

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI  
Anabilim Dalı Başkanı  
Doç.Dr. Oktay SARI

TÜMÖR BELİRTEÇLERİ YÜKSEK OLAN VEYA KONTRASTLI ABDOMİNAL  
BT'DE ŞÜPHELİ LEZYONU BULUNAN OVER KANSERLİ HASTALARDA  
NÜKS VE/VEYA İNTRAABDOMİNAL METASTAZLARIN BELİRLENMESİNDE  
FDG-PET/BT'NİN ROLÜ

Arş.Gör.Dr. Buğra KAYA

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı  
Doç.Dr. Oktay SARI

KONYA  
2010

## İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	ii
TABLolar, ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ.....	iii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Over ile İlgili Genel Bilgiler.....	3
2.1.1. Overlerin Anatomisi.....	3
2.1.2. Overlerin Embriyolojisi.....	4
2.1.3. Overlerin Histolojisi.....	5
2.2. Over Kanseri.....	6
2.2.1. Histopatolojik Sınıflama.....	6
2.2.2. Over Kanserlerinde Epidemiyoloji.....	6
2.2.3. Over Kanserlerinde Risk Faktörleri.....	7
2.2.4. Over Kanserlerinde Semptomlar, Bulgular ve Tarama Çalışmaları.....	8
2.2.5. Over Kanserlerinde Tanı ve Takipte Kullanılan Yöntemler.....	9
2.2.5.1. Pelvik Muayene.....	9
2.2.5.2. Ultrasonografi (USG).....	9
2.2.5.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	10
2.2.5.4. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	10
2.2.5.5. Pozitron Emisyon Tomografi (PET).....	11
2.2.5.6. Tümör Belirteçleri.....	12
2.2.6. Over Kanserinde Evreleme.....	13
2.2.7. Over Kanserinde Tedavi.....	15
2.2.7.1. Over Kanserlerinde Uygulanan Cerrahi Tipleri.....	15
2.2.7.2. Kemoterapi.....	15
2.2.8. Tedavi Sonrası Takip.....	16
2.3. PET ile İlgili Genel Bilgiler.....	17
2.3.1. Giriş.....	17
2.3.2. Temel Fiziksel Prensipler.....	18
2.3.3. Temel Görüntüleme Prensipleri.....	19
2.3.4. Dedektör ve Kristal Yapıları.....	20
2.3.5. Görüntüleme Yöntemleri.....	22
2.3.6. Atenüasyon Düzeltme.....	22
2.3.7. PET Görüntüleme Ajanları ve Kullanım Alanları.....	23
2.3.8. FDG Tutulumunda Genel Prensipler.....	24
2.3.9. FDG'nin Normal Tüm Vücut Biyodağılımı ve Varyasyonlar.....	27
2.3.10. PET Görüntülemenin Klinik Avantajları.....	30
2.3.11. PET/BT Uygulamaları.....	31
2.3.12. Kantifikasyon.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Hastalar.....	34
3.2. PET/BT Görüntüleme, BT Görüntüleme ve Tümör Belirteçleri.....	34
3.3. Siemens Biograph- 6 Model HİRES PET/BT.....	35
3.4. Görüntülerin Değerlendirilmesi.....	36
3.5. Yorumlama ve İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	46
6. ÖZET.....	53
7. ABSTRACT.....	55
8. KAYNAKLAR.....	57
9. TEŞEKKÜR.....	63

## KISALTMALAR

AFP	$\alpha$ -Fetoprotein
AJCC	American Joint Committee on Cancer
Bq	Becquerel
BRCA	Breast Cancer gene
CA 125	Cancer Antigen 125
CEA	Carcino Embrionic Antigen
DNA	Deoksiribonükleik acid
<sup>18</sup> F	Flor-18
FDG	Fluoro deoksi glukoz (Fluoro-2-dekosi-D-glukoz)
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
FOV	Field of View
glut	glucose transporter
HCG	Human Chorionic Gonadotropin
keV	kiloelektronVolt
mCi	miliCurie
$\mu$ Ci	mikroCurie
MIP	Maximum Intensity Projection
NPD	Negatif Prediktif Değer
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PMT	Photomultiplier Tube
PPD	Pozitif Pediktif Değer
RDOG	Radiologic Diagnostic Oncology Group
ROI	Region of Interest (ilgi alanı)
SLL	Second Look Laparotomi
SUR	Standardized Uptake Ratio
SUV	Standardized Uptake Value
TNM	Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
$\beta^-$	Negatron
$\beta^+$	Pozitron
$\nu$	Nötrino

## **TABLolar, ŞEKİLLER, RESİMLER LİSTESİ**

### **TABLolar**

- Tablo-1. Over neoplazilerinin histogenetik sınıflaması
- Tablo-2. CA 125 artışı ile beraber olabilen diğer durumlar
- Tablo-3. Over kanserlerinde FIGO cerrahi evrelemesi
- Tablo-4. Epitelyal over kanserlerinde kemoterapi tedavi protokolleri
- Tablo-5. Farklı kristal materyallerinin özellikleri
- Tablo-6. En sık kullanılan pozitron salıcısı radyonüklidler.
- Tablo-7. PET görüntüleme ajanları ve kullanım alanları
- Tablo-8. Hastaların klinik özellikleri
- Tablo-9. Rekürren over kanseri tanısında FDG-PET/BT, BT ve CA 125 için sonuçlar

### **ŞEKİLLER**

- Şekil-1. Pozitron etkileşimleri
- Şekil-2. Temel dedektör yapıları
- Şekil-3. Flor-18 ile işaretli fluoro-2-deoksi-D-glukoz (FDG)
- Şekil-4. FDG uptake'inin değişik basamakları için kompartman modeli

### **RESİMLER**

- Resim-1. Siemens Biograph-6 model HİRES PET/BT cihazı
- Resim-2. Peričekal mesafede artmış FDG tutulumu gösteren implant (Hasta 1)
- Resim-3. Rektum komşuluğunda metastatik implant ve bilateral parailiak metastatik lenf nodları (Hasta 2)
- Resim-4. Artmış FDG tutulumu gösteren mezenterik implantlar (Hasta 7)
- Resim-5. Sol paravertebral alanda FDG tutulumu artmış lenf nodu (Hasta 8)
- Resim-6. Metabolik aktivite artışı gösteren implantlar ve paraaortik lenf nodu (Hasta 10)
- Resim-7. BT'de belirgin olmayan sol parailiak implant (Hasta 13)
- Resim-8. Metabolik aktivite artışı gösteren çok sayıda implant (Hasta 15)
- Resim-9. Artmış FDG tutulumu gösteren paraaortik lenf nodu ve sol parailiak implant (Hasta 23)
- Resim-10. Artmış FDG tutulumu gösteren implantlar (Hasta 25)

## 1. GİRİŞ

Over kanserleri kadınlarda en sık görülen beşinci kanser olup jinekolojik kanserler arasında ikinci sıklıktadır (1). Over kanserleri ayrıca jinekolojik maligniteler nedeniyle ölümlerin en sık nedenidir (2). Yaşla beraber görülme sıklığı artan over kanserlerinin ortalama tanı yaşı 63'tür (3). Over kanserli kadınların büyük çoğunluğunda uzunca bir süre semptom görülmebilir. Gelişen semptomlar da çoğu zaman spesifik değildir. Bu nedenle yakalandıklarında sıklıkla ileri evrededir (4). Erken tanı yöntemi olarak pelvik muayene, serum tümör belirteçleri (CA 125) ve transvajinal ultrasonografi en sık kullanılan yöntemler arasındadır. Bu tanı testlerinin hiçbiri genel populasyon taraması için özel ya da hassas testler değildir (5). Erken evre over kanserleri genellikle asemptomatiktir. Tümör çapı 10-12 cm'yi bulduktan sonra semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Erken evrelerde tanı, tanı yöntemlerinin başarısından çok şansa bağlıdır. İleri evrelerde ise abdominal rahatsızlık hissi ve ağrı, bunu izleyen dönemde asit veya büyük tümöral kitle nedeniyle abdomen çevresinin genişlemesi en sık rastlanan semptomlardandır. Sık idrara çıkma veya dizüri, vajinal kanamalar, bulantı, iştahsızlık, şişkinlik, konstipasyon gibi semptomlar da sıklıkla görülür. Tanı, ileri evrelerde bu semptomlarla gelen hastanın jinekolojik muayenesinde, erken evrelerde ise genellikle kontrol veya başka şikayetlerle gelen hastanın jinekolojik muayenesinde konulur (6).

Over kanserlerinde cerrahi evrelendirme yapılır (7). Over kanseri evresinde kullanılan evreleme sistemleri FIGO (International Federation of Obstetrics and Gynecology) evrelemesi ve AJCC (American Joint Committee on Cancer)'nin TNM evrelemesidir. Klinikte en sık FIGO evreleme sistemi kullanılır. Bu evreleme sistemi tüm over kanserlerinde (epitelyal "borderline + malign", germ hücreli, seks-kord stromal) geçerlidir. Over kanserlerinin primer tedavisi cerrahidir (6). Over kanserli olgularda tümör belirteci olarak CA 125 kullanılmaktadır. Nüksün saptanmasında anatomik görüntüleme

yöntemlerinin katkısı sınırlıdır. Cerrahi olarak batının kontrolü de yaygın olarak kullanılan bir yöntem olmakla birlikte bunun hem invaziv bir girişim olması hem de cerrahi kontrolü negatif olan olgularda nüks izlenmesi önemli bir problemdir (8-10). Son yıllarda kanser vakalarının ve bu yüzden ölüm oranlarının artmış olması nedeniyle kanserde erken teşhis, tedavi ve takip prognoz açısından çok önemlidir. Ayrıca teşhis edilmiş ve takipteki hastaların rekürrensi veya metastazlarının erken tespiti de önem arz etmektedir. Tümörlerin yaygınlığını, metastazlarını ve rekürrensini saptamada çeşitli laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. FDG-PET/BT (Fluoro Dekosi Glukoz-Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi) görüntüleme birçok tümörün malign/benign ayrımında, evrelemesinde, rekürrensini saptanmasında ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde son zamanlarda giderek artan sıklıkta kullanılan invaziv olmayan bir yöntemdir. Pozitron Emisyon Tomografi bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir ve glukozun flor ile işaretlenmesi ile oluşmuş olan FDG'nin tümörlü dokuda, normal dokudan fazla tutulmasının dedektörler yardımı ile görüntülenmesi esasına dayanır.

Çalışmamızda; tümör belirteçleri yüksek olan veya kontrastlı abdominal BT'de şüpheli lezyonu bulunan over kanserli hastalarda nüks ve/veya intraabdominal metastazların belirlenmesinde FDG-PET/BT görüntülemenin rolünü kontrastlı BT ile karşılaştırmalı olarak incelemeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Over ile İlgili Genel Bilgiler**

#### **2.1.1. Overlerin Anatomisi**

Sağ-sol bir çift organ olan overler, kadında temel üreme organları olup, küçük pelvisin dış-yan duvarlarındaki fossa ovaricalar'da yer alırlar. Testislerin homoloğu olan overler seksüel yönden olgun bir dişide, dişi üreme hücreleri ovum ile sekonder seksüel karakterler yanında özellikle uterus üzerinde etkili olan dişi seks hormonlarını (östrojen ve progesteron) üretirler (11). Doğum yapmamış kadınlarda, oval, badem şeklinde, pembemsi-beyaz renkte yaklaşık 3 cm uzunluğunda, 1,5 cm eninde ve 1 cm kalınlığındaki bezlerdir. Puberteden önce overlerin yüzeyi düzdür (12). Overlerin her biri 3-5 gr ağırlığındadır (11). Üst ucu (extremitas tubario) mediale bakar. Ligamentum suspensorium overi bu uca tutunur ve içinde arteria ve vena ovarica bulunur. Alt ucu (extremitas uterina) laterale bakar. Ligamentum ovarii proprium ile uterusun kornusuna bağlanır. Ön kenarı (margo mesavaricus) tuba uterina ve mesosalpinksin arkasında yer alan mesoverium ile ligamentum latum uterinin üst sınırına yakın arka yüzüne tutunur. Arka kenarı (margo liber) serbesttir ve üretere bakar (13). Overler, abdominal duvar boyunca aşağı inen arteria ovarica'lar tarafından beslenir (12). Hilum ovariden çıkan venleri plexus pampiniformis denilen bir venöz ağ oluşturur. Ağı oluşturan venler birleşerek vena ovarica'yı yapar. Sol ovarian ven vena renalis sinistra'ya, sağ ovarian ven ise vena cava inferior'a açılır (13). Overin lenf damarları overin kan damarlarını takip eder ve lomber bölgede aortik lenf nodlarına dökülür. İnnervasyonları plexus ovaricus'tan (parasempatikleri nervus vagus, sempatikleri torakal 10-12 medulla spinalis segmentlerinden kaynak alır) sağlanır. Yansıyan ağrısı torakal 10-11 dermatomlarında hissedilir (11).

### 2.1.2. Overlerin Embriyolojisi

Gonadlar intraembriyonik çöлом boşluğunun arka duvarında ürogenital kabarıntılarda bilateral uzanan genital kabarıntılar içinde gelişmeye başlar (14). Gonadlar üç yerden köken alarak gelişmektedir. Bunlar çöлом epiteli, çöлом epiteli altındaki mezenşim dokusu ve primordial germ hücreleridir (15). Primordiyal germ hücreleri 4. haftada vitellüs kesesi duvarını döşeyen endoderm içinde farklılanır ve buradan dorsal mezenter içinde göç etmeye başlar. 6. hafta dolaylarında genital kabarıntılara ulaşarak kabarıntıları örten dorsal çöлом epitelini indüklerler (14). 7. haftaya kadar gonadların yapısı iki cinste de benzerdir. İndüklenen çöлом epiteli çoğalır ve altındaki mezenşimin içine primitif seks kordonlarını oluşturarak sokulur. Bu kordonların içine primordiyal germ hücreleri yerleşir. Bu kordonları meydana getiren hücreler dışıde folikül hücrelerini, erkekte sertoli hücrelerini oluşturur. Gelişmekte olan gonadların dış kısmı korteks, iç kısmı ise medulla olarak ayırt edilir. Primitif seks kordonları medulla bölgesine girerek rete ovarii ve rete testisi meydana getirir (16-18). 10. hafta dolaylarında ovaryum yapısal olarak ayırt edilebilir. Y kromozomu olmadığında gonadlar ovaryuma farklılanır (14). Primordial germ hücrelerinin de içinde olduğu rete ovarii dejenerer olup kaybolur ve yerleri stroma ile dolar. Yüzey çöломik epiteli proliferere olmaya devam ederek ikinci jenerasyon seks kordlarını oluşturur ki bunlar temelde gonadın korteksinde bulunur. Kortikal kord epiteli alttaki mezenşime invazyon yaptıktan sonra hücre adacıklarına parçalanır. Her grup bir veya daha fazla germ hücresi içerir. Çevre epitelyum hücreleri folikül oluşumunu sağlar ve primordiyal germ hücreleri oogonia olur (15). Ovaryumların yüzeyini örten dorsal çöлом epiteli (germinal epitel) doğumdan sonra yassılaşır ve ovaryum hilusunda periton ile devam eder (18).

### 2.1.3. Overlerin Histolojisi

Overlerin yüzeyi, tek katlı yassı veya kübik epitelyum içeren germinal epitelyum ile kaplıdır. Germinal epitelin altında, overlerin açık renkli görünmesini sağlayan yoğun bağ dokusundan oluşan tunika albuginea vardır (19). Germ hücrelerinin vitellüs kesesi endoderminden kaynaklandığı anlaşılmış olsa da başlangıçta overleri örten yüzey epiteli germ hücrelerin kaynağı sanılarak germinal epitelyum olarak adlandırılmıştır (15). Organ, gevşek bağ dokusu içinde damardan zengin bir yapı gösteren medüller bölge ile oosit içeren ovaryum foliküllerinin bol miktarda bulunduğu kortikal bölgeden meydana gelir. Korteks ile medulla arasında kesin bir sınır görülmez (20). Medüller bölge overin santral kısmında lokalizedir ve kan damarları, lenf damarları ile sinirler bulunan gevşek bağ dokusundan oluşur. Kortikal bölge ise medullayı çevreler ve overin periferal kısmında bulunur. Korteks, zengin hücresel bağ doku içinde gömülü ovarian folikülleri içerir. Foliküllerin çevresindeki stromada dağınık düz kas lifleri mevcuttur (21). Korteksteki foliküller; primordial, primer, sekonder ve tersiyer (vesiculosus – Graaf folikülü) olmak üzere dört aşamada bulunurlar. Tersiyer folikülün ileri aşaması olgun folikül (Graaf folikülü) olup ovulasyon ile sonuçlanır. Ovulasyondan sonra Graaf folikülünün yerinde corpus rubrum → corpus luteus (sarı cisim) oluşur. Corpus luteum geçici bir endokrin bez niteliğindedir. Atılan ovum döllenip gebelik gerçekleşirse menstruasyon meydana gelmez ve corpus luteum büyür, buna corpus luteum gravididis denir. Eğer gebelik gerçekleşmemiş ise corpus luteum 2 hafta progesteron salgılayarak görevini bitirir. Gerilemeye başlayan corpus luteum zamanla bağ dokusu tarafından işgal edilir ve fonksiyonel olmayan bir yapı olan corpus albicans oluşur (11).

## **2.2. Over Kanserleri**

### **2.2.1. Histopatolojik Sınıflama**

Over tümörleri şaşkırtıcı derecede farklı patolojik antiteye sahiptir. Bu farklılık overi oluşturan üç hücre tipine bağlanabilir. Bunlar; multipotansiyel yüzey örtücü çöломik epitel, totipotansiyel germ hücreleri ve multipotansiyel seks-kord stromal hücreleridir (22). Bunların dışında yumuşak doku tümörleri, lenfomalar da overde gelişebilir. Ekstraovarian primer tümörlerin metastazı da izlenebilir (23). Histolojik çeşitlilik ve biyolojik davranışlarındaki farklılıklar over tümörlerinin karmaşık bir yönüdür. En popüler ve pratik sınıflandırma şeması normal over histogenezisine dayanmaktadır (24) (Tablo-1).

Yüzey (çöломik) epitel kaynaklı tümörler, tüm birincil over tümörlerinin büyük bir bölümünü ve malign tipleri ise tüm over kanserlerinin hemen hemen % 90'ını oluşturmaktadır. Germ hücreli ve seks-kord stromal tümörler daha az sıklıkla görülür ve tüm over tümörlerinin % 15-20'sini, malign olanların ise % 10'undan azını oluştururlar (22).

### **2.2.2. Over Kanserlerinde Epidemiyoloji**

Over kanseri kadınlarda görülen kanserlerin % 6'sını oluşturur ve dünyada kadınlarda görülen en sık beşinci tümördür (24,25). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı'nın 2004-2006 yılları arasında Türkiye kanser insidansı raporunda over kanserleri görülme sıklığı yüzbinde 6,3 olarak bildirilmiştir (26). SSK Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Merkezi'nin 1999-2004 yılları kanser istatistiklerinde kadınlardaki kanserler arasında over kanseri oranı % 6 olarak bulunmuştur (27).

