



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**OVER KANSERLİ HASTALARDA PERİTONEAL
KARSİNOMATOZİS SAPTANMASINDA ¹⁸F-FDG PET/MR
GÖRÜNTÜLEMENİN KATKISI**

Dr. Muhammet Halil BALTACIOĞLU

**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Çiğdem SOYDAL**

**ANKARA
2022**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OVER KANSERLİ HASTALARDA PERİTONEAL
KARSİNOMATOZİS SAPTANMASINDA ¹⁸F-FDG PET/MR
GÖRÜNTÜLEMENİN KATKISI**

Dr. Muhammet Halil BALTACIOĞLU

**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Çiğdem SOYDAL**

**ANKARA
2022**

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Over Kanserli Hastalarda Peritoneal Karsinomatozis Saptanmasında ¹⁸F-FDG PET/MR Görüntülemenin Katkısı” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 14.05.2020 tarihinde İS-258-20 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Muhammet Halil Baltacıoğlu

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

OVER KANSERLİ HASTALARDA PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS SAPTANMASINDA 18F-FDG PET/MR GÖRÜNTÜLEMENİN KATKISI

ORJİNALLİK RAPORU

% **12**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **11**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **1**

YAYINLAR

% **2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

Gönderen: Muhammet Halil Baltacıoğlu

Ödev başlığı: Muhammet Tez

Gönderi Başlığı: OVER KANSERLİ HASTALARDA PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS...

Dosya adı: MUHAMMET_TEZ.docx

Dosya boyutu: 6.03M

Sayfa sayısı: 89

Kelime sayısı: 20,608

Karakter sayısı: 132,834

Gönderim Tarihi: 16-Eyl-2022 09:35ÖÖ (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1901132427

KABUL ONAY SAYFASI

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: DR.MUHAMMET HALİL BALTACIOĞLU	Sınav tarihi: 31 / 10 / 2022
Anabilim/Bilim Dalı	: NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI	
Tez Danışmanı	: DOÇ.DR.ÇİĞDEM SOYDAL	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: OVER KANSERLİ HASTALARDA PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS SAPTANMASINDA 18F-FDG PET/MR GÖRÜNTÜLEMENİN KATKISI	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı
Prof.Dr.K.Metin KIR
Nükleer Tıp Anabilim

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Elgin ÖZKAN
Nükleer Tıp Anabilim

Jüri Üyesi
Doç.Dr.Çiğdem SOYDAL
Nükleer Tıp Anabilim

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde bilgi, birikim ve deneyimleri ile bana yol gösteren ilgi ve alakasını eksik etmeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Çiğdem SOYDAL başta olmak üzere, sayın Prof. Dr. K. Metin KIR, Prof. Dr. N. Özlem KÜÇÜK, Prof. Dr. Elgin ÖZKAN, Doç. Dr. Mine ARAZ'a,

Tezimin yürütülmesinde her daim yardımcı olan araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Nükleer Tıp ABD çalışanlarına,

Tezime olan katkılarından dolayı Öğr. Gör. Dr. Didem KURU ÖZ'e,

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca her türlü fedakarlığı yapan ailem ve sevgili eşim Dilara Betül ASLAN BALTACIOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Muhammet Halil BALTACIOĞLU

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu.....	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler Ve Kısaltmalar	ix
Şekiller Dizini.....	xi
Tablolar Dizini.....	xii
1. TÜRKÇE ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. OVER-PERİTON EMBRİYOLOJİSİ/HİSTOLOJİSİ	7
4.2. OVER-PERİTON ANATOMİSİ.....	8
4.3. OVER KANSERİ	10
4.3.1. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	10
4.3.2. Etiyoloji ve Patogenez	10
4.3.3. Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler	11
4.3.4. Yayılım Yolları	12
4.3.4.1. Transçöломik Yayılım.....	12
4.3.4.2. Lenfatik Yayılım	13
4.3.4.3. Hematojen Yayılım	13
4.3.5. Semptom-Bulgular	13
4.3.6. Over Kanserlerinde Histopatolojik Sınıflandırma	13
4.4. EPİTELİYAL OVER KANSERİ.....	15
4.4.1. Histopatolojik Sınıflandırma	15

