunun kanserin agresif gidişatını gösterdiği ve daha kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (26).

Over kanseri evrelemesinde F-18 FDG PET/BT'nin prognostik etkisinin araştırıldığı bir çalışmaya göre, tanı sırasında yüksek metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizisi (TLG) izlenen olguların progresyonsuz interval zamanının daha kısa olduğu gösterilmiştir (27). MTV ve TLG düzeylerinin tanı anında yüksek olması progresyonsuz sağkalımı yaklaşık 2,5 kat azaltırken, genel sağkalımı sırasıyla 8 ve 7,2 kat azalttığı gösterilmiştir (28). Tedavi sonrası PET/BT ile yeniden evreleme yapılan 168 over kanseri hastasının dahil edildiği bir çalışmada PET negatif hastaların pozitiflere göre progresyonsuz sağkalımında belirgin artış izlenmiştir (4 yıllık sağkalım sırasıyla %53, %12). Ayrıca bu çalışmada PET pozitif lenf nodu veya uzak metastaz saptanan olgularda hastalık progresyon riskinin sırasıyla 1,6 ve 2,2 kat arttığı ifade edilmiştir (29).

Over Kanserinde F-18 FDG PET/MR: Düşük radyasyon dozu (F-18 FDG PET/BT'ye oranla %80 daha az radyasyon) ve yüksek yumuşak doku rezolüsyonu nedeniyle PET/BT'ye üstünlük göstermektedir. Jinekolojik malignitesi bulunan 19 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, lezyon bazlı değerlendirmede PET/MR görüntülemenin benign karaciğer lezyonlarını ayırmada, lokal tümör rekürrensi ve lenf nodu metastazlarının tespitinde PET/BT'ye üstünlük gösterdiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada tüm akciğer metastazlarının (hepsi <5 mm) tespitinde ise PET/BT'nin daha üstün olduğu gösterilmiştir (30). İleri evre jinekolojik malignitesi bulunan 26 hastanın dahil

edildiği bir diğer çalışmada PET/MR ve PET/BT'nin lokal tümör evrelemesinde ve uzak metastaz tespitinde etkin görüntüleme yöntemleri olduğu, ancak PET/MR görüntülemenin tümörün lokal evrelemesinde üstünlük göstererek 3 hastanın tedavi yönetiminde değişikliğe neden olduğu ifade edilmiştir (31).

Over Kanserinde F-18 FDG Dışı PET Radyofarmasötikleri

F-18 16 α -fluoro-17 β -estradiol (F-18 FES): Östrojen reseptör alfaya (ER- α) yüksek afinite gösteren F-18 işaretli estradiol analogu PET ajanıdır. Östrojen reseptörlerine yönelik endokrin terapinin over kanserlerinde kullanımı ile ilgili, 2490 hastanın dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasında tamoksifene %43 ve aromataz inhibitörlerine %39 klinik yarar oranları izlenmiştir (32). Van Kruchten ve ark. (33) yaptıkları çalışmada 14 hastanın 12'sinde FES afiniteli lezyonlar mevcut olup epitelyal over kanserlerinde ER- α durumunu %79 duyarlılık ve %100 özgüllük ile değerlendirebildiklerini ifade etmişlerdir. İmmünohistokimyasal yöntemler kullanılmadığı durumlarda endokrin tedavi öncesi yol gösterici olabileceği belirtilmiştir.

Ga-68 Fibroblast Aktive Edici Protein İnhibitör (FAPI) PET: Kanser ilişkili fibroblastların yüzeyinde bulunan FAP proteinlerinin FAP inhibitor molekülleri ile işaretlemesiyle primer tanı, metastazların tespiti ve tedaviye katkı sağlayabileceği ön görülen PET ajanıdır. Over kanseri evrelemesinde özellikle ileri evrelerde, Ga-68 FAPI görüntülemenin düşük intestinal/peritoneal aktivite göstermesi, F-18 FDG PET/BT'nin intestinal alandaki heterojen dağılımı göz önüne alındığında Ga-68 FAPI PET/BT peritoneal karsinomatosis tanısında F-18 FDG PET/BT'ye üstünlük sağlayabileceği ifade edilmiştir (34). Peritoneal karsinomatosisi olan hastalarda yapılan bir diğer çalışmada over kanseri hastalarında peritoneal lezyonlarda Ga-68 DOTA-FAPI ile daha yüksek SUV_{maks} değerleri tespit edilmiş ve Ga-68 DOTA-FAPI'nin prognoz tayininde yardımcı olabileceği belirtilmiştir (F-18 FDG -SUV_{maks}: 5,7, buna karşın DOTA-FAPI-SUV_{maks}: 11,77 olarak ölçülmüştür) (35).

F-18 Florotimidin (FLT) PET: Timidin analogu olan F-18 FLT hücrelerde timidin kinaz aktivitesi ile bağlantılı olarak hücre proliferasyonunu yani mitotik aktiviteyi tespit eden bir PET ajanıdır. Literatürde over kanserlerinde fareler üzerinde yapılan ksenograft çalışmaları mevcuttur. Bu çalışmalarda FLT PET ile F-18 FDG'ye kıyasla erken tümör yanıtının yani volüm yanıtı izlenmeden çok önce FLT yanıtının izlendiği belirtilmiştir. Kemoterapi alan hastalarda erken tedavi yanıtı değerlendirmede kullanılabileceği ön görülmektedir (36,37).

Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
2. Berek JS, Renz M, Kehoe S, et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155 Suppl 1:61-85.
3. Negri E, Franceschi S, Tzonou A, et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies: I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 1991;49:50-56.
4. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 10:x111-117.
5. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-1259.
6. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent diseasedagger. *Ann Oncol* 2019;30:672-705.
7. Delgado Bolton RC, Aide N, Colletti PM, et al. EANM guideline on the role of 2-[(18)F]FDG PET/CT in diagnosis, staging, prognostic value, therapy assessment and restaging of ovarian cancer, endorsed by the American College of Nuclear Medicine (ACNM), the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) and the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:3286-3302.
8. Reles A, Wein U, Lichtenegger W. Transvaginal color Doppler sonography and conventional sonography in the preoperative assessment of adnexal masses. *J Clin Ultrasound* 1997;25:217-225.
9. Hu X, Li D, Liang Z, et al. Indirect comparison of the diagnostic performance of (18)F-FDG PET/CT and MRI in differentiating benign and malignant ovarian or adnexal tumors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2021;21:1080.
10. Mimoun C, Rouzier R, Benifla JL, et al. Preoperative CT or PET/CT to Assess Pelvic and Para-Aortic Lymph Node Status in Epithelial Ovarian Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)* 2021;11.
11. Han S, Woo S, Suh CH, et al. Performance of pre-treatment (1)(8)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for detecting metastasis in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol* 2018;29:e98.
12. Yuan Y, Gu ZX, Tao XF, et al. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012;81:1002-1006.
13. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1912-1920.
14. van 't Sant I, Engbersen MP, Bhairosing PA, et al. Diagnostic performance of imaging for the detection of peritoneal metastases: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2020;30:3101-3112.
15. Kim SJ, Lee SW. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for detection of peritoneal carcinomatosis; a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol* 2018;91:20170519.
16. Hynninen J, Kemppainen J, Lavonius M, et al. A prospective comparison of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT for pretreatment imaging of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131:389-394.
17. Feng Z, Liu S, Ju X, et al. Diagnostic accuracy of (18)F-FDG PET/CT scan for peritoneal metastases in advanced ovarian cancer. *Quant Imaging Med Surg* 2021;11:3392-3398.
18. Sun J, Cui X, Li Y, et al. The value of 18F-FDG PET/CT imaging combined with detection of CA125 and HE4 in the diagnosis of recurrence and metastasis of ovarian cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24:7276-7283.
19. Palomar Munoz A, Cordero Garcia JM, Talavera Rubio MDP, et al. Value of [18F]FDG-PET/CT and CA125, serum levels and kinetic parameters, in early detection of ovarian cancer recurrence: Influence of histological subtypes and tumor stages. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e0098.
20. Lee YJ, Kim YM, Jung PS, et al. Diagnostic value of integrated (1)(8)F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in recurrent epithelial ovarian cancer: accuracy of patient selection for secondary cytoreduction in 134 patients. *J Gynecol Oncol* 2018;29:e36.
21. De Iaco P, Musto A, Orazi L, et al. FDG-PET/CT in advanced ovarian cancer staging: value and pitfalls in detecting lesions in different abdominal and pelvic quadrants compared with laparoscopy. *Eur J Radiol* 2011;80:e98-103.
22. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50 Suppl 1:122S-150S.
23. Avril N, Sassen S, Schmalfeldt B, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7445-7453.
24. Han EJ, Park HL, Lee YS, et al. Clinical usefulness of post-treatment FDG PET/CT in patients with ovarian malignancy. *Ann Nucl Med* 2016;30:600-607.
25. Aide N, Fauchille P, Coquan E, et al. Predicting tumor response and outcome of second-look surgery with (18)F-FDG PET/CT: insights from the GINECO CHIVA phase II trial of neoadjuvant chemotherapy plus nintedanib in stage IIIc-IV FIGO ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:1998-2008.

26. Cho H, Lee YS, Kim J, et al. Overexpression of glucose transporter-1 (GLUT-1) predicts poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *Cancer Invest* 2013;31:607-615.
27. Chung HH, Kwon HW, Kang KW, 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.
28. Han S, Kim H, Kim YJ, et al. Prognostic value of volume-based metabolic parameters of (18)F-FDG PET/CT in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nucl Med* 2018;32:669-677.
29. Caobelli F, Alongi P, Evangelista L, et al. Predictive value of (18)F-FDG PET/CT in restaging patients affected by ovarian carcinoma: a multicentre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:404-413.
30. Beiderwellen K, Grueneisen J, Ruhlmann V, et al. [(18)F]FDG PET/MRI vs. PET/CT for whole-body staging in patients with recurrent malignancies of the female pelvis: initial results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:56-65.
31. Queiroz MA, Kubik-Huch RA, Hauser N, et al. PET/MRI and PET/CT in advanced gynaecological tumours: initial experience and comparison. *Eur Radiol* 2015;25:2222-2230.
32. Paleari L, Gandini S, Provinciali N, et al. Clinical benefit and risk of death with endocrine therapy in ovarian cancer: A comprehensive review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017;146:504-513.
33. van Kruchten M, de Vries EF, Arts HJ, et al. Assessment of estrogen receptor expression in epithelial ovarian cancer patients using 16 α -18F-fluoro-17 β -estradiol PET/CT. *J Nucl Med* 2015;56:50-5.
34. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. (68)Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med* 2019;60:801-805.
35. Zhao L, Pang Y, Luo Z, et al. Role of [(68)Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in the evaluation of peritoneal carcinomatosis and comparison with [(18)F]-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:1944-1955.
36. Perumal M, Stronach EA, Gabra H, et al. Evaluation of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose- and 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine-positron emission tomography as biomarkers of therapy response in platinum-resistant ovarian cancer. *Mol Imaging Biol* 2012;14:753-761.
37. Munk Jensen M, Erichsen KD, Bjorkling F, et al. Imaging of treatment response to the combination of carboplatin and paclitaxel in human ovarian cancer xenograft tumors in mice using FDG and FLT PET. *PLoS One* 2013;8:e85126.