**Tablo-1.** Over neoplazilerinin histogenetik sınıflaması

---

A – Çöломik epitelden kaynaklananlar
- Seröz tümör
- Müsinöz tümör
- Endometrioid tümör
- Clear cell (Mesonofroid) tümör
- Brenner tümörü
- Undiferansiye karsinom
- Karsinosarkom ve mikst mezodermal tümörler
B – Germ hücrelerinden kaynaklananlar
- Teratom
• Matür teratom: Solid adult teratom, Dermoid kist, Struma ovarii, Matür kistik teratomdan köken alan sekonder neoplaziler
• İmmatür teratom (Kısmi diferansiye teratom)
- Disgerminom
- Embriyonel karsinom
- Endodermal sinüs tümörü
- Koryokarsinom
- Gonadoblastom
C – Özelleşmiş gonadal stromadan kaynaklanan tümörler
- Granüloza - Teka hücreli tümörler
• Granüloza tümör
• Tekoma
- Sertoli - Leydig tümörleri
• Arrhenoblastoma
• Sertoli tümör
- Gynandroblastoma
- Lipid hücreli tümörler
D – Nonspesifik mezenkimden kaynaklananlar
- Fibrom, hemanjiyom, leiomyom, lipom
- Lenfoma
- Sarkom
E – Metastatik over tümörleri (Sekonder over tümörleri)
- Gastrointestinal sistem (Krukenberg)
- Meme
- Endometrium
- Lenfoma

---

Jinekolojik kanserlerin yaklaşık dörtte biri over kaynaklı olmasına rağmen, kadın genital sistemi kanserlerine bağlı ölümlerin yaklaşık yarısından over kanserleri sorumludur (24).

### 2.2.3. Over Kanserlerinde Risk Faktörleri

- Azaltan Faktörler

- Gebelik: Gebe kalan kadınlarda over kanseri riski % 30-60 azalmaktadır.

- Oral kontraseptifler: Oral kontraseptif kullanımı over kanseri riskini % 40-60 azaltmaktadır.

- Tüp ligasyonu, histerektomi

- Artıran Faktörler

- Yaş: Yaş ilerledikçe over kanseri insidansı artmaktadır.

- Nulliparite, erken menarş ve geç menapoz

- Aile öyküsü ve heredite

- İnfertilite ve infertilite ilaçları

- Çevresel faktörler (Hayvansal yağ, obezite, kırmızı etten zengin beslenme, alkol, asbest/talk) (6).

Herediter epitelyal over kanseri sendromları, over kanseri hastalarının yaklaşık % 10'nu tutar ve bunların % 90 kadarından BRCA gen mutasyonu sorumludur. Ancak over kanserlerinin % 90'ı sporadik olarak meydana gelmektedir (28).

#### **2.2.4. Over Kanserlerinde Semptomlar, Bulgular ve Tarama Çalışmaları**

Over kanserli kadınların büyük çoğunluğunda uzunca bir süre semptom görülmeyebilir. Gelişen semptomlar da çoğu zaman spesifik değildir (4). Bu yüzden over kanserlerinin ancak % 20 kadarı erken evrede yakalanabilmektedir (29). Bu nedenle yakalandıklarında sıklıkla ileri evrededirler (4). Over kanserlerinde tarama için yaygın olarak kullanılan iki test vardır. Bu testler transvajinal USG ve CA 125'tir (25). Over kanseri taramasında etkinliği artırmak için kullanılacak bir diğer strateji ise pozitif aile hikayesi olanlar gibi yüksek riskli hastaları taramaktır (24). Yüksek riskli kadınlarda ise fertilite tamamlanana kadar yıllık pelvik muayene, transvajinal USG ve CA 125 taraması önerilmektedir (30).

Tümör çapı ancak 10-12 santimetreyi bulduktan sonra semptomlar ortaya çıkmaktadır (6). Hastalığın ileri evrelerinde, hastalar çoğu kez asit, omentum ve barsak

metastazlarına bağlı abdominal distansiyon, karında şişme, bulantı, kusma, anoreksi veya erken tokluk hissedebilir. Ayrıca postmenopozal dönemde düzensiz vajinal kanama, kitlenin mesaneye ve rektuma basısı nedeniyle sık idrara çıkma, konstipasyon şikayetleri görülebilir. Cinsel ilişki sırasında ağrı, pelvik ağrı, karın ağrısı, sırt ağrısı şikayetleri de olabilir. Tümörün torsiyonuna bağlı, enfeksiyon veya rüptürüne bağlı olarak akut karın semptomları da gelişebilir (4,29).

### **2.2.5. Over Kanserlerinde Tanı ve Takipte Kullanılan Yöntemler**

Over kanseri tanısında ve hasta takibinde kullanılan muayene, görüntüleme yöntemleri ve testlerden bazıları şu şekildedir:

#### **2.2.5.1. Pelvik Muayene**

En önemli fizik muayene bulgusu pelvik kitlenin saptanmasıdır. Solid, düzensiz sınırlı, fikse kitle ve buna eşlik eden asit over kanserini akla getirmelidir. Bulgular; kitlenin varlığı, cul-de-sac'da nodularite ve rektovajinal septumun tutulumudur (31).

#### **2.2.5.2. Ultrasonografi (USG)**

Transvajinal USG over kitlelerini bulmaya yardım edebilir. Fakat kitlenin kanser olup olmadığını söyleyemez (29). Abdominal-pelvik ultrasonografi over kanseri tanısında en sık kullanılan yöntemdir (5). Ultrasonografi pelvik muayeneye ilave olarak tanıyı desteklemeye fayda sağlar. Kitlenin büyüklüğü, yüzey yapısı, septa papiller yapıların değerlendirilmesi, solid-kistik ayrımının tespitinde kullanılır (29,31). Bir overin hastanın yaşına göre büyümüş olması veya diğer over volümünün iki katından fazla olması over malignitesinin erken belirtisi olabilir (32). Renkli doppler USG, kan akımının ölçülmesini sağlar. Artmış kan akımı bir malignite işaretidir. Çünkü; malign tümörlerde ortaya çıkan neovaskülarizasyon sebebiyle kan akımı belirgin bir şekilde artar (33). Pelvik kitlesi bulunan bir hastada maligniteyi düşündüren sonografik bulgular:

- 1) Solid kitle,

- 2) Hiperekoik olmayan kistik lezyon (yağ olmayan) içinde solid komponent
- 3) Kalın septa (>3 mm),
- 4) Renkli doppler USG’de solid komponentte artmış kan akımı,
- 5) Asit varlığı (postmenopozal kadınlarda miktarı ne olursa olsun, premenopozal kadınlarda ise fazla miktardaki peritoneal sıvı patolojiktir)
- 6) Peritoneal kitleler veya büyümüş lenf nodları (34).

### **2.2.5.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

BT, zayıf doku kontrastından dolayı önceleri adneksiyel kitle karakterizasyonunda yaygın kullanılmamıştır. Ancak, BT teknolojisindeki gelişmeler ve multidedektör BT (MDBT) kullanımı adneksiyel kitlenin daha iyi belirlenmesine ve iyileşmiş karakterizasyonuna imkan vermiştir. Multiplanar reformasyon, pelvik bir kitlenin ovarian veya ekstraovarian olup olmadığının belirlenmesinde faydalıdır. BT, özellikle matür kistik teratomların yağ komponentinin ayırımında fayda sağlar (34). BT, şüpheli bir ovarian lezyonu değerlendirmek için tercih edilen tetkik değildir ancak, ovarian lezyonlar BT’de tesadüfen belirlenebilir ve karakterize edilebilirler (35). BT görüntülemesinde bir adneksiyel kitlede malignite düşündürülen başlıca özellikler: 4 cm’den büyük boyut, bilateral adneksiyel kitle varlığı, mikst solid-kistik komponent bulunması, intravenöz kontrast uygulanmasından sonra kitlenin solid komponentinde kontrastın artması ve solid tümörde nekroz bulunması. Pelvik organ veya duvar invazyonu, asit, peritoneal metastaz, lenfadenopati gibi ikincil bulgular malignite için kuvvetli göstergelerdir (34). BT tarama operasyondan önce hastalığın yaygınlığını değerlendirmede ve özellikle retroperitoneal lenf nodu yayılımı ve peritoneal hastalığı belirlemede kullanılır (28).

### **2.2.5.4. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

MRG, sinyal özellikleri nedeniyle mükemmel doku karakterizasyonu sağlar ve hemorajik kist, endometrioma, benign kistik teratom gibi overin benign lezyonlarında

güvenli tanı sağlar. MRG esas olarak sonografik belirsizlik veya kompleks adneksiyel kitle varlığında problem çözücü bir modalite olarak kullanılır. MRG özellikle şu durumlarda faydalıdır:

- Adneksiyel kitlenin over orijinli olduğunun doğrulanmasında,
- İntralezyonel yağ belirlenmesi ile dermoid kistin güvenli tanısında,
- Endometriomada değişmiş kan akımının belirlenmesinde,
- Fibröz solid kitlelerin belirlenmesinde (örneğin; fibroma ve tekoma) (34).

Over kanseri evrelemesinde primer görüntüleme yöntemi BT olmasına rağmen yapılan çalışmalarda MRG'nin BT'ye eşdeğer olabileceği gösterilmiştir. MDBT'nin batin ve pelvisteki 1 cm'den büyük tümoral implantları tarif etmede yüksek doğruluğu vardır. İmplant boyutu 1 cm ve daha az ise belirlemek zordur. Büyümüş lenf nodlarının metastatik olma ihtimali yüksek olmasına rağmen, BT ve MR görüntülemeye büyümemiş nodlarda hastalık dışlanamaz (36).

#### **2.2.5.5. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)**

PET kanserin tanı, evreleme ve yeniden evrelemesinde kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. FDG-PET, membran glukoz taşıyıcılarında artış nedeniyle glukoz konsantre eden hücrelerdeki artmış glikolitik aktivitenin belirlenmesine dayanan bir yöntemdir. Tek seferde tüm vücut görüntülenebilir ve tümörün belirlenmesine ve evrelenmesine imkan verir. Yeni görüntüleme sistemleri FDG-PET ile BT'yi birleştirerek şüpheli lezyonların fonksiyonel ve anatomik değerlendirmesini mümkün kılar (34). Menstrual siklusun farklı evrelerinde overlerdeki fizyolojik FDG uptake'i primer over kanserinin tespiti için sınırlayıcı olabilir. Ek olarak seröz kistadenom, müsinöz kistadenom, korpus luteum kisti, dermoid kist gibi benign durumlarda da FDG artışı olduğu bilinmektedir ve bu, yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (36). Postmenopozal kadınlarda artmış over FDG uptake'i genellikle malignite ile ilgilidir (34).

Günümüzde FDG-PET'in over kanserindeki rolü daha çok nüks hastalığın saptanması olup sonuçlar FDG-PET kullanımını desteklemektedir. Cerrahinin tümör yükünün kontrolünde kilit rol oynaması ve hastaların çoğunun adjuvan kemoterapiye gereksinim duyması nedeniyle PET/BT cerrahi öncesi evrelemede kullanılmamaktadır. Over kanserinde FDG-PET'in günümüzde geçerli olan birincil endikasyonu, klinik olarak veya CA 125 düzeyleri yüksek olup konvansiyonel yöntemlerin negatif olduğu nüks şüphesi olan hastaların değerlendirilmesidir (37).

#### 2.2.5.6. Tümör Belirteçleri

*CA 125 (Cancer Antigen 125)*: Müsinöz glikoprotein yapısında bir antijendir. CA 125 seviyeleri epitelyal over kanserli hastaların % 85'inde serumda radyoimmün yöntem ile 35 U/ml seviyesinin üzerinde saptanmaktadır. Over tümör hücrelerinin yanı sıra plevra, perikard, periton gibi çöломik epitel kaynaklı çeşitli hücre tipleri ile tüp epiteli, endometrium ve endoserviks tarafından üretilebildiğinden Tablo-2'de belirtilen durumlarda da CA 125 seviyelerinde artış saptanabilir (38).

**Tablo-2.** CA 125 artışı ile beraber olabilen diğer durumlar

Malign durumlar	-Endometrium kanseri -Akciğer, karaciğer, meme, kolorektal ve pankreas kanserleri -Plevra ve periton metastazları
Benign durumlar	-Benign over kistleri (Seröz kistadenom) -Endometrioz -Enfeksiyonlar: Pelvik inflamatuvar hastalık, pelvik tüberküloz -Uterus myomları -Diğer: Karaciğer sirozu, perikardit
Fizyolojik durumlar	-Menstruasyon -Gebeliğin ilk 12 haftası -Postpartum dönem

Over kanseri tanısı alan hastaların % 10-20'sinde, evre 1 hastalıkta ise yaklaşık % 50 oranında CA 125 seviyeleri normal bulunmuştur. Taramadaki öneminin azalmasına

rağmen CA 125'in over kanserinin tedavi etkinliğini değerlendirmedeki önemi gittikçe artmaktadır. Tedavinin etkinliğini değerlendirmede tümör belirtecinin tek bir düzeyinden çok, azalma eğilimi önemlidir. Ameliyat sonrası dönemde CA 125 yüksekliğinin sebat etmesi rezidü tümör dokusu varlığını gösterir. İlk tedavi sonrasında CA 125'in iki katından fazla artış göstermesi nüks lehine yorumlanmalıdır.

*HCG (Human Chorionic Gonadotropin):* Overin germ hücreli tümörlerinin (özellikle koryokarsinom ve embriyonel karsinom) tanısında, prognozu ve nüksleri saptamada önemli bir belirteçtir.

*AFP ( $\alpha$ -Fetoprotein):* Overin endodermel sinüs tümörleri (yolk sac tümörü) ve embriyonel karsinomlarında hastaların % 90'ından fazlasında artar.

*CEA (Carcino Embryonic Antigen):* Gastrointestinal sistem, akciğer, meme, mesane, pankreas, endometrium, serviks ve vulva tümörlerinin epitelinden salgılanmaktadır (38).

*Inhibin:* Overin granüloza hücrelerinden salınır. Günümüzde overin granüloza hücreli tümörlerinin tanı ve tedavisinde standart belirteç olarak kabul görmüştür (39).

## **2.2.6. Over Kanserinde Evreleme**

Over kanseri evrelemesi cerrahidir ve prosedür esnasındaki cerrahi bulgulara dayanır (24). Over kanseri evrelemesinde kullanılan evreleme sistemleri FIGO (International Federation of Obstetrics and Gynecology) evrelemesi ve AJCC (American Joint Committee on Cancer)'nin TNM evrelemesidir. Klinikte en sık kullanılan FIGO evrelemesidir (Tablo-3). Bu evreleme sistemi tüm over kanserlerinde (epitelyal "borderline + malign", germ hücreli, seks kord stromal) geçerlidir. Her ikisi de cerrahi evreleme sistemidir (6). Metastazlar sıklıkla malign hücrelerin transçöломik yayılımı yoluyla peritoneal kavitede gelişir. Metastazların yaygın yerleşim yerleri tüm peritoneal yüzey, omentum, sağ hemidiafram, paraaortik ve pelvik nodlardır. Hematojen yayılım yaygın

değildir, fakat karaciğer ve akciğer metastazı gelişebilir (28). Doğru cerrahi evreleme total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, omentektomi, retroperitoneal lenf nodu örnekleme, peritoneal ve diaframatik biyopsi ve peritoneal yıkamanın sitolojik değerlendirmesini gerektirir (34). Görüntüleme ile ilk evreleme, primer cerrahisi debulking için uygun olmayan ve neoadjuvan kemoterapiden faydalanabilecek hastaların tespitine yardımcı olabilir (40).

**Tablo-3.** Over kanserlerinde FIGO cerrahi evrelemesi ve evreye göre 5 yıllık yaşam oranı (28)

Evre	Açıklama	5 yıllık yaşam
1	Overlerde sınırlı büyüme	
1a	Büyüme tek overde sınırlı, asit yok, dış yüzeyde tümör yok, kapsül sağlam	% 90
1b	Büyüme her iki overde sınırlı, asit yok, dış yüzeyde tümör yok, kapsül sağlam	% 86
1c	1a veya 1b tümör ile beraber her iki over yüzeyinde tümör veya rüptüre kapsül, malign hücre içeren asit veya pozitif peritoneal yıkama	% 83
2	Pelvik yayımlı bir veya iki overi içeren tümoral büyüme	
2a	Uterus ve/veya tubalara yayılım ve/veya metastaz	% 71
2b	Diğer pelvik dokulara yayılım	% 66
2c	2a veya 2b tümör ile birlikte iki over yüzeyinde tümör veya rüptüre kapsül veya malign hücre içeren asit veya pozitif peritoneal yıkama	% 71
3	Bir veya iki overi içeren tümör ile birlikte pelvis dışında peritoneal implant ve/veya pozitif retroperitoneal veya inguinal lenf düğümleri veya yüzeysel karaciğer metastazı. Tümör gerçek pelviste sınırlıdır ancak histolojik olarak ince barsak veya omentuma kanıtlanmış malign yayılım.	
3a	Tümör büyük oranda gerçek pelviste sınırlı ve lenf nodu yok ancak abdominal peritoneal yüzeyler histolojik olarak kanıtlanmış mikroskobik yayılım.	% 47
3b	Bir veya her iki overde tümörle birlikte abdominal peritoneal yüzeylere çapı 2 cm'yi geçmeyen histolojik olarak kanıtlanmış implant. Lenf nodu negatif.	% 42
3c	2 cm'den büyük abdominal implant ve/veya pozitif retroperitoneal veya inguinal lenf nodu.	% 33
4	Uzak metastazla birlikte bir veya her iki overi kaplayan büyüme. Parankimal karaciğer metastazı. Sitolojisi pozitif plevral efüzyon.	% 19

### **2.2.7. Over Kanserinde Tedavi**

Over kanserlerinin primer tedavisi cerrahidir. Tek başına cerrahi ile kür ancak evre 1a ve 1b olgularda elde edilebilmektedir. Evre 1c'den itibaren olguların tümünde adjuvan kemoterapi uygulanması gerekmektedir. Evre 1a ve 1b konumunda olan clear cell ve grade 3 olgulara da adjuvan kemoterapi uygulanmaktadır. İleri evrelerde cerrahinin amacı adjuvan kemoterapi için optimal koşulları sağlamaktır (6). Cerrahi tedavinin terapötik amacı tüm tümörü çıkarmaktır. Ancak bu, evre 1 ve bazı evre 2 olgularda mümkün olmaktadır. İleri evrelerde tümör ve metastazları tam olarak çıkartmak her zaman mümkün olmamaktadır. Tümör makroskopik olarak çıkarılsa bile hemen hemen her hastada mikroskopik olarak rezidü tümör kalmaktadır. Bu nedenle evre 1c'den itibaren mutlaka kombine tedavi (cerrahi + kemoterapi) uygulanmaktadır. Üçüncü bir tedavi modalitesi olan radyoterapi ise epitelyal over kanserlerinde ancak seçilmiş olgularda total abdominal veya pelvik radyasyon şeklinde dikkatli gözlem altında uygulanabilmektedir (6).

#### **2.2.7.1. Over Kanserlerinde Uygulanan Cerrahi Tipleri**

- Evreleme cerrahisi
- Konservatif cerrahi
- Sitoredüktif cerrahi (Debulking)
- İnterval sitoredüktif cerrahi
- Sekonder sitoredüktif cerrahi
- Second look laparotomi
- Palyatif cerrahi (6)

#### **2.2.7.2. Kemoterapi**

Epitelyal over kanserlerinin tedavisinde önemi en az cerrahi tedavi kadardır. Günümüzde onkoloji merkezlerinde epitelyal over kanserlerinde uygulanan kemoterapi protokolleri Tablo-4'de gösterilmiştir (6).