4.4.1.1. Yüksek Dereceli Seröz Over Karsinomu	15
4.4.1.2. Düşük Dereceli Seröz Over Karsinomu	15
4.4.1.3. Müsinöz Karsinom	16
4.4.1.4. Endometroid Karsinom	16
4.4.1.5. Şeffaf Hücreli Karsinom	16
4.4.1.6. Transizyonel Hücreli Karsinom	17
4.4.1.7. Peritoneal Karsinomlar.....	17
4.4.2. Tarama-Tanı	18
4.4.2.1. Fizik Muayene.....	18
4.4.2.2. Görüntüleme.....	18
4.4.2.3. Laboratuvar Tetkikleri.....	19
4.4.2.4. Parasentez.....	19
4.4.3. Evreleme	20
4.4.4. Prognostik Faktörler.....	22
4.4.4.1. Patolojik Faktörler.....	22
4.4.4.2. Klinik Faktörler	22
4.4.4.3. Biyolojik Faktörler	22
4.4.5. Tedavi.....	22
4.4.5.1. Erken Evre Epitelyal Over Kanserinde Tedavi	23
4.4.5.2. İleri Evre Epitelyal Over Kanserinde Tedavi	23
4.4.6. Takip	24
4.4.6.1. Takipte Ca-125	24
4.4.6.2. Takipte Görüntüleme Yöntemleri	25
4.4.6.2.1. Ultrasonografi (USG).....	25
4.4.6.2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	25
4.4.6.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	26
4.4.6.2.4. ¹⁸ F-FDG PET/BT	27
4.4.6.2.5. ¹⁸ F-FDG PET/MRG	28
4.5. Peritoneal Karsinomatozis İndeksi (PKİ)	29
5. GEREÇ ve YÖNTEM	30
5.1. Hasta Grubu	30
5.2. ¹⁸ F-FDG PET/BT Çekim Protokolü ve Değerlendirme	31
5.3. Tüm Abdomen ¹⁸ F-FDG PET/MR Görüntüleme Protokolü ve Değerlendirme	32
5.4. İstatistik Analiz	33

6. BULGULAR	34
6.1. Hastalar	34
6.2. ¹⁸ F-FDG PET/BT Bulguları.....	36
6.3. ¹⁸ F-FDG PET/MRG Bulguları.....	39
6.4. PET/BT ve PET/MR Bulgularının Karşılaştırılması	42
 7. TARTIŞMA.....	 54
 8. SONUÇ ve ÖNERİLER	 60
 9. KAYNAKLAR.....	 61



SİMGELER VE KISALTMALAR

¹⁸F-FDG	: Flor 18- Florodeoksiglukoz
AJCC	: The American Joint Committee on Cancer
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca-125	: Kanser Antijen 125
CA 15-3	: Kanser Antijen 15-3
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DDSOK	: Düşük Dereceli Seröz Over Karsinomu
ESMO	: Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
HE-4	: Epididim Proteini 4
HİPEK	: Hipertermik Karın İçi Kemoterapi
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
İV	: İntravenöz
Kc	: Karaciğer
KT	: Kemoterapi
kV	: Kilovolt
LB	: Lezyon Boyutu
LBG	: Lezyon Boyutu Grubu
LN	: Lenf Nodu
LSG	: Lezyon Sayısı Grubu
Max	: Maksimum
MIP	: Maximum Intensity Projection
Min	: Minimum
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
MR	: Manyetik Rezonans
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
Ort	: Ortalama
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

PET/MR	: Pozitron Emisyon Tomografisi/Manyetik Rezonans
PKİ	: Peritoneal Karsinomatozis İndeksi
PPK	: Primer Peritoneal Karsinomlar
PSG	: PKİ Skoru Grubu
ROMA	: Over Malignitesi Risk Algoritması
RT	: Radyoterapi
SiPM	: Silikon Foton Çoğaltıcı
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SS	: Standart Sapma
SUV	: Standardize Uptake Değeri
SUV_{max}	: Standardize Uptake Değeri Maksimum
TBF	: Testis Belirleyici Faktör
TVUS	: Transvajinal Ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
YDSOK	: Yüksek Dereceli Seröz Over Karsinomu
WHO	: World Health Organization