**Tablo-4.** Epitelyal over kanserlerinde kemoterapi tedavi protokolleri

Başlangıç evresi	Öneri
Evre 1a G1 veya 2a	İzleme
Evre 1b G1 veya 2a	İzleme
Evre 1a veya 1b G3	Paclitaxel + carboplatin 3-6 kür
Evre 1a veya 1c Clear cell	Paclitaxel + carboplatin 3-6 kür
Evre 1c G1,2,3	Paclitaxel + carboplatin 3-6 kür
Evre 2a,b,c	Paclitaxel + carboplatin 4-6 kür
Evre 3a,b,c (optimal sitoredüksiyon)	Paclitaxel + carboplatin 6 kür
Evre 3a,b,c (optimal sitoredüksiyon)	İntraperitoneal platin +sistemik paclitaxel 6 kür
Evre 3a,b,c (suboptimal sitoredüksiyon)	Paclitaxel + carboplatin 6 kür
Evre 3a,b,c inop.	Paclitaxel + carboplatin 3 kür, interval debulking Neoadjuvan paclitaxel + carboplatin 3 kür, interval debulking
Evre 4	Paclitaxel + carboplatin 6 kür

### 2.2.8. Tedavi Sonrası Takip

Biyokimyasal ve klinik takip relaps hastalığı belirlemek için düzenli aralıklarla uygulanır. CA 125 yüksekliği klinik veya radyolojik bulgulardan 3-6 ay önce ortaya çıkabilir (28). CA 125 değerinde 1-3 aylık aralıklarla arka arkaya 3 kez yükselme nüks açısından önemlidir. Ancak şüpheli nüks tümörün anatomik lokalizasyonu için görüntülemenin rolü çok önemlidir (36). Hastaların % 85'inde CA 125 saptanması rekürrens habercisidir (41). Normal CA 125 değeri saptanan ve klinik bulguları negatif olan hastaların % 40-60'ında second look ameliyatında tekrar eden hastalık saptanmaktadır (38). Second look laparotomi (SLL) makroskobik ve mikroskobik hastalığı belirlemenin en doğru yoludur; ancak bu invaziv bir yöntemdir. SLL yerine FDG-PET kullanılabileceği ve uygun maliyetli olduğu bildirilmiştir (42). 5-10 mm'den küçük lezyonlar için duyarlılık düşük kalır. Ancak, yeni kameralarla ve anatomik korelasyona izin veren iyi rezolüsyona sahip PET/BT füzyon üniteleri ile 5 mm'lik lezyonlar da daha iyi belirlenebilmektedir (43). FDG-PET, cerrahi veya biyopsiyi daha iyi yönlendirmek için

hastalığın yerinin lokalizasyonuna yardımcı olur. Bu, konvansiyonel yöntemlerin rekürren hastalığı göstermede başarısız olduğu durumlarda faydalıdır ancak, mikroskobik hastalıkta duyarlılık hala sınırlıdır (36).

## **2.3. PET ile İlgili Genel Bilgiler**

### **2.3.1. Giriş**

PET, insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyonüklidler aracılığıyla organizmadaki çeşitli biyokimyasal ve metabolik olayların in vivo olarak ölçüldüğü ve tomografik olarak görüntülediği bir görüntüleme yöntemidir. PET görüntülemesinde vücut içerisine verilen radyoaktif maddelerin dağılımlarının belirlenmesi (emisyon görüntüleme) amaçlanır (44).

PET’de, diğer Nükleer Tıp uygulamalarında olduğu gibi, görüntüleme ajanı olarak radyoaktif işaretli bileşikler (radyofarmasötik) veya direkt olarak bir radyoaktif maddenin kendisi (radyonüklid) görüntülenecek sisteme uygun bir yoldan tatbik edilerek görüntüleme yapılmaktadır (45). PET’de kullanılan radyonüklidler pozitron yayıcı nitelikte olup genellikle düşük atom numaralı, çok kısa yarı ömürlü, doğada bulunmayan ve siklotron adı verilen cihazlarda yapay olarak elde edilen elementlerdir (44). PET tarayıcıları ise hasta çevresine yerleştirilmiş, emisyonları algılayan bir dizi özel dedektörden oluşmuştur (37).

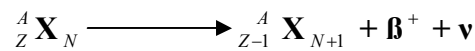
PET görüntülemesinde kullanılan radyofarmasötik ve radyonüklidlerin en önemli özelliği vücudun temel altyapı taşları olan karbon, oksijen, flor, azot gibi elementleri içermeleri ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranmalarındır (45). Flor biyolojik sistemlerde bulunan normal bir element değildir, fakat çoğunlukla hidrojen atomu veya hidroksil iyonu ile yer değiştirebilir (46).

Radyoaktif olmayan karbon, azot, oksijen ve flor molekülleri ile aynı fizyolojik ve metabolik yolları izleyen bu moleküller saldıkları uygun enerjideki ışınlar sayesinde vücut

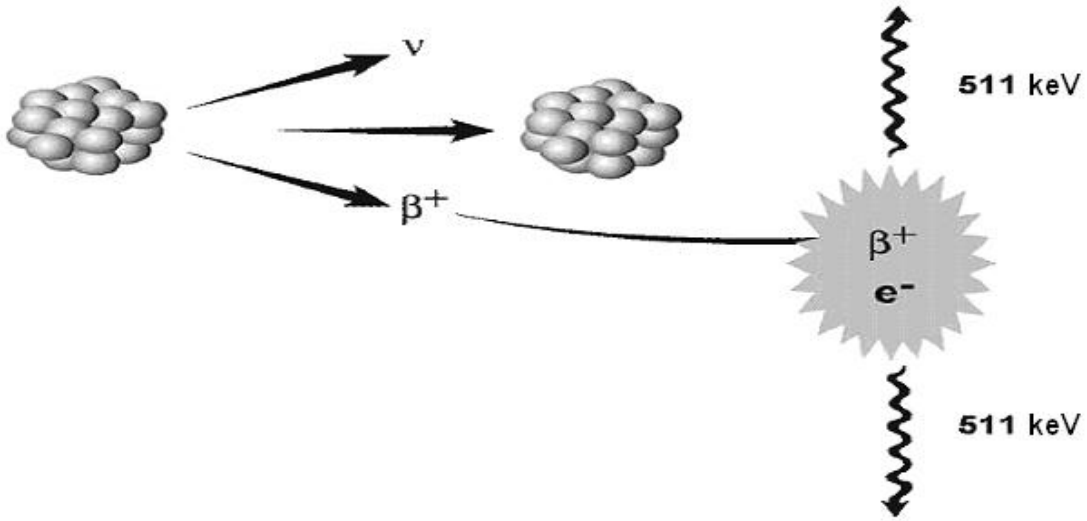
içerisinde takip edilebilmekte ve dahil oldukları fizyolojik ve metabolik yolların moleküler düzeyde görüntülenmesine olanak sağlamaktadır. Bu amaçla pozitron salıcısı radyonüklidlerle yapılan PET görüntüleme çalışmalarında işaretlenmiş glukoz, amino asit, hormon molekülleri veya metabolik prekürsörler kullanılmaktadır. PET'in çeşitli hastalıklar hakkında anatomik bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en önemli farkı fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır. Fonksiyonel görüntüleme, uygun yöntem ve görüntüleme ajanları kullanılarak doku perfüzyonunun, glukoz metabolizmasının, reseptör aktivitelerinin görüntülenmesi mümkün olmaktadır (45). Sonuçta, kullanılan radyofarmasötüğün izlemiş olduğu biyokimyasal-metabolik olayın görüntüsü elde edilmiş olur (44).

### 2.3.2. Temel Fiziksel Prensipler

Pozitron ( $\beta^+$ ), negatron ( $\beta^-$ ) olarak da adlandırılan elektron ile aynı kütleyle sahip ancak elektrondan farklı olarak pozitif yüklü, partiküler bir radyasyondur. Siklotronunda, yüklü partiküller değişken elektromanyetik alanlar yardımıyla dairesel bir eksen üzerinde hızlandırılır ve hedefe yerleştirilmiş kararlı izotoplara doğru yönlendirilirler. Bu işlem sonunda hedefte bulunan kararlı izotoplar çekirdeklerinde artan proton sayısı nedeniyle kararsız hale geçerler ve tekrar kararlı hale dönmek üzere pozitron salmaya başlarlar (45). Pozitron emisyonunda bir proton nötrona dönüşürken, ortama pozitif yüklü bir elektron ( $\beta^+$ ; pozitron) ve bir adet nötrino ( $\nu$ ) salınır. Reaksiyonda ortaya çıkan nötrino hemen hemen kütesiz olarak kabul edilen ve diğer parçacıklarla çok zayıf etkileşime giren yüksüz bir parçacıktır. Bozunum sonucunda ortaya çıkan yeni çekirdeğin atom numarası ana çekirdeğe göre bir azalırken kütle numarası aynı kalır (47). Bozunumun denklemi aşağıdaki gibidir.



Pozitron emisyonunda ortaya çıkan pozitronun ömrü çok kısadır ve enerjisine bağlı olarak ortamda 2-7 mm ilerledikten sonra ortamdaki bir elektronla birleşerek yok olur (48). Yok olma olayından sonra elektron ve pozitron,  $E=mc^2$  formülüne göre sahip oldukları kütlelerin enerji eşdeğeri olan 511 keV enerjili iki fotona dönüşürler. Bu fotonlar momentum korunumu ilkesi gereğince birbirlerine  $180^{\circ} \pm 0,25^{\circ}$  açı ile zıt yönde yayılırlar. Bu olaya anihilasyon (yok-olma) olayı, oluşan fotonlara da yok-olma fotonları denir (49). Anihilasyon süreci, çekirdekten pozitron salınmasını takiben son derece hızlı (2 nanosaniyede) gerçekleşir (Şekil-1) (37).



Şekil-1. Pozitron etkileşimleri

### 2.3.3. Temel Görüntüleme Prensipleri

PET görüntülemenin dayanak noktası her bir bozunma olayı tarafından oluşturulan zıt yöndeki gama fotonlarıdır (37). PET tarama sistemlerinde, hastaya uygulanarak vücut içerisindeki biyodağılımını tamamlayan görüntüleme ajanından kaynaklanan, aralarında  $180^{\circ}$  açı bulunan 511 keV'lik gama fotonu çiftlerini tespit etmek üzere farklı sayı ve konfigürasyonlarda dedektör halkaları mevcuttur. Birbiri ile  $180^{\circ}$  açı yapacak şekilde konuşlanmış dedektör çiftleri, belirlenen zaman limiti içerisinde (nanosaniye mertebesinde) tespit edilecek her bir gama foton çiftini sistem bilgisayarında x, y ve z

eksen koordinatları ile birlikte tek bir nokta olarak kaydeder. Bu zaman limiti dışında dedektörlere ulaşan fotonlar ise sayıma dahil edilmezler. Bu noktalar radyoaktivitenin yoğun olduğu bölgelerden daha çok, az olduğu bölgelerden ise daha az sayıda kaydedilir. Bu ham veriler sistem bilgisayarı tarafından işlenilerek tomografik PET görüntüleri oluşturulur (45). Anihilasyon olayı, bozunuma uğrayan çekirdekten yaklaşık 2 mm uzaklıkta gerçekleştiğinden vücutta FDG tutulumunun yeri doğru olarak tespit edilebilir. Vücuttaki radyofarmasötüğün dağılımının görüntüsünü oluşturmak için en sık kullanılan işleme metodu iteratif rekonstrüksiyondur (37).

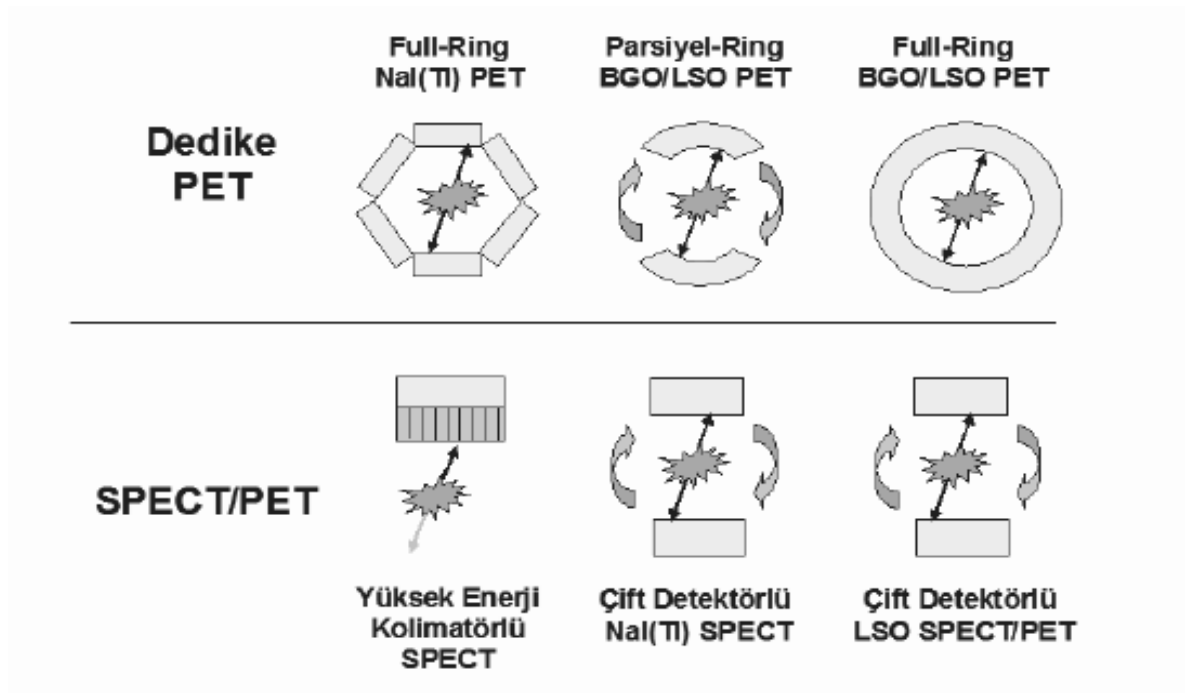
#### **2.3.4. Dedektör ve Kristal Yapıları**

PET kameralarının gantri ünitesinde diğer Nükleer Tıp görüntüleme cihazlarında olduğu gibi, hastadan gelen gama ışınları dedeksiyon kristalleri ile etkileşerek elektronik sinyallere dönüştürülür. PET detektörleri, pozitron yok olması sonucu ortaya çıkan yüksek enerjili (511 keV) gama ışınlarıyla etkileşimlere uygun olan Bizmut Germanyum Oksit (BGO), Gadolinyum Silikat Oksit (GSO), Lutesyum Silikat Oksit (LSO), Lutesyum Yitrium Silikat Oksit (LYSO), Yitrium Okzosilikat (YSO) ve Baryum Florid ( $BaF_2$ ) gibi yüksek yoğunluklu kristaller içerir (44,50). PET kameralarda küçük kübik yapıdaki kristaller hastanın içinden geçeceği, halkasal bir boşluk oluşturacak şekilde sıralanmışlardır (44). Farklı kimyasal yapılardaki sintilasyon kristallerinin özelliği, radyasyon ile etkileştikleri zaman bir ışıltı oluşturmalarıdır. Bu ışık parıltısı sintilasyon kristalinin arkasında bulunan ve pozisyon belirleme özelliği olan foton çoğaltıcı tüpler tarafından algılanır ve amplifiye edilerek sistem bilgisayarına gönderilir (45). PET tarayıcısının karakterini ve performansını etkileyen faktörler algılayıcı kristalin kimyasal yapısı ile dedektörlerin dizaynıdır. Kristallerin ışın durdurma gücü, dedeksiyon kapasitesi ve sintilasyon verimi özelliklerine göre görüntü kalitesi ve süresi değişir (51). PET sistemlerinde kullanılan kristallerin fiziksel özellikleri Tablo-5’de özetlenmiştir (50).

**Tablo-5.** Farklı kristal materyallerinin özellikleri

Özellik	NaI(Tl)	BGO	LSO / LYSO	YSO	GSO	BaF <sub>2</sub>
Yoğunluk (gr/cm <sup>3</sup> )	3,67	7,13	7,4	4,53	6,71	4,89
Etkin Z	50,6	74,2	65,5	34,2	58,6	52,2
Azalım uzunluğu (cm)	2,88	1,05	1,16	2,58	1,43	2,2
Azalım sabiti (nSn)	230	300	40	70	60	0,8
Işık verimi (Foton/keV)	38	6	29	46	10	2
Işık verimi (%)	100	15	75	118	25	5
Dalga Boyu (nm)	410	480	420	420	440	220
ΔE/E (%)	5,8	3,1	9,1	7,5	4,6	4,3

PET tarayıcılarında farklı sintilasyon kristalleri kullanılabildiği gibi farklı mekanik ve konfigürasyonlar da söz konusudur. Bunların en basiti genel amaçlı, tek dedektörlü bir gama kamerada 511 keV'lik bir kolimatör, uygun kalınlıkta NaI(Tl) kristali ve yazılım ile yapılabilecek olan görüntülemedir. Spektrumun diğer ucunda ise tam halkalı dedike PET görüntüleme sistemleri yer almaktadır (Şekil-2) (45).



**Şekil-2.** Temel dedektör yapıları

Tam halka şeklindeki dedektörlerin rezolüsyonu kısmi halka şeklindeki dedektörlere göre daha yüksektir. PET tarayıcılarının gama kameralardan önemli bir farklı özelliği de transmisyon görüntüleme yapabilmeleridir (51).

Günümüzde PET tarayıcısı ile birlikte aynı sistem içerisinde BT veya MR içeren, eş zamanlı olarak ve aynı pozisyonda hastanın görüntülenmesine olanak sağlayan sistemler de mevcut olup bu sistemler “Hibrid Sistemler” olarak adlandırılmaktadır (45). Birleşik PET/BT cihazları tek bir incelemede hem FDG-PET ile metabolik bilgi hem de BT ile anatomik bilgi sağlar (52).

### **2.3.5. Görüntüleme Yöntemleri**

PET taramalarını 2 (2D) veya 3 (3D) boyutlu olarak yapmak mümkündür. 2D görüntülemelerde dedektörler arasına kurşun veya tungsten septalar konulmak suretiyle saçılmış radyasyonun dedektörlere ulaşması önlenir. Bu şekilde yapılan taramalarda toplam sayım yaklaşık % 10-15 oranında azalmakla birlikte görüntü kalitesinde belirgin iyileşme sağlanır. PET görüntülemelerde genel bir kural olarak, toplam sayımın yeterli olduğu durumlarda mutlaka 2D tarama yapılır. Dedektörler arasında septalar olmaksızın yapılan taramalara ise 3D tarama adı verilir. Bu tip taramalarda her bir dedektör daha geniş bir alandan sayım alır ve sayım hızı yaklaşık 5-6 katına çıkar. Bu nedenle 3D taramalarda daha az miktarlarda görüntüleme ajanı kullanarak daha kısa süreler içerisinde tetkiki tamamlamak mümkündür (45).

### **2.3.6. Atenüasyon Düzeltme**

Gama ışınları vücuttan geçerken, enerjilerinin bir kısmını kaybederler. Buna atenüasyon (zayıflatma) denir. Farklı dokular yoğunluklarının farklı olması nedeni ile gama ışınlarının enerjisini farklı oranlarda azaltırlar. Vücuttaki radyoaktivite dağılımının doğru bir görüntüsünü oluşturabilmek için çeşitli doku ve organların atenüasyonları dikkate alınmalıdır (37).

PET görüntüleme de kullanılan gama fotonlarının enerjilerinin yüksek olması (511 keV) soğurulmanın belli bir oranda sınırlı kalmasını sağlasa da yüksek çözünürlüklü görüntüler elde etmek için bir düzeltmenin yapılması gerekir. Bu işleme soğurulmanın düzeltilmesi (atenüasyon koreksiyon) adı verilir. Bu düzeltmeyi yapmak için fotonların yolu üzerindeki farklı dokulara ait düzeltme katsayılarının belirlenmesine ihtiyaç vardır. Bu bilgiler PET tarama öncesi 511 keV enerjili bir nokta kaynak (Ge-68 gibi) veya X-ışınlı bilgisayarlı tomografi görüntüleri alınarak (transmisyon görüntüleme) sağlanır ve her bir görüntüye bilgisayar tarafından otomatik olarak uygulanır (45). Konvansiyonel PET tarayıcılarında dedektör içerisinde özel muhafazalar içinde yerleşmiş Germanyum(Ge)-68 veya Sezyum(Cs)-137 çubukları ile transmisyon görüntüleme yapılarak görüntülerdeki kaybı düzeltmek için atenüasyon düzeltme yapılabilmektedir. Günümüzdeki PET tarayıcılarında ise PET dedektörünün hemen önüne BT dedektörü yerleştirilerek entegre PET/BT sistemleri (Hibrid Sistemler) elde edilmiştir. Hibrid sistemlerde X-ışını hüzmesi ile sağlanan transmisyon görüntülemenin süresi eski sistemlere göre oldukça kısalmıştır (51). PET tarayıcılarında düzeltme gerektiren tek problem atenüasyon değildir. Tarayıcı tarafından algılanan tüm olaylar “gerçek” anihilasyon olayları değildir. Bazı “rastgele” koincidans olayları veya “saçılma” da algılanabilir. Rastgele koincidans olayları aslında farklı pozitron bozunmalarından oluşmuş iki fotonun aynı anda dedektöre çarpmasıyla oluşur. Saçılma ise fotonlardan birisinin hastanın bir atomuna çarparak sapması ve yön değiştirmesidir (37).

### **2.3.7. PET Görüntüleme Ajanları ve Kullanım Alanları**

PET görüntüleme de kullanılan radyonüklidlerin fiziksel yarı ömürleri 1.3 ile 110 dakika arasında değişmektedir. Fiziksel yarı ömür ( $t_f^{1/2}$ ) bir radyonüklidin başlangıç aktivitesinin yarıya düşmesi için gereken süre olup her bir radyonüklid için karakteristiktir. PET çalışmalarında % 90 oranında Flor-18 ( $^{18}\text{F}$ ) işaretli bileşikler kullanılmaktadır.

Flor-18'in fiziksel yarı ömrünün 110 dakika olması görüntüleme ajanının üretim yapan merkezlerden satın alınıp kullanılmasına olanak vermektedir. PET görüntüleme en sık kullanılan radyonüklidlerin fiziksel yarı ömürleri ve elde edilme yöntemleri Tablo-6'da özetlenmiştir.

Günümüzde en çok kullanılan PET görüntüleme ajanları ve kullanım alanları Tablo-7'de sıralanmıştır (45).

**Tablo-6.** En sık kullanılan pozitron salıcısı radyonüklidler

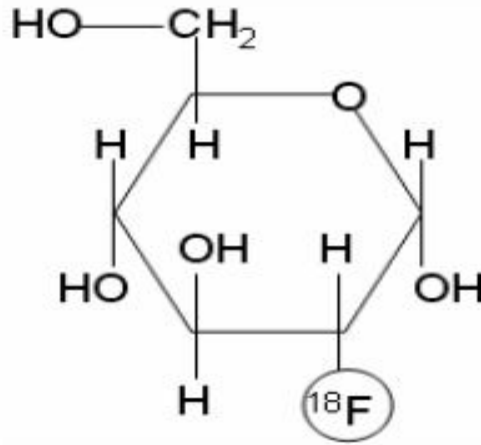
Radyonüklid	Fiziksel Yarı-ömür (dk)	Üretim Yöntemi
Oksijen-15	2.07	Siklotron
Azot-13	9.96	Siklotron
Karbon-11	20.4	Siklotron
Galyum-68	68.3	Jeneratör
Flor-18	109.7	Siklotron
Rubidyum-82	1.25	Jeneratör

### 2.3.8. FDG Tutulumunda Genel Prensipler

Birçok kanser yüksek glukoz metabolizmasına sahiptir. Bu yüzden genel olarak malign hücreler glukozu yüksek miktarda kullanır (46). Malign hücrelerin normal hücrelerden farklılaşmaları sırasında metabolizmalarında önemli farklılıklar meydana gelir. DNA sentezi, amino asit kullanımı ve glikolizisteki artış bunlar arasında sayılabilir (45). Kullanılan radyofarmasötüğün özelliğine göre PET ile birçok fonksiyonel, biyokimyasal ve metabolik parametre in vivo olarak görüntülenebilmektedir. Kan akımı, oksijen kullanımı, glukoz metabolizması, protein metabolizması, nükleik asit metabolizması ve östrojen reseptör dağılımı PET ile ölçülebilen ve en yaygın kullanılan parametrelerdir. Ancak, rutin klinik uygulamalarda da en çok kabul gören ve kullanılan PET parametresi glukoz metabolizmasının izlenmesidir. Bu amaçla Flor-18 ile işaretli FDG (Şekil-3) bileşiği kullanılmaktadır (44).

**Tablo-7.** PET görüntüleme ajanları ve kullanım alanları

Görüntüleme Ajani	Kullanım Alanı
F-18 florodeoksiglukoz	Bölgesel glukoz metabolizması
F-18 sodyum florid	Kemik tümörleri
C-11 metionin	Amino asit uptake/Protein sentezi
C-11 deoksiglukoz	Bölgesel beyin metabolizması
O-15 oksijen	Oksijen ekstraksiyon fraksiyonu
C-11 karbon monoksit	Beyin kan hacmi
O-15 karbon monoksit	Beyin kan hacmi
O-15 su	Beyin kan akımı
O-15 karbon dioksit	Beyin kan akımı
C-11 bütanol	Beyin kan akımı
C-11 N-metil spiperon	Dopamin D2, Serotonin S2 reseptörleri
F-18 N-metil spiperon	Dopamin D2, Serotonin S2 reseptörleri
C-11 raclopride	Dopamin D2 reseptörleri
F-18 spiperon	Dopamin D2 reseptörleri
Br-76 bromospiperon	Dopamin D2 reseptörleri
C-11 karfentanil	Opiat mü reseptörleri
C-11 flumazenil	Benzodiazepin (GABA) reseptörleri



**Şekil-3.** Flor-18 ile işaretli fluoro-2-deoksi-D-glukoz (FDG). Glukoz molekülündeki hidroksil grubunun (OH) çeşitli kimyasal işlemler sonucunda <sup>18</sup>F radyoizotopu ile yer değiştirmesi sonucu elde edilir.

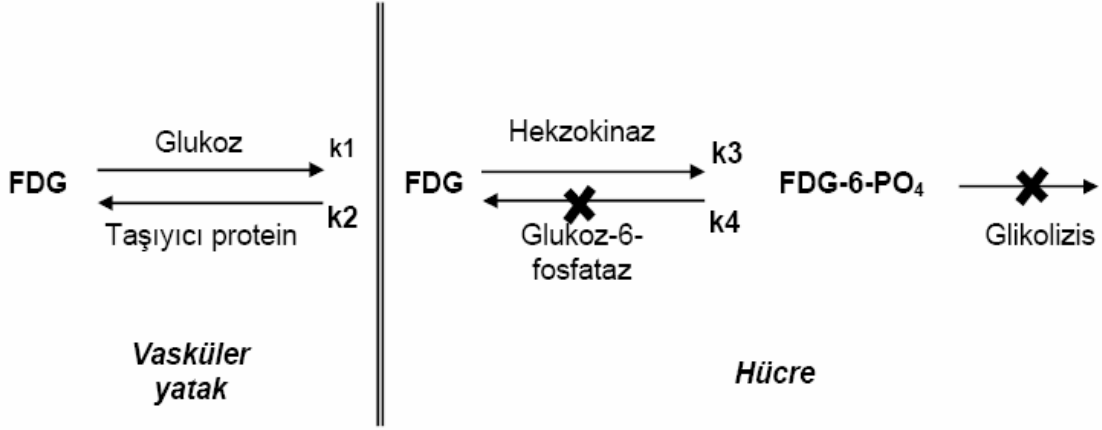
Monosakkaritlerden enerji eldesi, glukozun laktik asite dönüşümü sırasındaki glikolizis yoluyla gerçekleşir. Anaerobik şartlarda pekçok dokunun enerji eldesinde

kullandığı temel metabolik yol glikolizisdir. Tümör dokusunda dominant olan beş adet glukoz taşıyıcı protein (glut 1-5) tanımlanmıştır. Malign hücrelerin belirgin biyokimyasal karakteristik özellikleri arasında hücre yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle glut 1 ve glut 3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (heksokinaz ve fosfofuruktokinaz) artışı; buna karşın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya (karaciğer ve bazı hepatosellüler kanserler hariç) bağlı düşük defosforilasyon hızı sayılabilir.

Tümör hücrelerindeki bu artmış glikolitik hız ve azalmış defosforilasyon hızı, florodeoksiglukoz (FDG) kullanılarak yapılan PET görüntülemenin temelini oluşturur (45, 46).

FDG metabolizması, glukoz metabolizmasının ilk basamaklarıyla benzerdir. Glukoz ve FDG hücre içerisine glukoz taşıyıcıları tarafından alınır (46). Hücre içerisine giren FDG, heksokinaz enzimi ile FDG-6-P'a fosforile edilmesine karşın daha ileri metabolizma yollarına giremeyerek hücre içerisinde akümüle olur (Şekil-4) (45). Glukoz-6 fosfatı metabolize eden enzimler FDG-6-P'ı substrat olarak kullanamazlar. Bu yüzden FDG-6-P glikojen sentezinde kullanılamaz, heksozmonofosfat ve glikolitik yolda kullanılamaz. Bunun yerine hücre içinde birikir (46). Normal hücreler ile karşılaştırıldığında tümör hücrelerindeki azalmış glukoz-6-fosfataz enzim düzeyleri, buna karşın artmış hücre proliferasyonu ve hücrel enerji ihtiyacı FDG-6-P'ın hücre içinde daha uzun süre lokalize olmasını sağlar (45).

FDG, kanser spesifik bir ajan olmayıp; sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyon ve serebral abse gibi pekçok enfeksiyöz ve enflamatuar hastalıkta da artmış tutulum göstermektedir. Bununla birlikte malign lezyonlarda, benign patolojilerin aksine geç döneme kadar izlenen FDG retansiyonu ayırıcı tanıda kısmen de olsa fayda sağlamaktadır (45).



**Şekil-4.** FDG uptake'inin değişik basamakları için kompartman modeli

FDG uptake'i plazma glukoz düzeyinden etkilenmekte olup yüksek glisemi düzeylerinde tümör dokusundaki FDG tutulumunun azaldığı gösterilmiştir. FDG uptake'inin glukoz tarafından inhibe edilmemesi için en az 4 saat açlık ve 150-200 mg/dL altında glisemi düzeyi gereklidir. Miyokardiyal aktivitenin minimum olması ve mediastinal metastazların yüksek duyarlılıkla dedeksiyonu için ise 12 saat açlık önerilmektedir. FDG ile yapılan onkolojik çalışmalarda 10-20 mCi FDG'nin i.v. enjeksiyonundan yaklaşık 60 dk sonra PET görüntüleme yapılır (45).

### 2.3.9. FDG'nin Normal Tüm Vücut Biyodağılımı ve Varyasyonlar

Yaşayan bütün hücreler glukoz kullanacağı için FDG-PET imajlarında normal doku tutulumları olacaktır. Onkolojik amaçlı FDG-PET görüntülerinin değerlendirilebilmesi için vücuttaki normal FDG dağılımının ve bazı fizyolojik koşullarda olabilecek varyasyonların iyi bilinmesi gerekmektedir (44). Dolaşımdan glukoz taşıyıcı proteinler aracılığı ile hücre içerisine transport edilen FDG vücutta glukoz ile oldukça benzer biyodağılım gösterir. Organların da büyük bir çoğunluğu hücre içerisine girene kadar FDG'yi glukozdan ayırt edemez (45).

FDG enjeksiyonundan 1-2 saat sonra elde edilen tipik bir FDG tüm vücut görüntüsünde beyin, kalp ve üriner kanal en bariz aktivite tutan yerler olarak göze çarpar (44).

Serebral korteks glukoz kullanımı nedeniyle genellikle çok yoğun FDG uptake'ine sahiptir. Ayrıca bazal gangliyonlarda, talamusta ve serebellumda FDG birikimi izlenmektedir (44,45).

Miyokard, açlık durumunda serbest yağ asitlerini primer substrat olarak kullanmasına rağmen, toklukta insülinin antilipolitik etkisi nedeniyle glukozu daha çok kullanmaya başlar (44). Toklukta belirgin, açlık durumunda ise genellikle hafif düzeyde FDG'ye ait miyokard aktivitesi izlenir (45).

Normalde glukozu absorbe eden böbrekler FDG'yi glukoz gibi algılamazlar. Bunun sonucunda FDG proksimal tübüllerde bir miktar reabsorbsiyona uğramasına karşın büyük oranda filtrasyon ile vücuttan atılır. FDG'nin fizyolojik renal ekskresyonu nedeni ile böbrek ve mesane aktivitesi belirgin olarak izlenir (45). Üriner kanal uptake'i hidrasyon, diürez ve mesane kateterinin olup olmasına göre değişkenlik gösterebilmektedir (44).

Tonsiller dokuda orta derecede simetrik aktivite görülmesi yaygındır. Adenoidal dokuda yetişkinlerde belirgin tutulum olmaz; fakat çocuklarda belirgin tutulum görülebilir (53). Ayrıca ağız tabanı ön kesiminde ve FDG enjeksiyonu sonrası sakız çiğneyen veya konuşan olgularda sırası ile masseter kas grubu ve larinksde de FDG uptake'i gözlenebilir (45). Krikoaritenoid kaslar ve vokal kordlarda tek taraflı FDG aktivitesi yokluğu tek taraflı rekürren laringeal sinir felcinin işaretidir (54). Tiroidin FDG tutulumu nispeten değişiklik gösterir. Graves'de ve subakut tiroiditte homojen belirgin bir tutulum görülebilir. Diffüz tutulum Hashimoto tiroidinde de görülebilir. Fokal uptake tiroid nodüllerinde görülebilir, nodülün malign olma olasılığını artırır (46).

Mediasten kan havuzu aktivitesinden dolayı her zaman gözüktür. Akciğerlerdeki FDG tutulumu çok düşüktür (44).

Kahverengi yağ dokusunun son zamanlarda FDG biyodağılımını etkileyen önemli bir etken olduğu fark edilmiştir. Kahverengi yağ dokusu sıklıkla boyunda, omurga boyunca

ve abdomende bulunur. Gergin veya üşüyen hastalarda omurga boyunca veya boyunda kahverengi yağ dokusuna paralel olarak noktasal uptake görülebilir (46).

Hafif düzeyde heterojen artmış karaciğer aktivitesi FDG-PET görüntülemeye sıklıkla izlenen bir bulgudur. Tedavi edilmiş veya edilmemiş bazı karaciğer metastazlarının, normal karaciğer dokusu ile eşit düzeyde aktivite tutulumu göstermesi nedeniyle bu metastazları FDG-PET ile ayırt etmek her zaman mümkün olmayabilir. Dalakta normalde hafif düzeyde FDG uptake' i izlenirken granülosit stimülasyon faktörleri kullanılarak yapılan tedaviye bağlı olarak FDG tutulumu diffüz olarak artabilir (45).

Normalde düşük düzeyde kas uptake' i izlenmektedir. Yoğun egzersiz yapılması durumunda ise artmış kas uptake' i izlenebilir. FDG-PET görüntüleme yapılan olgularda strese bağlı gerginlik nedeni ile özellikle trapezius ve paraspinal kaslarda artmış FDG uptake' i izlenebilir (45). Serum insülin düzeyleri yükseldiğinde diffüz kas uptake' i görülebilir (46).

Benign kemik lezyonları, Paget hastalığı ve iyileşmekte olan akut kırıklar da artmış FDG tutulumu gösterebilir. İskelet sisteminin radyoterapi yapılan bölgelerinde erken dönemde enflamasyona bağlı olarak artmış, daha sonra ise radyasyon nekrozu nedeni ile azalmış FDG tutulumu izlenebilmektedir. Osteodejeneratif eklem ve disk hastalıklarında da artmış aktivite tutulumu saptanabilir. FDG-PET' de kemik iliğinde genellikle hafif düzeyde homojen aktivite tutulumu izlenir. Kemoterapi sonrası yenilenen kemik iliğine bağlı olarak ilk bir ay içerisinde artmış kemik iliği aktivitesi gözlenirken, granülosit stimülasyon faktörleri ile yapılan tedaviye bağlı olarak da kemik iliğinde diffüz artmış FDG akümüasyonu izlenebilir (45).

Gastroözefagial bileşkede uptake görülmesi olağandır. Diffüz veya segmental uptake midede veya kolonda görülür (46). FDG' ye ait segmental kolon uptake' i genellikle enflamasyon ile ilişkili iken diffüz uptake genellikle normal varyasyonu yansıtmaktadır.

Düz kas aktivitesine bağı olarak midede, yutulan tükürükteki FDG'ye bağı olarak ise özefagusta hafif düzeyde uptake izlenebilir (45). Barsak duvarı içinde kolon duvarına komşu, özellikle karaciğer zemin aktivitesinden daha yoğun fokal FDG aktivitesi sıklıkla villöz adenomatöz polip veya primer kolon karsinomu ile uyumludur (54).

Genç erişkinlerde ve çocuklarda timusda FDG uptake'i görülebilir. Bu genellikle karakteristik olarak "ters V" şeklindedir ve bu nedenle genellikle anterior mediasten tümörleri ile karışmaz. Kemoterapi sonrasında timusun boyutlarında ve FDG tutulumunda artış olur (46,53).

Ciddi aterosklerotik hastalıkta, anevrizmalarda ve ayrıca daha yoğun olarak tromboflebitte vasküler sistemde FDG tutulumu görülebilir. Vasküler greftlerde ve kateter portundan yapılan enjeksiyonlarda kateter boyunca FDG tutulumu izlenmesi normal bir bulgu olarak kabul edilmelidir (55).

Erkeklerde normal testislerde FDG uptake'i görülebilir ve bu yaşlı erkeklerden daha çok gençlerde ortaya çıkar (53). Menstrüasyon sırasında uterusda da değişik düzeyde aktivite tutulumu saptanabilir (45).

Premenopozal kadınlar ile hormon replasman tedavisi için östrojen alan postmenopozal kadınlarda meme dokusunda orta derecede FDG tutulumu gözlenebilmektedir. Tutulum biçimi genellikle simetriktir ve fizyolojik olarak kolaylıkla ayırt edilir, ancak olası lezyonlar bu normal aktivite tarafından gizlenebilir. Emziren annelerde bilateral yoğun FDG uptake'i görülebilir (53). Silikon, inflamatuvar reaksiyona neden olabilir. Yanlış pozitif lenf nodu uptake'ine yol açabilir (46).

### **2.3.10. PET Görüntülemenin Klinik Avantajları**

- Hastalıkların oluşumu sürecinde fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler yapısal değişikliklerden daha önce ortaya çıkar. Bu nedenle PET ile erken tanı, dolayısıyla etkin tedavi ve uzun sağkalım süreleri sağlanır.

- Hastanın uygulanan tedaviye yanıtı erken dönemde değerlendirilerek daha etkin tedavi alternatifleri araştırılır, gereksiz yatak işgali önlenirken hastalar ilaçların komplikasyon ve yan etkilerinden korunur.
- Onkolojik olguların evrelendirilmesinde birden fazla test ile sağlanabilecek veriler tek bir görüntüleme sağlanarak hasta mağduriyeti önlenir, ekonomik kazanç sağlanır, hastanın alacağı iyonizan radyasyon dozu minimuma indirgenir.
- Cerrahi tedaviden yarar görmeyecek hastalar elimine edilerek gereksiz masraf, iş gücü ve zaman kaybı önlenir; hastalar gereksiz cerrahinin getireceği mortalite ve morbiditeden korunur.
- Kantitatif değerlendirmeler yapmak suretiyle (örneğin; serebral kan akımının ml/dk/gr doku, glukoz metabolizmasının mg/dk/gr doku, kan hacminin ml gibi değerlendirilmesi) daha gerçekçi klinik değerlendirmeler yapılır.
- Yaygın hastalıkta en uygun biyopsi yeri tespit edilebilir.
- Tümör rekürrensi ve radyasyon nekrozunun ayırıcı tanısı kolaylıkla yapılarak uygun tedavi yöntemi seçilir (45).