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Over ve İç Genital Yapıların Anatomisi	9
Şekil 2. Peritoneal Sıvının Yayılım Yolları.....	12
Şekil 3. PKİ Puanlama Sistemi.....	29
Şekil 4. PET/BT’de Dalak Kapsül Metastazı Olduğu Düşünülen Aktivite Tutulumunun PET/MR’da Dalak Parankim Metastazına Ait Olduğu Görüntüler.....	45
Şekil 5. PET/BT’de Lokal Nüks Harici Tutulum Yok İken PET/MR’da Ek Olarak Lenf Nodu, Karaciğer ve Periton Metastazlarının Saptandığı Görüntüler	46
Şekil 6. PET/BT’de Karaciğer Kapsülüne Ait Olduğu Düşünülen Aktivite Tutulumunun PET/MR’da Karaciğer Metastazına Ait Olduğu Görüntüler.....	46
Şekil 7. PET/MR’da PET/BT’ye Göre Daha Fazla Sayıda Karaciğer Kapsül ve Periton Metastazı Saptanan Görüntüler	47
Şekil 8. PET/MR’da PET/BT’ye Göre Daha Fazla Sayıda Periton Metastazı Saptanan Görüntüler.....	47

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü Over Kanseri Histolojik Sınıflaması	14
Tablo 2. Epitelyal Over Kanserlerinin Histopatolojik Sınıflaması.....	17
Tablo 3. AJCC 8. Versiyon Ovarian, Fallop Tüpü ve Primer Peritoneal Kanserlerde TNM ve FIGO Evrelemesi Sınıflaması.....	21
Tablo 4. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri	35
Tablo 5. ¹⁸ F-FDG PET/BT Görüntüleme Bulguları	38
Tablo 6. PET/BT Görüntülemede Periton Verileri.....	39
Tablo 7. ¹⁸ F-FDG PET/MR Görüntüleme Bulguları	41
Tablo 8. PET/MR Görüntülemede Periton Verileri.....	42
Tablo 9. PET/MR ve PET/BT Verilerinin Görüntüleme Bazında Karşılaştırılması	48
Tablo 10. Peritonda Görüntüleme Bazlı Analizde PET/MR ve PET/BT'nin Karşılaştırılması	49
Tablo 11. PET/MR ve PET/BT'nin Sayısal Verilerinin Karşılaştırılması	49
Tablo 12. PET/MR ve PET/BT'de Görüntüleme Bazında Tutulum Olan Bölge Sayılarının Karşılaştırılması	50
Tablo 13. Görüntüleme Bazlı Analizde PET/MR ve PET/BT'de En Büyük Periton Lezyon Gruplarının Karşılaştırılması	51
Tablo 14. PET/MR ve PET/BT'de Lezyon Sayısı Gruplarının Karşılaştırılması	51
Tablo 15. Peritonda Bölge Bazlı Analizde PET/MR ve PET/BT'nin Karşılaştırılması.....	52
Tablo 16. Bölge Bazlı Analizde PET/MR ve PET/BT'de Periton Lezyon Boyutu Gruplarının Karşılaştırılması.....	52
Tablo 17. PKİ Skorunda PET/MR ve PET/BT'nin Karşılaştırılması.....	53

Tablo 18. PKİ Skoru Grubunda PET/MR ve PET/BT'nin Karşılaştırılması	53
---	----



1. TÜRKÇE ÖZET

Over Kanserli Hastalarda Peritoneal Karsinomatozis Saptanmasında ¹⁸F-FDG PET/MR Görüntülemenin Katkısı

Amaç: Over kanserlerinde periton metastazı varlığı hastalığın prognozunu etkileyen en önemli faktörlerdendir. Periton metastazlarının erken ve doğru tespiti, hastalığın yönetimini ve uygun tedavi ile sağkalımı önemli ölçüde etkilemektedir. Bu çalışmada, over kanserli hastalarda peritoneal nüks tespiti için ¹⁸F-FDG PET/BT ve ¹⁸F-FDG PET/MR görüntülemenin tanısal performanslarının karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada operasyon sonrası takipte serum Ca-125 düzeyleri yüksek olan ve yeniden evreleme amacı ile ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemeye yönlendirilen over kanserli 45 hastanın 66 görüntülemesi (ortanca yaş: 58,1; min-maks: 33-79) prospektif olarak incelendi. Tüm hastalara tüm vücut ¹⁸F-FDG PET/BT ardından tüm abdomen PET/MR görüntüleme yapıldı. Periton 13 bölgeye ayrılarak her hasta için her iki görüntüleme yönteminde peritoneal karsinomatozis indeksi (PKİ) hesaplandı PET/BT ve PET/MRG görüntüleri peritoneal nükslerin varlığı ve yerleşimi açısından görüntüleme bazlı ve bölge bazlı olarak değerlendirildi.