### **2.3.11. PET/BT Uygulamaları**

PET görüntüleme günümüzde en çok onkoloji, kardiyoloji ve nöroloji alanlarında kullanılmaktadır (45).

<sup>18</sup>F-FDG-PET/BT endikasyonları aşağıdakileri içermektedir; ancak bunlarla sınırlı değildir (52):

- Malign/benign lezyon ayırımı yapmak,
- Metastatik lezyon tespit edildiğinde veya paraneoplastik sendromda primer tümörün yerini belirlemek,
- Bilinen malignitenin evrelemesi,
- Malignite tedavisinin etkilerini izlemek,

- Tedavi uygulamasından sonra fizik muayenede veya diğer görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen lezyonun tümör mü yoksa fibrozis veya nekroz mu olduğunu belirlemek,
- Özellikle tümör belirteç düzeyinin arttığı durumlarda tümör rekürrensini tespit etmek,
- Biyopside en iyi bilgi verecek tümör bölgesini seçmek,
- Radyoterapi planlamasına kılavuzluk yapmak,
- Enfeksiyon ve ateroskleroz değerlendirmesi gibi onkoloji dışı uygulamalar.

### 2.3.12. Kantifikasyon

PET görüntülerinde vizüel değerlendirmenin yanı sıra kantitatif değerlendirmelerde mümkündür (44). Bu amaçla klinik çalışmalarda yarı sayısal bir değer kullanılır. Birçok değişik şekilde adlandırılmasına karşın kullanılan en popüler terim standardize edilmiş uptake oranı (SUR) ya da bilinen diğer bir adı ile standardize edilmiş uptake değeri (SUV)'dir. Bir lezyonun artmış <sup>18</sup>F-FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign/benign dokuların ayırımını değerlendirmede kullanılan kantitatif bir kriterdir (45). SUV, PET görüntülerindeki ilgi alanından (ROI) elde edilen doku aktivite konsantrasyonunun hastaya enjekte edilen radyoaktivite dozuna bölümünün kalibrasyon faktörleri (hasta ağırlığı, vücut yüzey alanı veya yağsız vücut kitlesi) ile çarpımıyla belirlenir (56).

$$SUV = (C_{ROI} / A) \times WT$$

$C_{ROI}$  : İlgi alanındaki (ROI) dokuda düzeltilmiş radyoaktivite konsantrasyonu [ $\mu$ Ci/g (Bq/g)]

A : Enjekte edilen radyoaktivite dozu [ $\mu$ Ci (Bq)]

WT : Hasta ağırlığı

Kullanılabilecek olan bir diğeryöntem de dinamik PET çalışması ile hesaplanabilen metabolik glukoz hızı ölçümüdür. Ancak metabolik glukoz hızı ölçümü daha karmaşık olması ve yapılan çalışmalarda SUV ile yüksek korelasyon göstermesi nedeniyle günlük pratikte kullanılmamaktadır (57).

Eğer FDG tüm vücutta aynı konsantrasyonu gösterirse SUV değeri olarak “1” elde edilecektir. SUV'nin 1'den büyük olması artmış aktivite tutulumunu, 1'den küçük olması ise azalmış aktivite tutulumunu yansıtır (58). Kan havuzundan daha yüksek uptake oranına sahip lezyonlar genellikle maligniteyi düşündürmektedir (45).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hastalar**

Bu çalışma için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (2008/317) onay alındı.

Çalışmaya, Nisan 2008 ile Şubat 2010 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na opere over karsinomu tanısı ile gelmiş, patoloji raporları olan, tümör belirteçleri çalışılmış, abdominal BT ve FDG-PET/BT tetkikleri yakın zamanlı (1 ay içerisinde) yapılmış, tümör belirteçlerinde yükselme veya BT'de şüpheli lezyon görünümü nedeniyle FDG-PET/BT yapılmış olan toplam 34 kadın hasta dahil edildi.

#### **3.2. PET/BT Görüntüleme, BT Görüntüleme ve Tümör Belirteçleri**

Çalışmaya dahil edilen hastaların PET/BT görüntülemesi anabilim dalımızda mevcut olan "Siemens Biograph 6 Hires PET/BT" cihazı ile yapılmıştır. Hastalar PET/BT görüntüleme için son bir gün içerisinde ağır fiziksel aktiviteden kaçınmış ve en az 6 saat aç olarak randevularına çağrıldı. Hastalara radyofarmasötik enjeksiyonundan önce glukometre (GlucoDr Supersensor) ile parmak ucundan kan şekeri ölçüldü. 5 mg Alprazolam verilerek normal oda ısısı ortamında dinlendirildi. Ayrıca 100 ml Osmolak solüsyon 1000 ml su ile görüntülemeden 30 dakika önce hastaya içirildi. Kan glukoz düzeyleri 150 mg/dL'nin altında olan hastalara 10-15 mCi <sup>18</sup>F-FDG intravenöz yoldan anjioket yardımıyla enjekte edildi ve enjeksiyondan sonra anjioket 10-20 ml serum fizyolojik ile yıkandı. Enjeksiyonu takiben radyofarmasötiğin biyodağılımının tamamlanması ve ideal tümör tutulumunun oluşması için sakin ve rahat bir ortamda, hareket etmemesi söylenerek hasta 45-60 dakika dinlendirildi. Bekleme süresi sonunda hastanın mesanesi boşalttırılarak sırtüstü pozisyonda kollar yanda olacak şekilde PET/BT tarayıcının yatağına yatırıldı. Önce rehber amaçlı topogram görüntüleri, ardından kafa

tabanından uyluk 1/3 proksimaline kadar olan vücut bölümlerinin I.V. kontrastsız BT görüntüleri ve takiben PET görüntüleri alındı. Hastaların PET/BT görüntüleri ortalama 7-8 yatak pozisyonunda, 2 mm'lik kesitler halinde alınarak yaklaşık 25 dakikada tamamlandı.

Abdominal BT görüntülemeye tüm hastalara yaklaşık 2 saat önceden içerisine 50 cc iyonik kontrast madde katılmış 1500 ml su solüsyon olarak oral yoldan içirmeye başlanmış olup (hasta her on dakikada bir bardak içecek şekilde), intravenöz yoldan hastaların ağırlıklarına göre ortalama 90- 150 ml I.V. kontrast madde infüzyonunu takiben sırtüstü pozisyonunda, Multislice BT (Siemens Sensation 64) cihazı ile 5/0.6 mm'lik kesitler halinde görüntüler elde edilmiştir. Üstte diyafragma ve akciğer bazali, altta pelvis tabanını içerecek şekilde tüm abdomen ve pelvis görüntü alanına dahil edilmiştir.

Tümör belirteçleri (CA 125) Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında kemoluminesans yöntemi ile çalışıldı. CA 125 için normal sınırlar 0-35 U/ml'yd.

### **3.3. Siemens Biograph- 6 Model HIRES PET/BT**

Siemens Biograph- 6 Model HIRES PET/BT cihazı detektör teknolojisi olarak en son teknolojilerden biri olan LYSO kristallerinden imal edilmiştir. LYSO sintilasyon materyalleri en hızlı bozunma zamanına sahip krital tiplerinden biridir. Bu sayede hasta çekim süreleri NaI(Tl), GSO, BGO gibi diğer kristal türlerine sahip PET cihazlarına göre daha kısa tutulabilmektedir.

Siemens PET cihazı 70 cm çaplı FOV'a (Field of View) sahip olan halka şekilli üç detektör dizisine sahip olup her halka bloğu 48 adet bağımsız sintilasyon blok detektörden oluşmaktadır. Ayrıca her bir blok detektör, duyarlılığının artırılması amacıyla kendi içinde  $13 \times 13 = 169$  adet bağımsız kristal parçacığına ayrılmış olup, sistem toplamda 24336 adet bağımsız sintilasyon kristali elemanına ayrılmış olmaktadır. Her bir blok kristal 4 adet PMT ile sisteme bağlanmıştır. Sistem sadece 3D (3 Dimension- 3 Boyutlu) modunda

çalışmaktadır. PET cihazı ayrıca sistemle birleşik olarak çalışan bir BT cihazına da sahip olup, sistemin bilgisayar aracılığı ile her iki sistemden elde edilen görüntüler üst üste çakıştırılarak her iki görüntünün aynı anda yorumlanabilmesi sağlanabilmektedir (Resim-1). BT, spiral tüp yapısı ile geleneksel BT'lerdeki çekim sürelerinden çok kısa sürelerde tüm vücut görüntülemeleri yapabilmektedir. Görüntü dilim kalınlıkları 0.6 ile 10 mm arasında oluşturulabilmektedir.



**Resim-1.** Siemens Biograph-6 model HIRES PET/BT cihazı

### **3.4. Görüntülerin Değerlendirilmesi**

Tüm hastaların FDG-PET/BT ve Kontrastlı abdominal BT görüntüleri dijital arşiv ortamından alındı. PET/BT görüntüleri iki nükleer tıp uzmanı tarafından abdominal BT görüntüleri de iki radyoloji uzmanı tarafından birbirlerinden habersiz olarak

değerlendirildi. PET/BT görüntülerinin ve BT görüntülerinin yorumlanmasında farklılık olduğu durumlarda bir konsensusa varıldı. FDG-PET/BT görüntüleri tüm vücut projeksiyonu (MIP) ve üç ortogonal planda (aksiyel, koronal ve sagittal) 2 mm'lik kesitler halinde incelendi. FDG-PET görüntülerinin yorumlanmasında anatomik lokalizasyon için BT görüntüleri kullanıldı ve fizyolojik tutulum alanları dışında zemin (background) aktivitesine oranla artmış FDG tutulumu gösteren lezyondan ilgi alanı belirlenerek aşağıdaki formüle göre standardize edilmiş maksimum uptake değeri (SUVmax) iş istasyonu bilgisayarında bulunan program (Siemens Multimodality Workplace TrueD) ile otomatik olarak hesaplandı.

$$\text{SUV}_{\text{max}} = \frac{\text{İlgi alanındaki dokuda radyoaktivite konsantrasyonu (mCi/ml)}}{\text{Enjekte edilen radyoaktivite dozu (mCi) / vücut ağırlığı (kg)}}$$

Fizyolojik tutulum alanları dışında zemin aktivitesine oranla artmış FDG tutulumu (SUVmax değeri 2.5 ve üzeri) gösteren odaklar (rekürrens, implant, lenf nodu metastazı, karaciğer metastazı) pozitif lezyonlar olarak değerlendirildi.

Abdominal BT görüntüleri, iş istasyonu bilgisayarında bulunan program (Siemens Multimodality Workplace 3D) ile üç ortogonal planda (aksiyel, koronal ve sagittal) rekürrens, lenf nodu tutulumu, batın içi implant ve karaciğer metastazı açısından değerlendirilerek yorumlanmıştır.

### **3.5. Yorumlama ve İstatistiksel Analiz**

PET/BT'de izlenen, ancak histopatolojik olarak teyit edilmeyen, 6 aylık klinik izlemde ve görüntülemelerde görünüm ve boyut özellikleri nedeniyle rekürrens düşündürülen ya da patoloji ile kanıtlanan olgular gerçek (+) olarak kabul edildi. PET/BT'de normal dışı aktivite tutulumu izlenmedi ve klinik izlemde de rekürrens düşündürülen bulgu saptanmadı veya herhangi bir lezyonda patolojik olarak rekürrens gösterilemedi ise bu

lezyonlar gerçek (–) olarak kabul edildi. Klinik izlemde rekürrens gösterilen olgularda PET/BT’de normal dışı aktivite tutulumu saptanamadı ise yalancı (–) olarak kabul edildi.

PET/BT, abdominal BT ve tümör belirteci (CA 125) için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) hesaplandı.

Sensitivite: Gerçek pozitif (GP) / Gerçek pozitif (GP) + Yalancı negatif (YN)

Spesifite: Gerçek negatif (GN) / Gerçek negatif (GN) + Yalancı pozitif (YP)

Pozitif prediktif değer: GP / GP + YP

Negatif prediktif değer: GN / GN + YN

#### 4. BULGULAR

Hastaların yaşları 34-80 arasında olup; ortalama yaş  $54,6 \pm 10,7$ 'dir. 34 hastanın 25'i Seröz kistadenokarsinom (% 73,54), 2'si Endometrioid karsinom (% 5,88), 3'ü Clear cell karsinom (% 8,82), 2'si Malign Brenner tm (% 5,88), 2'si Müsinöz kistadenokarsinom (% 5,88)'dur. 34 hastanın 25'inde tümör belirteç (CA 125) yüksekliği vardı. 9 hastada ise tümör belirteçlerinde yükselme olmayıp, BT'de nüks düşündürülen bulgular mevcuttu (Tablo-8).

Tümör belirteç yüksekliği olan 25 hastanın 4'ünde (18, 21, 23, 24 numaralı hastalar) yeniden operasyonla, geri kalan kısmında ise klinik olarak ve görüntüleme yöntemleri ile takiple nüks mevcudiyeti teyit edildi. CA 125 yüksekliği olan bu 25 hastanın 5'inde BT'de, 1'inde de FDG-PET/BT'de nüks lezyon gösterilemedi. FDG-PET/BT'de artmış FDG tutulumu gösteren bir lezyon izlenmeyen hastanın BT'sinde kistik lezyon tanımlanmıştı. Hastanın takip BT'lerinde batında çok sayıda kistik karakterde metastatik lezyon tespit edildi. 25 hastanın 19'unda hem BT, hem de FDG-PET/BT ile nüks lezyon gösterildi. Bunların 11'inde FDG-PET/BT'de BT'ye göre daha fazla sayıda lezyon izlendi. BT'de saptanamayan ancak FDG-PET/BT ile tespit edilen lezyonların bir kısmı implant, bir kısmı ise lenf nodlarıydı.

Tümör belirteçleri normal olduğu halde BT'de şüpheli lezyonları olan 9 hastanın yalnızca 1'inde (26 numaralı hasta) FDG-PET/BT'de nüks ile uyumlu lezyon tespit edildi ve yeniden opere edilen hastada tanı histopatolojik olarak doğrulandı. Kalan 8 hastanın hiçbirinde takiplerde nüks ile uyumlu klinik bulgu ve lezyon saptanmadı.

Rekürrens pozitif kabul ettiğimiz 26 hastada FDG-PET/BT ile batın (abdomen ve pelvis) dışı uzak metastaz bulgusuna rastlamadık. Bu hastaların hiçbirinin diğer görüntülemelerinde de batın dışı uzak metastaz tanımlanmamıştı.

Bu bulgulara dayanarak FDG-PET/BT'nin sensitivitesi % 96.1 (25/26), spesifitesi % 100 (8/8), pozitif prediktif değeri (PPD) % 100 (25/25), negatif prediktif değeri (NPD) ise % 88.9 (8/9) olarak bulundu. BT'nin sensitivitesi % 80.8 (21/26), pozitif prediktif değeri ise % 72.4 (21/29) olarak bulundu. BT'nin spesifitesi (0/8) ve NPD'i (0/5) % 0 olarak bulundu. Tümör belirtecinin (CA 125) sensitivitesi % 96.1 (25/26), spesifitesi % 100 (8/8), PPD'i %100 (25/25), NPD'i % 88.9 (8/9) olarak bulundu.

**Tablo-8.** Hastaların klinik tanı ve görüntüleme özellikleri

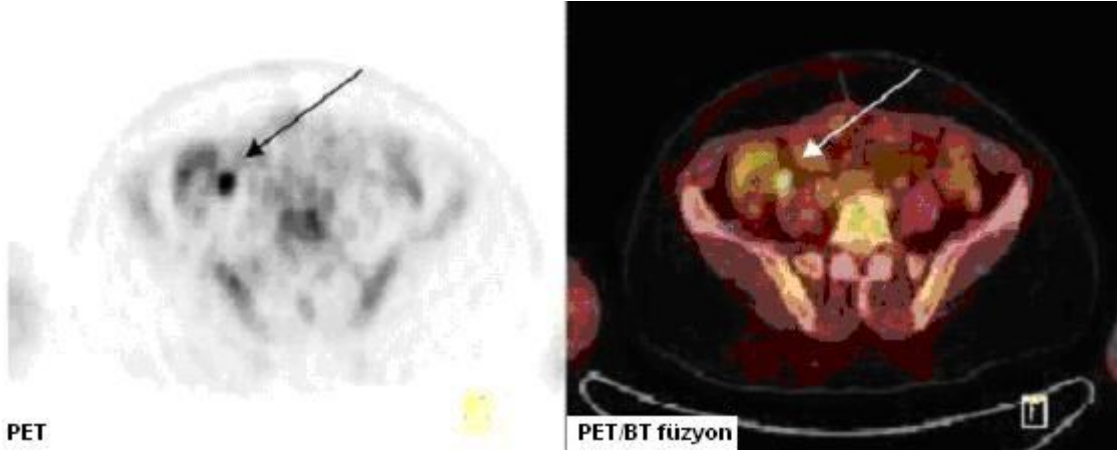
Sıra	Yaş	Patoloji	BT	FDG PET/BT	Rekürrens
<b>CA125 artmış</b>					
1	47	Seröz kistadenokarsinom	-	+	+
2	65	Seröz kistadenokarsinom	+	+	+
3	71	Seröz kistadenokarsinom	+	+	+
4	59	Endometrioid karsinom	+	+	+
5	56	Seröz kistadenokarsinom	+	+	+
6	53	Seröz kistadenokarsinom	+	+	+
7	57	Seröz kistadenokarsinom	+	+	+
8	62	Seröz kistadenokarsinom	-	+	+
9	74	Seröz kistadenokarsinom	+	+	+
10	43	Seröz kistadenokarsinom	+	+	+
11	47	Seröz kistadenokarsinom	+	+	+
12	53	Seröz kistadenokarsinom	+	+	+
13	41	Seröz kistadenokarsinom	-	+	+
14	44	Seröz kistadenokarsinom	+	+	+
15	45	Clear cell karsinom	+	+	+
16	48	Müsinöz kistadenokarsinom	+	+	+
17	43	Seröz kistadenokarsinom	+	-	+
18	80	Seröz kistadenokarsinom	+	+	+
19	64	Seröz kistadenokarsinom	+	+	+
20	53	Clear cell karsinom	+	+	+
21	47	Seröz kistadenokarsinom	+	+	+
22	34	Seröz kistadenokarsinom	+	+	+
23	51	Malign Brenner tm	-	+	+
24	43	Seröz kistadenokarsinom	+	+	+
25	54	Seröz kistadenokarsinom	-	+	+
<b>CA 125 normal</b>					
26	59	Seröz kistadenokarsinom	+	+	+
27	62	Clear cell karsinom	+	-	-
28	45	Seröz kistadenokarsinom	+	-	-
29	59	Seröz kistadenokarsinom	+	-	-
30	64	Müsinöz kistadenokarsinom	+	-	-
31	68	Malign Brenner tm	+	-	-
32	68	Seröz kistadenokarsinom	+	-	-
33	53	Seröz kistadenokarsinom	+	-	-
34	44	Endometrioid karsinom	+	-	-

**Tablo-9.** Rekürren over kanseri tanısında FDG-PET/BT, BT ve CA 125 için sonuçlar

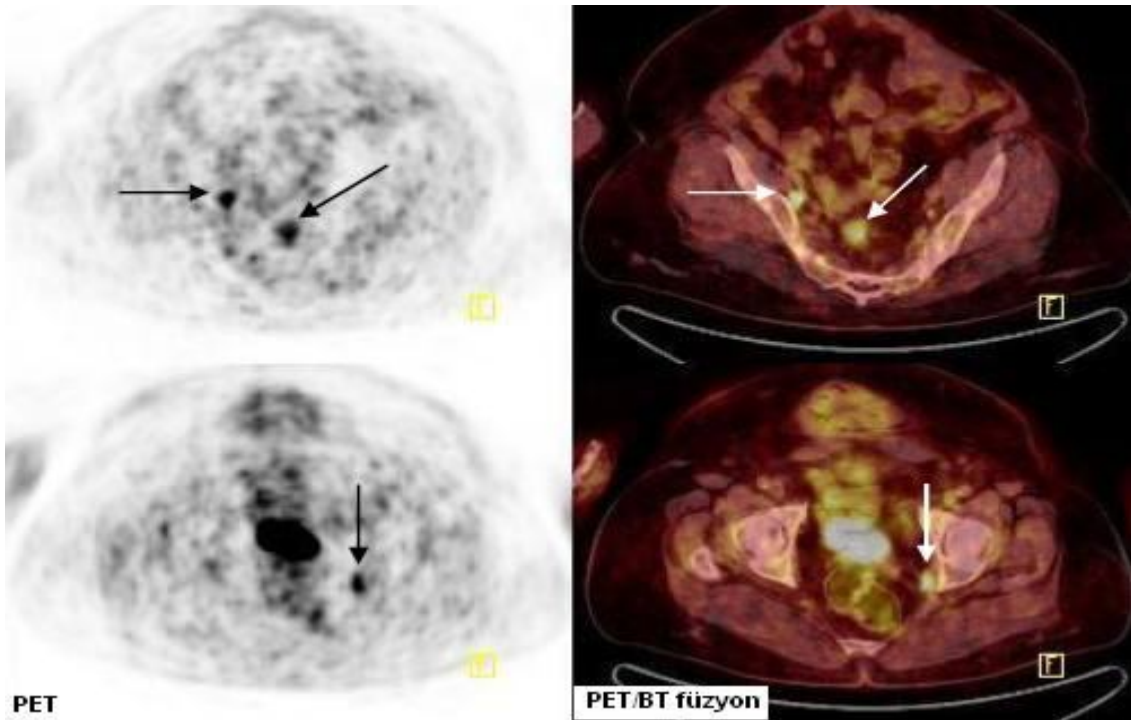
	Sensitivite %	Spesifite %	PPD %	NPD %	GP	YN	GN	YP
FDG-PET/BT	96,1	100	100	88,9	25	1	8	0
BT	80,8	0	72,4	0	21	5	0	8
CA 125	96,1	100	100	88,9	25	1	8	0

GP: Gerçek pozitif, YN: Yalancı negatif, GN: Gerçek negatif, YP:Yalancı pozitif

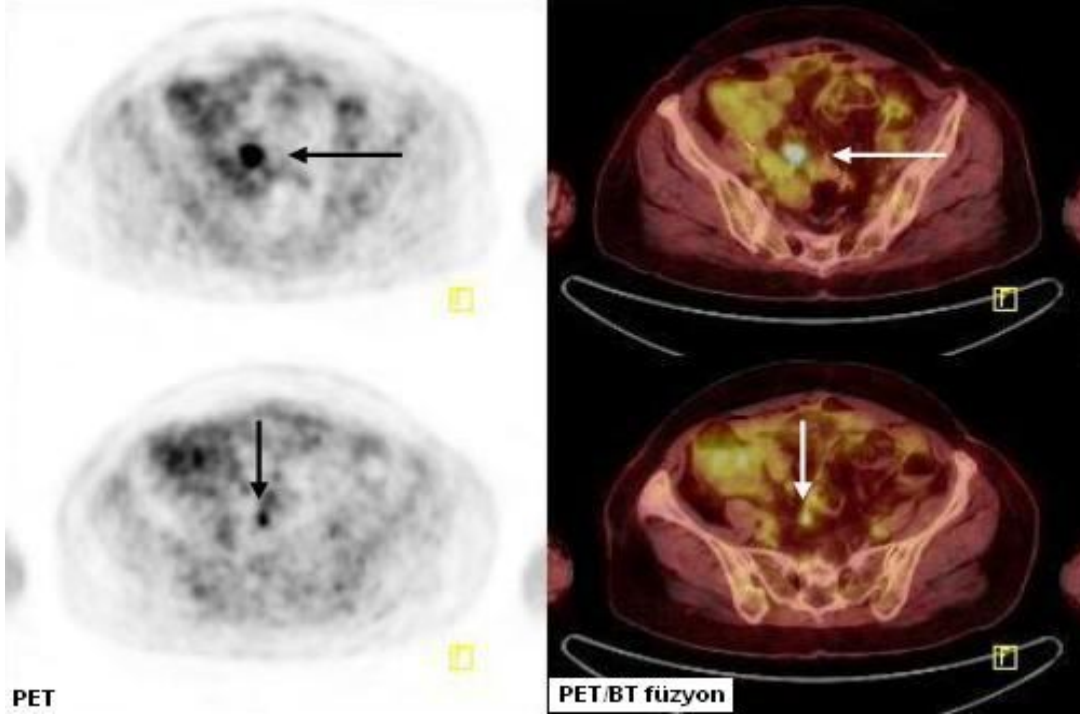
Bazı hastalara ait imajlar Resim 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ve 10'da gösterilmiştir.



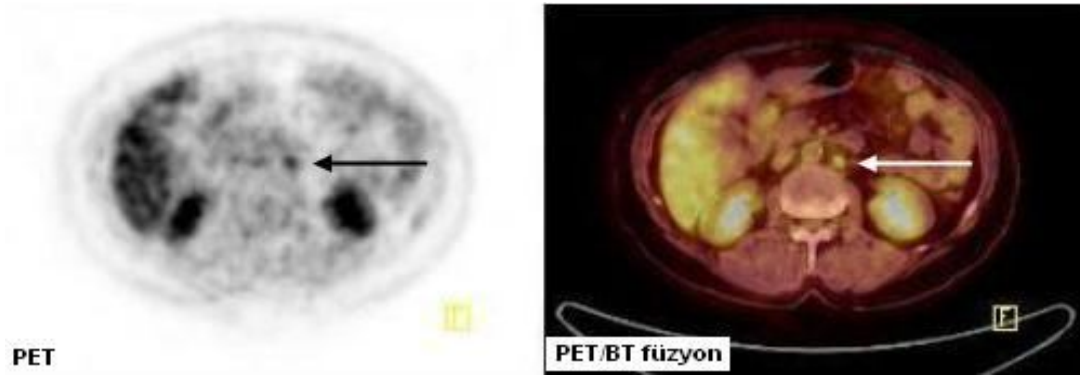
**Resim-2.** Periçekal mesafede artmış FDG tutulumu gösteren implant ( $SUV_{max}$  :6,5) (Hasta 1)



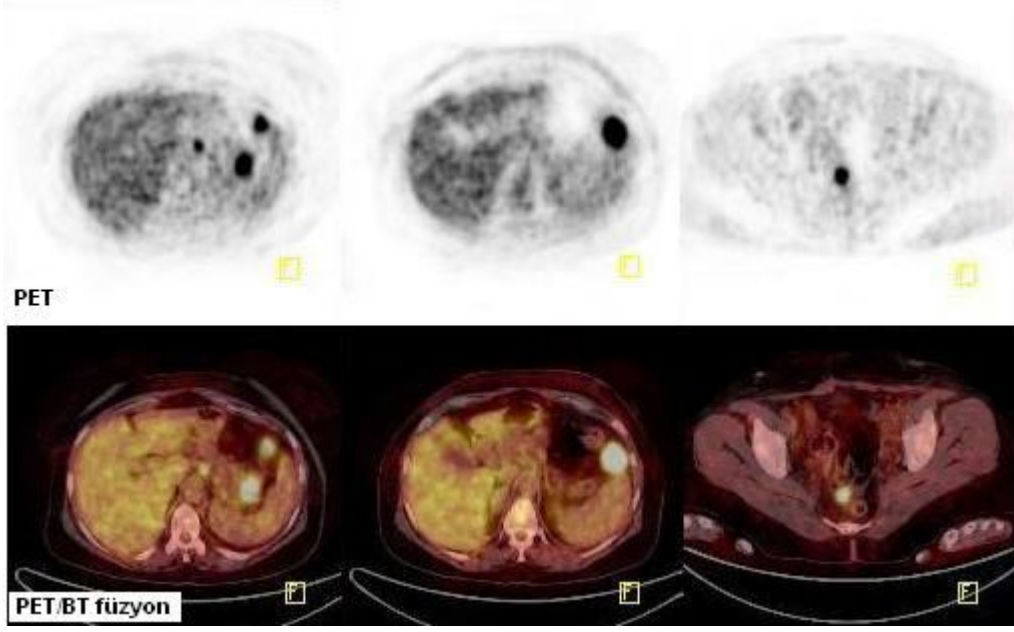
**Resim-3.** Rektum komşuluğunda metastatik implant ( $SUV_{max}$  :5,4) ve bilateral parailiak metastatik lenf nodları ( $SUV_{max}$  :4,7 ve  $SUV_{max}$  :7,2) (Hasta 2)



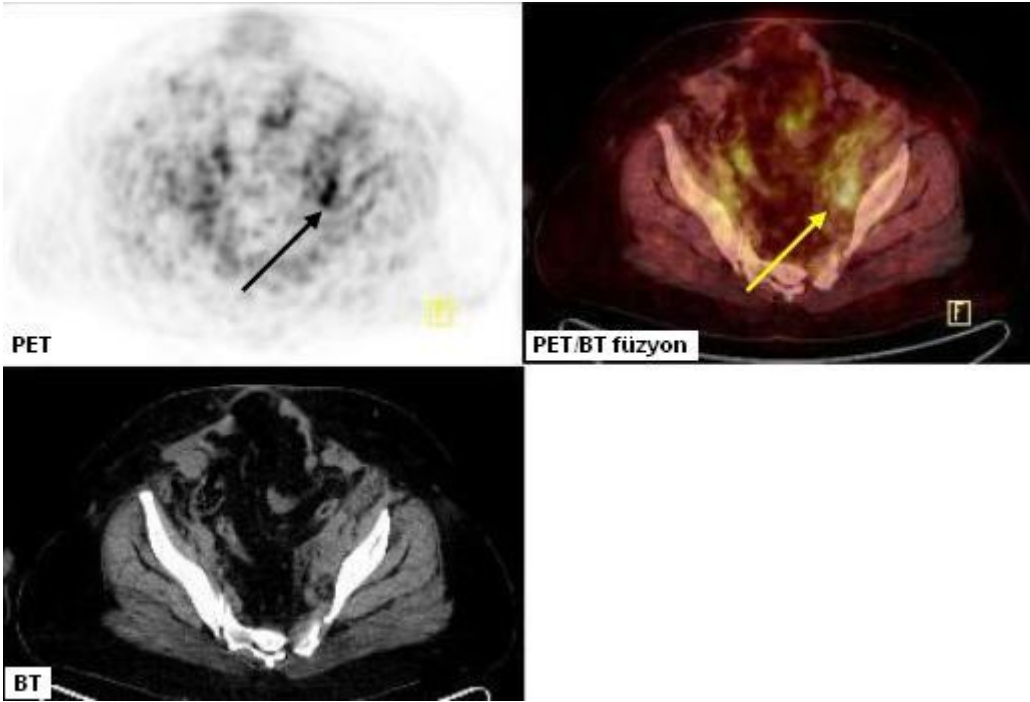
**Resim-4.** Artmış FDG tutulumu gösteren mezenterik implantlar ( $SUV_{max}$  :4,9-9,3) (Hasta 7)



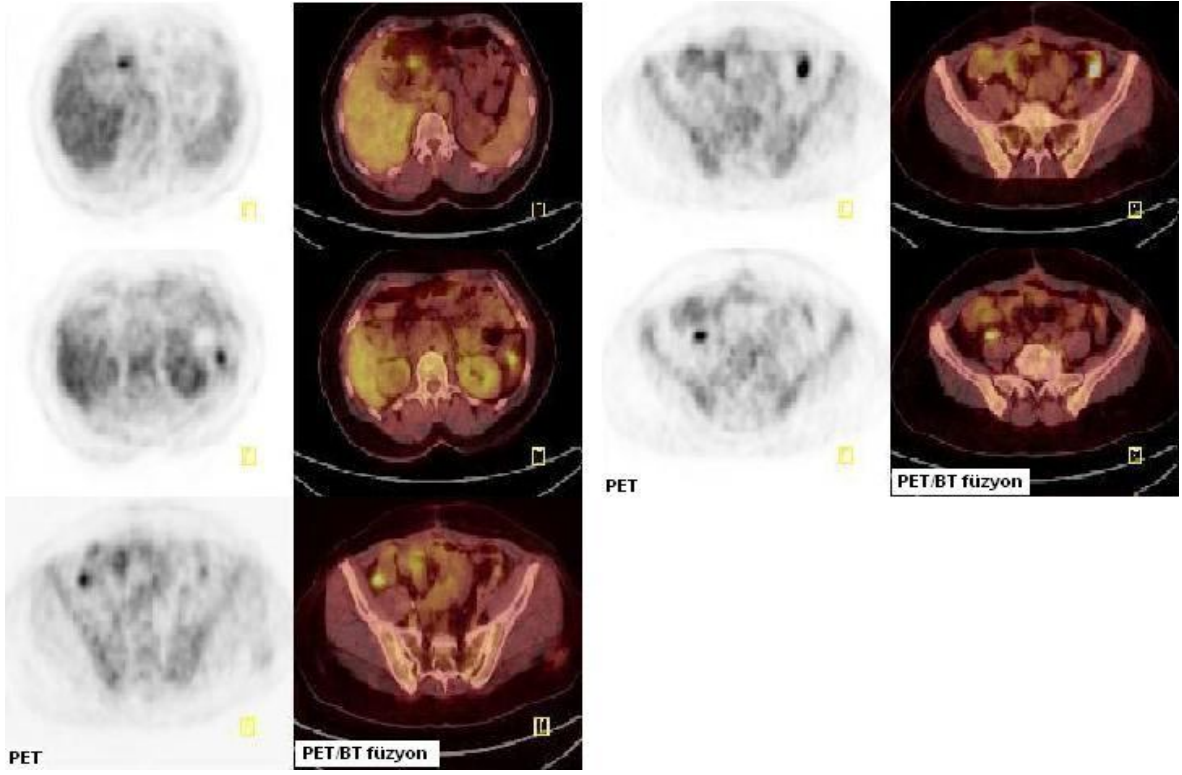
**Resim-5.** Sol paravertebral alanda FDG tutulumu artmış lenf nodu ( $SUV_{max}$  :3,4) (Hasta 8)



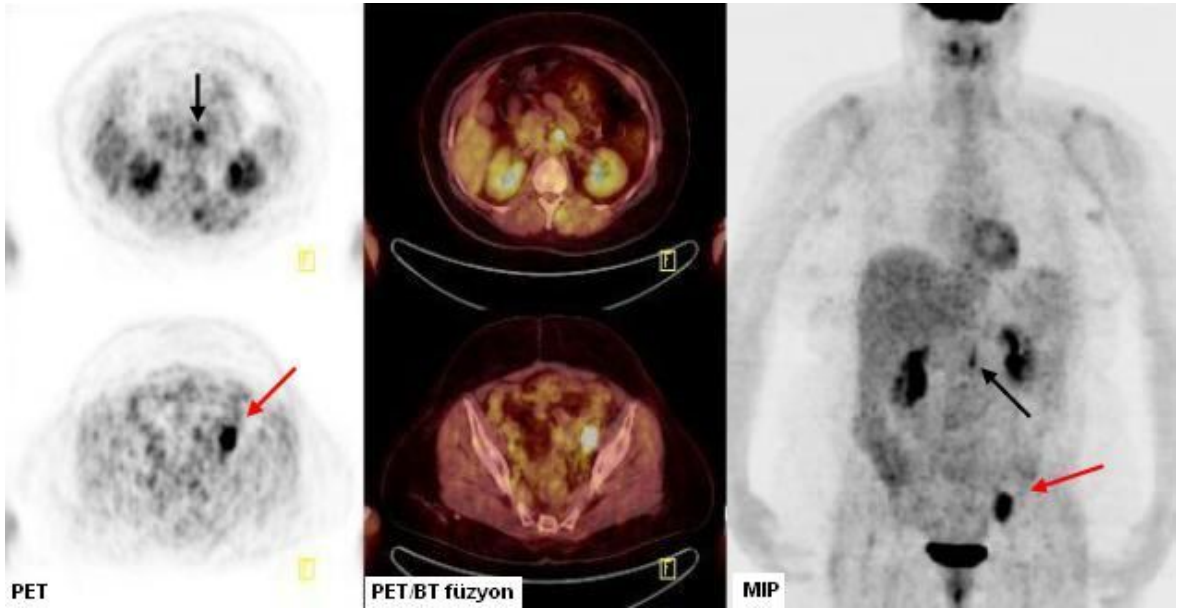
**Resim-6.** Metabolik aktivite artışı gösteren implantlar ve paraaortik lenf nodu (Hasta 10)



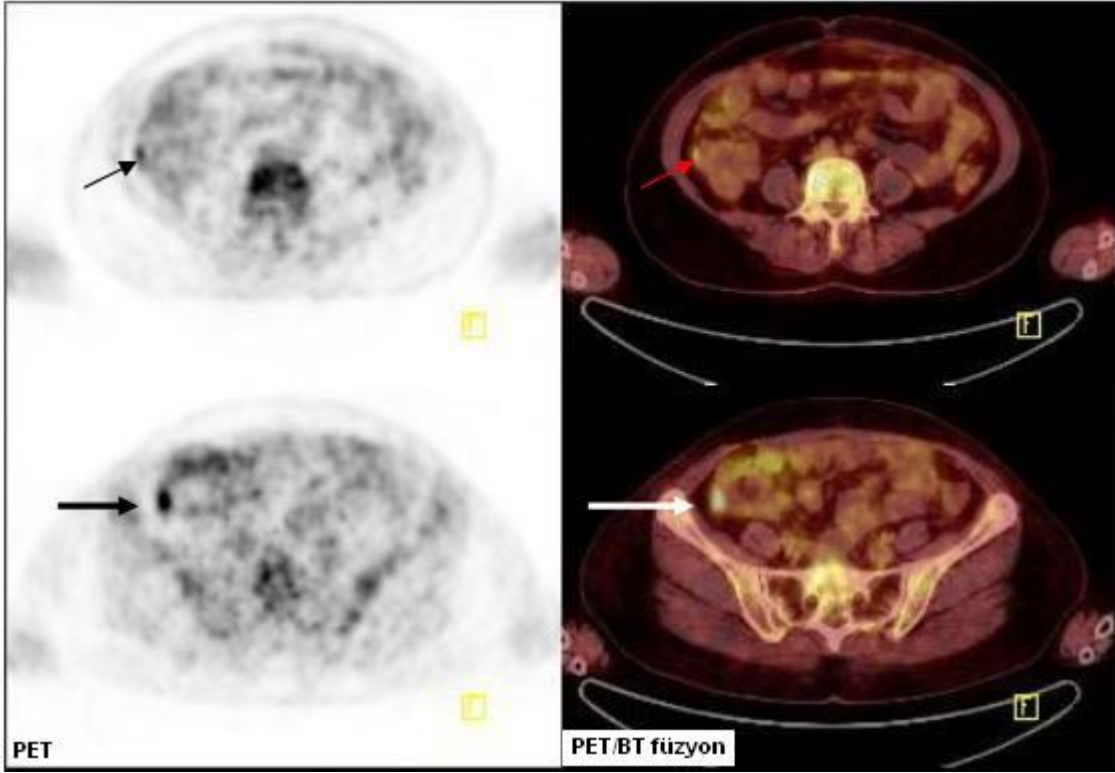
**Resim-7.** BT'de belirgin olmayan sol parailiak implant ( $SUV_{max}$  :6,3) (Hasta 13)



**Resim-8.** Metabolik aktivite artışı gösteren çok sayıda implant (Hasta 15)



**Resim-9.** Artmış FDG tutulumu gösteren paraaortik lenf nodu ( $SUV_{max} :7,2$ ) ve sol parailiak implant ( $SUV_{max} :13,8$ ) (Hasta 23)



**Resim-10.** Artmış FDG tutulumu gösteren implantlar ( $SUV_{max}$  :3,7 ve  $SUV_{max}$  :6,8) (Hasta 25)

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Over kanseri jinekolojik malignitelerden ölümün önde gelen nedenidir ve kadınlarda kanserden ölümlerin en sık beşinci nedenidir. Evre 1 hastalığın tespit edilmesi 5 yıllık sağkalımda önemli bir etkiye sahip olabilir. Evre 1 hastalarda 5 yıllık sağkalım % 80-90'a yaklaşır, fakat evre 3-4 hastalarda % 5-50 kadardır. Halen tanı anında hastaların % 60-65'i evre 3'te tespit edilir. Over kanserleri patolojik doğrulama ile cerrahi olarak evrenir. Cerrahi evreleme FIGO sınıflandırma sistemine dayanır. Geniş kapsamlı evreleme laparotomisi; total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, omentektomi, peritoneal yıkama, birçok peritoneal alandan rastgele örnekleme (pelvis yan duvarları, parakolik boşluk, cul-de-sac, mesane yüzeyi, rektum ve diafram) ve pelvik ve retroperitoneal lenfadenektomiyi içerir (36). Tümör büyüklüğünün maksimum çapının 1 cm'den daha küçük olması optimum debulking olarak adlandırılır. Optimum debulking yapılan hastalar kemoterapiye daha iyi yanıt verirler ve daha iyi prognoza sahip olurlar. Preoperatif BT ile over kanseri evrelemesi etkili bir şekilde yapılabilir. Multidedektör BT, abdomen ve pelviste 1 cm'den daha büyük tümör implantlarını yüksek doğrulukla tanımlar. Ancak implant boyutu 1 cm ve daha küçükse belirlenmesi zordur ve küçük hacimli hastalık için BT sensitivitesi % 25-50'ye kadar düşer (59). Helikal BT'nin peritoneal metastazların belirlenmesindeki sensitivitesi % 85-93, spesifitesi % 91-96 olarak rapor edilmiştir (60).