Bulgular: Görüntüleme bazlı analizde; 34 ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemesinde (%52) ve 49 PET/MRG görüntülemesinde (%74) peritoneal metastaz ile uyumlu bulgular saptandı. (p=0.001). Bölge bazlı analizde PET/BT ile 144 bölgede (%17) peritoneal metastaz saptanırken, PET/MRG ile 243 bölgede (%28) metastaz saptandı (p<0.001). Ortanca peritoneal karsinomatozis indeksi (PKİ) PET/BT’de 1.5 (aralık:26), PET/MRG’de ise 4 (aralık:26) olarak hesaplandı (p<0.001). PET/BT’de saptanan peritoneal lezyonların ortalama çapı ve SUV değeri sırasıyla 18 milimetre ve 11 olarak hesaplandı. PET/MRG’de saptanan peritoneal lezyonlar için ortalama çap ve SUV değerleri sırasıyla 12 milimetre ve 10.8 olarak bulundu. Karaciğer ve dalak kapsül metastazlarının değerlendirilmesinde PET/BT için tespit oranı 17/66 (%26) ve PET/MRG için 30/66 (%45) bulundu (p=0.008). Ek olarak, 2 PET/BT görüntüleme sonrasında karaciğer ve/veya dalak kapsül tutulumu olduğu düşünülen aktivite tutulumlarının alınan PET/MR görüntülerinde dalak parankimi ve retroperitoneal lenf noduna ait olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda 15 hastada PET/MR görüntüleme ile tedavi yönteminde değişikliğine neden olacak ek bulgular saptandı.

Sonuç: Ca-125 düzeyleri yüksek olan nüks over kanserli hastalarda peritoneal metastaz tespit oranı PET/MRG’de PET/BT’ye göre daha yüksektir. PET/MRG, halihazırda PET/BT’de ¹⁸F-FDG tutulumu olan peritoneal metastazlı hastalarda daha fazla periton lezyonu saptamaktadır. Ek olarak, PET/MR görüntüleme, karaciğer veya dalak kapsüler metastazlarının değerlendirilmesinde PET görüntülemenin duyarlılığını artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri, periton metastazı, peritoneal karsinomatozis, pozitron emisyon tomografisi, manyetik rezonans görüntüleme



2. ABSTRACT

Contribution of ^{18}F -FDG PET/MR Imaging in Detection of Peritoneal Carcinomatosis in Patients with Ovarian Cancer

Aim: Presence of peritoneal metastasis in ovarian cancer is one of the most important factors affecting the prognosis of the disease. Early and accurate detection of peritoneal metastases significantly affects the management of the disease and survival with appropriate treatment. In this study, it was aimed to compare the diagnostic performances of ^{18}F -FDG PET/CT and ^{18}F -FDG PET/MR imaging for the detection of peritoneal recurrence in patients with ovarian cancer.

Materials and Methods: In this study, 66 images of 45 patients (median age: 58.1 years; min-max: 33-79) with ovarian cancer who had high serum Ca-125 levels at post-operative follow-up and were referred to ^{18}F -FDG PET/CT imaging for restaging were prospectively analyzed. All patients underwent whole body ^{18}F -FDG PET/CT followed by whole abdomen PET/MR imaging. The peritoneum was divided into 13 regions and the peritoneal carcinomatosis index (PCI) was calculated for each patient in both imaging modalities. PET/CT and PET/MRI images were evaluated for the presence and localization of peritoneal recurrences based on imaging modality and region.

Results: In imaging-based analysis; 34 ^{18}F -FDG PET/CT imaging (52%) and 49 PET/MRI imaging (74%) revealed findings consistent with peritoneal metastasis. ($p=0.001$). In region-based analysis, peritoneal metastases were detected in 144 regions (17%) with PET/CT, while metastases were detected in 243 regions (28%) with PET/MRI ($p<0.001$). The median peritoneal carcinomatosis index (PMI) was 1.5 (range: 0-26) on PET/CT and 4 (range: 0-26) on PET/MRI ($p<0.001$). The median diameter and SUV value of the peritoneal lesions detected on PET/CT were calculated as 18 millimeters and 11, respectively. The median diameter and SUV values for peritoneal lesions detected on PET/MRI were found to be 12 millimeters and 10.8, respectively. In the evaluation of liver and spleen capsule metastases, the detection rate was 17/66 (26%) for PET/CT and 30/66 (45%) for PET/MRI ($p=0.008$). In addition, it was observed that activity uptakes defined in PET/MR images taken after 2 PET/CT scans, which were thought to have liver and/or spleen capsule involvement, belonged to the spleen parenchyma and retroperitoneal lymph node. In our study, additional findings that would lead to a change in the treatment method were detected with PET/MR imaging in 15 patients.