Kombine PET/BT'nin gelişimi onkolojik görüntüleme için önemli bir aşamadır. Fonksiyonel ve anatomik görüntülerin birlikte elde edilmesi tek görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında primer ve metastatik tümörün belirlenmesinde daha üstündür (61).

Over kanserinde kontrastlı abdomen ve pelvis BT preoperatif evreleme ve tedaviye yanıtın takibinde primer görüntüleme yöntemidir. Pelvik rekürrensi olan hastalarda tümör rezektabilitesinin değerlendirilmesinde MR görüntüleme tercih edilen yöntemdir (36).

BT, over kanseri evrelemesi için primer görüntüleme yöntemi olmasına rağmen Radiologic Diagnostic Oncology Group (RDOG)'un bir çalışması MR görüntülemenin BT'ye eşdeğer olabileceğini göstermiştir. MR görüntülemenin avantajlarından biri BT'den daha iyi yumuşak doku kontrastı sağlamasıdır. Hastalığı ilerlemiş olanlarda MR görüntüleme ve BT peritoneal implantların yerini, dağılımını ve büyüklüğünü belirlemede benzerdir (62).

Over kanserinin evrelemesinde FDG-PET'in rolü araştırılmış, tek başına PET tarayıcı ve çoğunda sınırlı sayıda hasta olduğu halde birçok çalışma yapılmıştır. Daha yeni çalışmalar lezyonun daha doğru belirlenmesine ve lokalizasyonuna izin veren PET/BT hibrid cihazlarla yapılmıştır. FDG-PET, over kanseri primer evrelemesinde şüpheli veya belirsiz lezyonları daha iyi değerlendirmek ve uzak metastatik alanları belirlemek için özellikle BT'ye ek olarak kullanıldığında faydalı olabilir. FDG-PET ile yapılan önceki çalışmalarda sensitivite % 96, PPD % 86, NPD % 75 ve doğruluk % 90 olarak rapor edilmiştir (63-65).

Over kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Evre 1c'den itibaren olguların tümünde adjuvan kemoterapi uygulanması gerekmektedir (6). Over kanseri nedeni ile tedavi edilmiş hastalar seri CA 125 ölçümleri ve abdomen ve pelvisin BT tarama ve MR görüntülemeleri ile takip edilir. Tümör belirteçlerinde yükselme olmadan ve abdomen ve pelvis BT'de rekürrens alanları tespit edilmeden toraks BT rutin olarak yapılmamalıdır (66,67).

Over kanserli hastaların % 50'si sitoredüktif cerrahi ve ilk basamak kemoterapi sonrasında rekürrens gösterir (68). Rekürren over kanserleri pelvik kitleler, peritoneal tümöral implantlar (sıklıkla parakolik boşlukta, cul-de-sac'ta, mezenter kökünde, barsakların serozal yüzeyinde), malign asit veya lenfadenopati şeklinde ortaya çıkar. Rekürren hastalık nadiren plöröparankimal lezyonlar veya karaciğer metastazları şeklinde ortaya çıkabilir (69).

Serum CA 125 epitelyal tümör aktivitesinin güçlü bir göstergesidir (70,71). Hastaların % 85'inde artmış CA 125 saptanması rekürrens habercisidir (41). CA 125 yüksekliği klinik ve radyolojik bulgulardan 3-6 ay önce ortaya çıkabilir (28). Ancak şüpheli nüks tümörün anatomik lokalizasyonu için görüntülemenin rolü çok önemlidir (36).

Normal CA 125 değeri saptanan ve klinik bulguları negatif olan hastaların % 40-60'ında second look ameliyatında tekrar eden hastalık saptanmaktadır (38). Second look laparotomi (SLL) makroskobik ve mikroskobik hastalığı belirlemenin en doğru yoludur, ancak bu invaziv bir yöntemdir. SLL yerine FDG-PET kullanılabileceği ve uygun maliyetli olduğu bildirilmiştir (42). Kim ve arkadaşları ilerlemiş over kanserli hastalarda second look laparotomi yerine FDG-PET'in kullanımını araştırmışlar ve FDG-PET'in yüksek prediktif değere sahip olduğunu ve prognostik bilgi sağladığını bildirmişlerdir (72). Sironi ve arkadaşları 31 persistan over kanserli hastada FDG-PET/BT ile histolojik bulguları korele ettikleri çalışmalarında FDG-PET/BT'nin sensitivite, spesifite, doğruluk, PPD ve NPD'ni sırasıyla % 78, % 75, % 77, % 89 ve % 57 olarak bulmuşlardır (43).

FDG-PET, CA 125 değeri artmış, konvansiyonel görüntülemesi negatif olan rekürrensleri belirlemede daha faydalı olabilir (9,73,74). Simcock ve arkadaşları CA 125'i yükselmiş 56 hastada 66 FDG-PET/BT tarama yapmışlar, CA 125 değeri 35 U/ml üzerinde olan bu hastalardan biri dışında hepsinde FDG-PET/BT'yi pozitif bulmuşlar (75). Bizim çalışmamızda CA 125'i yüksek olup nüks mevcudiyeti teyit edilen 25 hastanın 24'ünde (% 96) FDG-PET/BT ile rekürrens gösterildi. Bu hastaların 5'inin konvansiyonel BT'si negatifti. FDG-PET/BT'de nüks bulgusu izlenmeyen bir hastada ise BT'de lezyon tespit edildi. Bu hastanın BT'sinde kistik lezyon tanımlanmıştı fakat PET/BT'de FDG tutulumu gösteren bir lezyon izlenmedi. Hastanın takip BT'lerinde batında kistik karakterde metastatik lezyonlar tespit edildi.

Rekürren hastalığın erken tespitinde PET'in faydasını belirlemek için over kanserinde FDG-PET kullanılarak pek çok çalışma yapılmıştır (36). Delbeke ve Martin sensitivite ve spesifiteyi BT veya MR için % 45-91, % 46-84, FDG-PET için % 83-91, % 66-93 olarak bildirmişlerdir (76). Murakami ve arkadaşları epitelyal over kanserinde rekürrensin belirlenmesi için CA 125 ve tüm vücut PET ile yaptıkları çalışmalarında CA 125'i artmış asemptomatik hastalarda PET'in sensitivitesini % 87,5, PET ve CA 125'in birlikte sensitivitesini ise % 97,8 olarak bulmuşlar (73).

Havrilesky ve arkadaşları çalışmalarında klinik olarak over kanseri rekürrensi şüphesi olanlarda PET'in sensitivite ve spesifitesini % 90 ve % 86, konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin % 68 ve % 58, CA 125'in ise % 81 ve % 83 olarak bildirmişler. Yine aynı çalışmada CA 125'i yükselmiş konvansiyonel görüntülemesi negatif olan hastalarda PET'in sensitivitesini % 96 ve spesifitesini % 80 olarak, CA 125'i ve konvansiyonel görüntülemesi negatif olan hastalarda ise PET'in sensitiviteni % 54 ve spesifitesini % 73 olarak bulmuşlardır (77). Biz çalışmamızda tümör belirtecinin (CA 125) sensitivitesini % 96.1, spesifitesini % 100, PPD'ni % 100, NPD'ni % 88.9 olarak bulduk.

Takekuma ve arkadaşları rekürren over kanserlerinin tespitinde FDG-PET ile yaptıkları çalışmalarında sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluğu sırasıyla FDG-PET için % 84,6, % 100, % 100, % 42,9 ve % 86,2, BT/MR görüntüleme için % 30,8, % 66,6, % 88,9, % 10 ve % 34,5, CA 125 için % 80,8, % 33,3, % 91,3, % 16,7 ve %75,9 olarak bulmuşlardır (78).

Torizuka ve arkadaşları 25 hastada over kanser rekürrensinde FDG-PET'in rolünü araştırdıkları çalışmalarında FDG-PET'in sensitivitesini % 80, spesifitesini % 100, doğruluğunu % 84, konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin sensitivitesini % 55, spesifitesini % 100, doğruluğunu % 64, CA 125'in ise sensitivitesini % 75, spesifitesini % 100, doğruluğunu % 80 olarak bulmuşlardır (9).

Zimny ve arkadaşları 54 hastada rekürren over kanserinin tanısı için FDG-PET ile yaptıkları çalışmalarında FDG-PET'in sensitivitesini % 83, spesifitesini % 83, PPD'ni % 96 ve doğruluğunu % 83 olarak bulmuşlardır (79).

CA 125 artışının tümör rekürrensini düşürdüğü fakat tümöral implantın çok küçük olduğu şüpheli olgularda tümör aktivitesinin belirlenmesinde kombine PET/BT faydalı olabilir (36). Nanni ve arkadaşları over kanserinde rekürrensini tespiti için 41 hastayı değerlendirdikleri prospektif çalışmalarında FDG-PET/BT'yi 32 hastada pozitif (30 gerçek pozitif, 2 yalancı pozitif) 9 hastada negatif (5 gerçek negatif, 4 yalancı negatif) bulmuşlar ve FDG-PET/BT'nin sensitivitesini % 88,2, spesifitesini % 71,4 ve doğruluğunu % 85,4 olarak literatürde konvansiyonel radyolojik görüntülemeler için bildirilenden daha yüksek tespit etmişler (80). Pannu ve arkadaşları 16 hastada over kanserinin abdominal rekürrensini tespiti için PET/BT ile yapmış oldukları çalışmalarında PET/BT'nin sensitivite, spesifite ve doğruluğunu sırasıyla % 72,7, % 40 ve % 62,5 olarak bulmuşlardır (81). Chung ve arkadaşları rekürren over kanseri şüphesinin değerlendirmesinde FDG-PET/BT'nin rolünü değerlendirdikleri çalışmalarında PET/BT'nin sensitivitesini % 93,3, spesifitesini % 96,9, PPD'ni % 97,7, NPD'ni % 91,2 ve doğruluğunu % 94,8 olarak bulmuşlardır (82).

Sebastian ve arkadaşları over kanseri rekürrensinde PET/BT ve tek başına BT'yi karşılaştırdıkları çalışmalarında tüm vücut (boyun, toraks, abdomen ve pelvis) için sensitivite, spesifite ve doğruluğu sırasıyla BT için % 92, % 60 ve % 83, PET/BT için % 97, % 80 ve % 92, toraksta BT için % 75, % 91 ve % 89, PET/BT için % 100, % 96 ve % 96, abdomende BT için % 89, % 59 ve % 79, PET/BT için % 94, % 82 ve % 91 olarak bulmuşlardır (83). Biz çalışmamızda rekürrens pozitif kabul ettiğimiz 26 hastada FDG-PET/BT ile batın dışı uzak metastaz bulgusuna rastlamadık.

Thrall ve arkadaşları çalışmalarında rekürren over kanserinde PET/BT'nin klinik kullanımını araştırmışlar ve tüm hasta grubunda FDG-PET/BT'nin sensitivitesini % 94,5, spesifitesini % 100, PPD'ni % 100, NPD'ni % 87,5 olarak, ayrıca CA 125 değerleri yükselmiş veya negatif/belirsiz BT bulguları olan hastalarda ise FDG-PET/BT'nin sensitivitesini % 90, spesifitesini % 100, PPD'ni % 100, NPD'ni % 67 olarak bulmuşlardır (84).

Biz de çalışmamızda literatürdekine benzer şekilde PET/BT'nin sensitivitesini % 96.1, spesifitesini % 100, PPD'ni % 100, NPD'ni % 88.9 olarak bulduk. PET/BT için spesifite oranının yüksek olması herhangi bir şekilde yalancı pozitif vaka ile karşılaşılmamış olmasındandır. Ayrıca BT'nin sensitivitesini % 80.8, PPD'ni ise % 72.4 olarak bulduk. Çalışmamızda BT için spesifitenin ve NPD'in % 0 bulunmasının nedenlerinden en önemlisi, tümör belirteçleri yüksek olmadığı halde BT'de izlenen lezyonların malign olarak düşünülmüş olmasıdır.

Rekürren over kanserinin büyüklüğünün ve lokalizasyonun tanımlanması uygulanacak tedavi yönteminin seçimi açısından önem taşımaktadır. Yine Thrall ve arkadaşlarının çalışmasına göre 14 hastanın tedavisinin planlanmasında FDG-PET/BT faydalı bulunmuş, 14 hastanın 5'ine radyoterapi, 5'ine sitoredüktif cerrahi, 4'ünde palyatif kemoterapi uygulanmış (84). Bizim çalışmamızda rekürrens tespit edilen 26 hastanın 5'ine cerrahi+kemoterapi, 21'ine de kemoterapi uygulandı.

Çalışmamızda FDG-PET/BT'nin CA 125 seviyeleri artmış BT'si negatif olanlarda veya CA 125 değerleri normal olup klinik şikayetleri nedeniyle BT yapılmış ve nüks bulgusuna rastlanmış olan vakalarda kullanımının faydalı olduğu bulunmuştur. CA 125'i artmış olan 25 hastanın 24'ünde FDG-PET/BT rekürrensi tanımlamıştır. Ayrıca CA 125'i normal ve BT bulguları pozitif olan 9 hastadan 8'inde FDG-PET/BT ile rekürrens bulgusuna rastlanmamış ve bu hastalar klinik takiplerinde rekürrens göstermemiştir.

CA 125 yüksekliği olan bu 25 hastanın 5'inde BT'de, 1'inde de FDG-PET/BT'de nüks lezyonlar gösterilemedi. FDG-PET/BT'de izlenmeyen lezyon, BT'de tespit edildi. 25 hastanın 19'unda hem BT, hem de FDG-PET/BT ile nüks lezyon gösterildi. Bunların 11'inde FDG-PET/BT'de BT'ye göre daha fazla sayıda lezyon izlendi. Ayrıca BT'de saptanamayan ancak FDG-PET/BT ile tespit edilen lezyonlarda hem implantlar hem de lenf nodları vardı ve sayıları birbirine yakındı.

Sonuç olarak; FDG-PET/BT'nin over kanserinde kullanımı özellikle CA 125 düzeyi artmış ve konvansiyonel görüntülemesi negatif olan rekürrens şüpheli hastalarda faydalıdır. Ayrıca çalışmamız CA 125'i normal ancak BT'de bulguları olan hastalarda FDG-PET/BT'nin faydalı olabileceğini göstermiştir. Her ne kadar çalışmamızda uzak metastaz bulgusuna rastlamasak da FDG-PET/BT tüm vücut taramaya olanak sağladığından uzak metastazların tespit edilmesini sağlayabilir. Literatürden ve çalışmamızdan elde ettiğimiz bilgilere göre FDG-PET/BT tedavi seçeneklerinin ve basamaklarının belirlenmesinde faydalı olabilir. FDG-PET/BT'nin over kanseri tedavisi takibinde kullanımı heyecan verici bir uygulamadır ve bu uygulamanın detaylarını keşfetmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Over kanserinde FDG-PET/BT'nin faydalarının ve potansiyel sınırlılıklarının daha iyi anlaşılabilmesi için prospektif çalışmalara ve farklı görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırılmasına gereksinim vardır.

## 6. ÖZET

Over kanserleri kadınlarda en sık görülen beşinci kanser olup jinekolojik kanserler arasında ikinci sıklıktadır. Over kanserleri ayrıca jinekolojik maligniteler nedeniyle ölümlerin en sık nedenidir. Over kanserli kadınların büyük çoğunluğu tespit edildiklerinde sıklıkla ileri evrededir. Erken tanı yöntemi olarak pelvik muayene, serum tümör belirteçleri (CA 125) ve transvajinal ultrasonografi en sık kullanılan yöntemler arasındadır.

Over kanserlerinde cerrahi evrelendirme yapılır. Klinikte en sık FIGO evreleme sistemi kullanılır. Over kanserlerinin primer tedavisi cerrahidir. Over kanserli olgularda tümör belirteci olarak CA 125 kullanılmaktadır. Nüksün saptanmasında anatomik görüntüleme yöntemlerinin katkısı sınırlıdır. Cerrahi olarak batın kontrolü de yaygın olarak kullanılan bir yöntem olmakla birlikte bunun hem invaziv bir girişim olması hem de cerrahi kontrolü negatif olan olgularda nüks izlenmesi önemli bir problemdir. Kanserde erken teşhis, tedavi ve takip prognoz açısından çok önemlidir. Ayrıca takipteki hastaların rekürrensi veya metastazlarının erken tespiti de önem arz etmektedir. FDG-PET/BT birçok tümörün malign/benign ayrımında, evrelemesinde, rekürrensini saptanmasında ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde son zamanlarda giderek artan sıklıkta kullanılan invaziv olmayan bir yöntemdir.

Çalışmamızda; tümör belirteçleri yüksek olan veya kontrastlı abdominal BT’de şüpheli lezyonu bulunan over kanserli hastalarda nüks ve/veya intraabdominal metastazların belirlenmesinde FDG-PET/BT’nin rolünü kontrastlı BT ile karşılaştırmalı olarak incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya, opere over karsinomu tanısı ile gelmiş, patoloji raporları olan, tümör belirteçleri çalışılmış, abdominal BT ve FDG-PET/BT tetkikleri yakın zamanlı (1 ay içerisinde) yapılmış, tümör belirteçlerinde yükselme veya BT’de şüpheli lezyon görünümü nedeniyle FDG-PET/BT yapılmış olan toplam 34 kadın hasta dahil edildi.

34 hastanın 25'inde tümör belirteç yüksekliği vardı. 9 hastada ise tümör belirteçlerinde yükselme olmayıp, BT'de nüks düşündürülen bulgular mevcuttu. CA 125 yüksekliği olan 25 hastanın 5'inde BT'de, 1'inde de FDG-PET/BT'de nüks lezyonlar gösterilemedi. FDG-PET/BT'de izlenmeyen lezyon, BT'de tespit edildi. 25 hastanın 19'unda hem BT, hem de FDG-PET/BT ile nüks lezyon gösterildi. Bunların 11'inde FDG-PET/BT'de BT'ye göre daha fazla sayıda lezyon izlendi. Tümör belirteçleri normal olduğu halde BT'de şüpheli lezyonları olan 9 hastanın yalnızca 1'inde FDG-PET/BT'de nüks ile uyumlu lezyon tespit edildi ve yeniden opere edilen hasta histopatolojik olarak doğrulandı. Kalan 8 hastanın hiçbirinde takiplerde nüks ile uyumlu klinik bulgu ve lezyon saptanmadı. FDG-PET/BT'nin sensitivitesi % 96.1 (25/26), spesifitesi % 100 (8/8), pozitif prediktif değeri (PPD) % 100 (25/25), negatif prediktif değeri (NPD) ise % 88.9 (8/9) olarak bulundu. BT'nin sensitivitesi % 80.8 (21/26), pozitif prediktif değeri ise % 72.4 (21/29) olarak bulundu. BT'nin spesifitesi (0/8) ve NPD'i (0/5) % 0 olarak bulundu. Tümör belirtecinin (CA 125) sensitivitesi % 96.1 (25/26), spesifitesi % 100 (8/8), PPD'i %100 (25/25), NPD'i % 88.9 (8/9) olarak bulundu.

Sonuçta; FDG-PET/BT'nin CA 125 seviyeleri artmış BT'si negatif olanlarda veya CA 125 değerleri normal olup klinik şikayetleri nedeniyle BT yapılmış ve nüks bulgusuna rastlanmış olan vakalarda kullanımının faydalı olduğu bulunmuştur. Her ne kadar çalışmamızda uzak metastaz bulgusuna rastlamasak da FDG-PET/BT tüm vücut taramaya olanak sağladığından uzak metastazların tespit edilmesini sağlayabilir.

## **7. ABSTRACT**

### **The role of FDG-PET/CT in detecting recurrences and/or intraabdominal metastases in ovarian cancer patients with increased tumor markers or suspicious lesions in contrast enhanced-CT**

Ovarian cancers are the 5th most common cancers seen in women that are 2nd most frequently observed gynecologic cancer. Ovarian cancer is also most frequent death reason among gynecologic cancers. Vast majority of the women with ovarian cancer are at advanced disease stage when diagnosed. Among early diagnostic methods, a pelvic examination, serum tumor marker CA 125 and transvaginal ultrasound are mostly used.

Ovarian cancer staging is done by the FIGO staging system that uses information obtained from the surgery. Primary therapeutic modality for the disease is surgery. CA 125 is used as a tumor marker for the patients with ovarian cancer. Anatomic imaging methods have limited value to detect the recurrences. Although surgical exploration of the abdomen is frequently used in this purpose, they are important problems that this method is an invasive procedure and recurrence may be also observed in the patients with negative exploration. Early diagnosis, treatment and follow-up of a cancer are crucial for the prognosis. Early detection of recurrence and metastasis is also important in the patients on follow-up. FDG PET/CT is a non-invasive method that's recently used in growing amount for differential diagnosis of malign/benign tumors, staging, detection of recurrence and evaluation of the treatment efficacy.

In this study, we aimed to investigate the role of FDG-PET/CT in determination of recurrence and/or intraabdominal metastasis in patients with ovarian cancer having increased tumor markers or suspicious lesion detected by a contrast abdominal CT.

Totally 34 female patients diagnosed with ovarian cancer and operated for this reason, having pathology report and tumor markers, who had abdominal CT and FDG-

PET/CT that had been performed within last month, in whom FDG-PET/CT had been performed due to the increased tumor markers or suspicious findings on abdominal CT are included in this study.

Of the 34 patients, 25 had increased tumor markers and in 9 of them there were CT findings reflecting recurrence without increased the tumor markers. Of 25 patients with increased CA 125 level, CT in 5 and FDG-PET/CT in 1 patient, couldn't demonstrate recurrent lesions. CT could detect the recurrent lesion that was not shown by FDG-PET/CT. In 19 of the 25 patients recurrent lesions were demonstrated by both CT and FDG-PET/CT. However, FDG-PET/CT revealed more lesions than CT did in 11 patients. Only one of the 9 patients in whom the tumor markers were normal and there were suspicious lesions on CT had the lesions consistent with recurrence on FDG-PET/CT and this was validated by histopathology following reoperation. In the rest, none of the 8 patients any clinical finding or lesion consistent with recurrence was detected on follow up exams. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the FDG-PET/CT were 96.1% (25/26), 100% (8/8), 100% (25/25) and 88.9% (8/9), respectively. Those of the CT were 80.8% (21/26), 72.4% (21/29), 0% (0/8) and 0% (0/5), respectively. And; 96.1% (25/26), 100% (8/8), 100% (25/25) and 88.9% (8/9), respectively for CA 125.

In conclusion, as a result of this study we found that in patients with increased serum CA 125 level and negative CT findings or with normal CA 125 level and recurrence detected by CT which was performed due to clinical symptoms, FDG-PET/CT is a beneficial method for detection of the recurrence. Although any distant metastasis was not found in our study, we can determine it if present using FDG-PET/CT because it provides the whole body scan.

## 8. KAYNAKLAR

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin.* 2000;50(1):7-33.
2. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin.* 2001;51(1):15-36.
3. Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer* 1993;71:517-523.
4. Webb PM, Purdie DM, Grover S, Jordan S, Dick ML, Green AC. Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;92(1):232-239.
5. Ayhan A, Başaran M. Epitelyal over kanserleri: Jinekolojik Onkoloji (editör Güner H.). Ankara: Çağdaş Medikal Kitapevi, 2002:199-245.
6. Berkman S. Epitelyal over kanserleri: Klinikte obstetrik ve jinekoloji (editörler Çiçek MN, Mungan MT.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2007:779-96.
7. Sorbe B. Prognostic importance of the time interval from surgery to chemotherapy in treatment of ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2004;14(5):788-93.
8. 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(5):329-33.
9. Torizuka T, Nobezawa S, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H. 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(6):797-803.
10. Williams SC. [http://www.auntminnie.com/Scott Williams MD2/nucmed/PET](http://www.auntminnie.com/Scott_Williams_MD2/nucmed/PET) (Son erişim tarihi 25.01.2010)
11. Yıldırım M. İnsan anatomisi Cilt 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2006:167-69.
12. Moore KL. Clinically Oriented Anatomy 3rd ed. Baltimore: Lippincott, Williams, and Wilkins, 1992:289-90.
13. Ozan H. Ozan anatomi. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004:314-15.
14. Çakar N, Nazikoğlu A. Ürogenital sistem embriyolojisi: Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi, (editörler Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2006:61-74.
15. Köker İ, Güzel AB, Ünal E. Kadın genital sistemi ve gonadların gelişmesi: Kadın hastalıkları ve doğum temel bilgiler (editör Köker İ.). Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2006:3-12.
16. Larsen WJ. Development of the urogenital system In: Human embryology 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2001:265-313.

17. Sadler TW. Langman's Medical Embryology 9th ed. Baltimore: Lippincott, Williams, and Wilkins, 2004
18. Moore KL, Persaud TVN. The urogenital system In: The developing human: clinically oriented embryology 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2003:287-328.
19. Junqueira LC, Carneiro J. Basic histology text and atlas 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2005:435-443.
20. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Temel histoloji (çeviri: Aytekin Y, Solakoğlu S, Ahışalı B.). İstanbul: Barış Kitabevi, 1998:424-433.
21. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Histology A Text and Atlas 4th ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins, 2003:728-729.
22. Kumar V, Cotran SR, Robbins SL. Temel Patoloji (çeviri ed.: Çevikbaş U.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003:695-701.
23. Cansız C. Overin seröz adenokarsinomları ve seröz borderline tümörlerinde Ras/Raf/Mek/Mapk yolağındaki moleküler değişikliklerin immünohistokimyasal olarak araştırılması (Uzmanlık Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2008
24. Copeland LJ. Epithelial Ovarian Cancer In: Clinical Gynecologic Oncology 7th ed. (ed. DiSaia PJ, Creasman WT.) Philadelphia: Elsevier, 2007:314-59.
25. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55(2):74-108.
26. <http://www.kanser.gov.tr/folders/file/8iL-2006-SON.pdf> (Son erişim tarihi 02.03.2010)
27. İzmirli M, Altın S, Dernek BO, Ünsal M. SSK Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Merkezi'nin 1999-2004 yılları kanser istatistikleri. Türk Onkoloji Dergisi 2007;22(4):172-182.
28. Banerjee S, Gore M. Gynecological Cancer In: Textbook of Medical Oncology (editors Cavalli F, Kaye SB, Hansen HH, Armitage JO, Piccart-Gebbert MJ). 4th ed. London: Informa, 2009:106-114.
29. ACS:: Overview: ovarian cancer  
[http://www.cancer.org/docroot/cricri\\_2\\_1x.asp?dt=33](http://www.cancer.org/docroot/cricri_2_1x.asp?dt=33) (Son erişim tarihi 05.03.2010)
30. Fields MM, Chevlen E. Ovarian cancer screening: A look at the evidence. Clin J Oncol Nurs. 2006;10(1):77-81.
31. Öge T. Over kanserlerinde epidemiyolojik ve prognostik faktörlerin incelenmesi (Uzmanlık Tezi). Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2006
32. Salem S. The Uterus and Adnexa. In: Diagnostic Ultrasound. (editors Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW). 2nd ed. St Louis: Mosby, 1998:519-573.
33. Gün A. Over kanserlerinde risk faktörlerinin belirlenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2006

34. Shaaban A, Rezvani M. Ovarian cancer: detection and radiologic staging. *Clin Obstet Gynecol.* 2009;52(1):73-93.
35. Wolfman DJ, Ascher SM, Hricak H, Cooper C, Scoutt L. Diagnostic Imaging Techniques in Gynecologic Oncology In: Principles and Practice of Gynecologic Oncology (editors Barakat RR, Perelman RO, Markman M, Randall M).5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2009:197-229.
36. Mironov S, Akin O, Pandit-Taskar N, Hann LE. Ovarian Cancer. *Radiol Clin North Am.* 2007;45 : 149–166.
37. Lynch TB. PET/CT in Clinical Practice. London: Springer, 2007:157-214.
38. Özbaşar D, Sezik M, Jinekolojide Tümör Belirteçleri: Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi (editörler Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A.) Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2006:1111-1119.
39. Kauppila A, Santala M. New endocrine tumor markers of gynecologic malignancies. *Acta. Obstet Gynecol Scand* 1999;78(10):833-837.
40. Bennet G, Kramer EL. PET/CT in Gynecologic Malignancies In: Positron Emission Tomography Coputed Tomography A Disease Oriented Approach (editors Kramer EL, Ko JP, Ponzio P, Mourtzikoz K.) Newyork: Informa, 2008:311-344.
41. Meyer T, Rustin JG. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J. Cancer* 2000;182:1535-1538.
42. Smith GT, Hubner KF, McDonald T, Thie JA. Cost analysis of FDG PET for managing patients with ovarian cancer. *Clin Positron Imaging.* 1999;2(2):63-70.
43. Sironi S, Messa C, Mangili G, Zangheri B, Aletti G, Garavaglia E, et al. Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer: correlation with histologic findings. *Radiology* 2004;233(2):433–440.
44. Çınaral F. FDG PET/BT Görüntüleme insidental fokal tiroid uptake'nin değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 2009
45. Özgüven MA, Öztürk E, Arslan N, Ilgan S, Günalp B, Karaçalıoğlu AÖ. Pozitron Emisyon Tomografisi Temel prensipler ve Klinik Uygulamalar, [http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/nukleertip/dosya/pet\\_el\\_kitabi.pdf](http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/nukleertip/dosya/pet_el_kitabi.pdf) (Son erişim tarihi 26.03.2010)
46. Jadvar H, Parker JA. Clinical PET and PET/CT London: Springer, 2005:45-67.
47. Krane SK. Nükleer Fizik-1 (çeviri ed.: Şarer B.) Ankara: Palme Yayıncılık, 2002:173-175.
48. Levin CS, Hoffman EJ. Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution. *Phys Med Biol* 1999;44:781-799.
49. Demir B, Okutan M, Demir M. Pozitron Emisyon Tomografi ve radyoterapi tedavi planlama. *Türk Onkoloji Derg.* 2009;24(2):88-97.

50. Bor D. Nükleer Tıp Sayısal Görüntüleme Yöntemleri. Ankara: Bilim Yayınları, 2009
51. Elboğa U. Plevral kitlelerin benign/malign yönünden ayırıcı tanısında FDG PET-BT görüntülemenin rolü (Uzmanlık Tezi). Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2009
52. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel AB, et al. Guidline for Tumor Imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0, <http://www.snm.org/guidlines> (Son erişim tarihi 18.03.2010)
53. Cook GJR. Artefacts and Normal Variants in Whole-Body PET and PET/CT Imaging In: Positron Emission Tomography Basic Sciences (editors Bailey DL, Townsend DW, Valk PE, Maisey MN.) London: Springer, 2005:281-294.
54. Shreve P, Chuong DHB. Artifact and Normal Variants in FDG PET In: Principles and Practice of PET and PET/CT (editor Richard LW) 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2009:139-169.
55. Delbeke D. Verbal communication. GE PET Masters Series Clinical PET; Sept 18-20, 2002
56. Saha GB. Basics of PET Imaging Physics, Chemistry, and Regulations. Newyork: Springer, 2005:193-197.
57. de Geus-Oei LF, van der Heijden HFM, Visser EP, Hermsen R, van Hoorn BA, Timmer-Bonte JNH, et al. Chemotherapy response evaluation with 18F-FDG PET in patients with non-small cell lung cancer. J Nucl Med 2007;48:1592-1598
58. Bar-Shalom R, Valdivia AY, Blaufox MD. PET imaging in oncology. Semin Nucl Med 2000;30(3):150-85.
59. Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, Pothori B, Venkatraman E, Chi D, et al. Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. Radiology 2002;223(2):495-499.
60. Pannu HK, Horton KM, Fishman EK. Thin section dual-phase multidetector-row computed tomography detection of peritoneal metastases in gynecologic cancers. J Comput Assist Tomogr 2003;27(3):333-340.
61. Siegel BA, Dehdashti F. Oncologic PET/CT: current status and controversies. Eur Radiol 2005;15(4):127-132.
62. Tempany CM, Zou KH, Silverman SG, Brown DL, Kurtz AB, McNeil BJ. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities-report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. Radiology 2000;215(3):761-767.
63. Yoshida Y, Kurokawa T, Kawahara K, Tsuchida T, Okazawa H, Fujibayashi Y, et al. Incremental benefits of FDG positron emission tomography over CT alone for the preoperative staging of ovarian cancer. AJR Am J Roentgenol 2004;182(1):227-233.
64. Hubner KF, McDonald TW, Niethammer JG, Smith GT, Gould HR, Buonocore E. Assessment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography (PET) using 2-[18F]deoxyglucose (2-[18F]FDG). Gynecol Oncol 1993;51:197-204.

65. Schröder W, Zimny M, Rudlowski C, Büll U, Rath W. The role of 18-F-fluorodeoxyglucose position imaging tomography 18-F-FDG PET in ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9(2):117–122.
66. Dachman AH, Visweswaran A, Battula R, Jameel S, Waggoner SE. Role of chest CT in the follow-up of ovarian adenocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:701–705.
67. Sella T, Rosenbaum E, Edelmann DZ, Agid R, Bloom AI, Libson E. Value of chest CT scans in routine ovarian carcinoma follow-up. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:857–859.
68. Zanon C, Clara R, Chiappino I, Bortolini M, Cornaglia S, Simone P, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg* 2004;28(10):1040–1045.
69. Park CM, Kim SH, Kim SH, Moon MH, Kim KW, Choi HJ. Recurrent ovarian malignancy: patterns and spectrum of imaging findings. *Abdom Imaging* 2003;28(3):404–415.
70. Bast RC Jr, Xu FJ, Yu YH, Barnhill S, Zhang Z, Mills GB. CA 125: the past and the future. *Int J Biol Markers* 1998;13(4):179–187.
71. Santillan A, Garg R, Zahurak ML, Gardner GJ, Guintoli RL, Armstrong DK, et al. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9338–43.
72. Kim S, Chung JK, Kang SB, Kim MH, Jeong JM, Lee DS, et al. [18F]FDG PET as a substitute for second-look laparotomy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(2):196–201.
73. Murakami M, Miyamoto T, Lida T, Tsukada H, Watanabe M, Shida M, et al. Wholebody positron emission tomography and tumor marker CA125 for detection of recurrence in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(1):99–107.
74. Pannu HK, Bristow RE, Cohade C, Fishman EK, Wahl RL. PET-CT in Recurrent Ovarian Cancer: Initial Observations. *Radiographics* 2004;24:209–223.
75. 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;103:271–276.
76. Delbeke D, Martin WH. Positron emission tomography imaging in oncology. *Radiol Clin North Am* 2001;39(5):883–917.
77. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matehar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:183–191.
78. Takekuma M, Maeda M, Ozawa T, Yasumi K, Torizuka T. Positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 2005;10:177–181.

79. Zimny M, Siggelkow W, Schröder W, Nowak B, Biemann S, Rath W, et al. 2-[Fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography in the diagnosis of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;83:310–315.
80. Nanni C, Rubello D, Farsad M, De Iaco P, Sansovini M, Erba P, et al. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of recurrent ovarian cancer: a prospective study on forty-one patients. *EJSO* 2005;31: 792–797.
81. Pannu HK, Cohade C, Bristow RE, Fishman EK, Wahl RL. PET-CT detection of abdominal recurrence of ovarian cancer: radiologic-surgical correlation. *Abdom Imaging* 2004;39:398-403.
82. Chung HH, Kong WJ, Kim JW, Park NH, Song YS, Chung JK, 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.
83. Sebastian S, Lee SI, Horowitz NS, Scott JA, Fischman AJ, Simeone JF, et al. PET-CT vs. CT alone in ovarian cancer recurrence. *Abdom Imaging* 2008;33:112-118.
84. Thrall M, DeLoia JA, Gallion H, Avril N. Clinical use of combined positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:17-22.

## 9. TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her safhasında bilgi ve tecrübeleri kadar desteğini, hoşgörüsünü ve zamanımı benden esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sn.Doç.Dr. Oktay Sarı'ya en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn.Doç.Dr. Oktay Sarı olmak üzere değerli hocalarım Sn.Yrd. Doç.Dr. Mustafa Serdengeçti ve Sn.Yrd.Doç. Dr. Güngör Taştekin'e, tezime katkılarından dolayı Sn.Yrd.Doç.Dr. Orhan Özbek'e, asistanlığım boyunca büyük bir sevgi, saygı ve uyum içinde çalıştığım kıymetli asistan arkadaşlarım ile tüm diğer çalışma arkadaşlarıma, her zaman sevgi ve destekleriyle yanımda olan, yaşam gücümün kaynağı eşime, oğluma ve kızıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.