Conclusions: Peritoneal metastasis detection rate is higher in PET/MRI than PET/CT in patients with recurrent ovarian cancer with high Ca-125 levels. PET/MRI detects more peritoneal lesions in patients with peritoneal metastases who currently have ^{18}F -FDG uptake on PET/CT. In addition, PET/MR imaging increases the sensitivity of PET imaging in the evaluation of capsular metastases to the liver or spleen.

Key Words: Ovarian cancer, peritoneal metastases, positron emission tomography, magnetic resonance imaging



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Jinekolojik kanserler dünya çapında kadın popülasyonu arasında morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olarak gösterilmektedir. Jinekolojik kanserler kadınlarda en sık görülen 10 maligniteden 3'ünü oluşturmaktadır. Over kanseri, kadınlarda jinekolojik maligniteler arasında üçüncü en sık görülen malignite olup, en mortal seyreden jinekolojik malignitedir [1]. Over kanserli hastalarda 5 yıllık genel sağkalım %45'in altındadır [2]. Hastalar genellikle semptomsuz olduğu için veya erken evre hastalıkta spesifik semptom olmadığı için hastalığın tanısı genellikle ileri evrede konmaktadır. Hastalarda görülen semptomların bazıları karın ağrısı, menstural siklus düzensizlikleri iken ileri evre hastalıkta intestinal obstrüksiyon ve respiratuar semptomlar görülebilmektedir [3]. Aralıksız ovulasyon, ileri yaş, BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonları, Lynch II sendromu, erken menarş, geç menopoza, nulliparite başlıca risk faktörleri iken multiparite, oral kontraseptif kullanımı, salpenjektomi ve histerektominin koruyucu olduğu bildirilmiştir [4].

Histolojik olarak over kanserlerinin %90'ı epitelyal tümörlerden oluşmaktadır. Epitelyal tümörler içinde en sık gözlenen histolojik alt tip ise seröz karsinomdur [5]. Başlıca diğer epitelyal over kanseri türleri müsinöz karsinom, endometroid karsinom, şeffaf hücreli karsinom, transizyonel hücreli karsinom ve indifferansiye karsinomdur [6]. Over kanseri metastazları peritoneal, lenfatik ve hematojen yol ile olmaktadır. Hastalık en sık olarak peritoneal sıvının dolaşımı ile yayılıp abdomendeki hemen her yüzeye implante olmaktadır. Over kanserli hastaların %75'inde peritoneal implantlar gözlenmektedir [7]. İmplantasyonun sıklıkla görüldüğü yerler karşı over, barsak, karaciğer, omentum, sağ diyafram ve kolon ile karın duvarı arasında boşluktaki parakolik alanlardır [8]. Peritoneal implantasyon en sık seröz papiller over kanserinde görülmekte olup endometroid karsinom ve berrak hücreli karsinomlarda nadir de olsa gözlenebilmektedir [9]. Peritoneal karsinomatozis sıklıkla peritoneal kavitede sınırlı kalmakta olup hastalarda sıklıkla asit gözlenmektedir [10]. Ayrıca transdiafragmatik yayılım ile plevra metastazları da gözlenebilmektedir [11].

Epitelyal over kanseri tedavisinde primer tedavi seçeneği sitoredüksiyon ve platin bazlı sistemik kemoterapi olup tam rezeksiyon ile sonuçlanan cerrahi önemli bir prognostik faktördür [12]. Erken evrede tanı alan hastalar, ileri evrede tanı konularına kıyasla anlamlı olarak daha iyi bir prognoza sahiptir ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %90 ve %25 olarak saptanmıştır [13]. Transvajinal ultrasonografi (USG), abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) over kanserinde kullanılan ilk tanısal görüntüleme yöntemleridir [14]. Malign over tümörü tanısında kontrastlı MR görüntülemenin BT ve USG'den daha başarılı olduğu gösterilmiştir [15]. ¹⁸F-FDG PET/BT görüntüleme over

kanserlerinde genellikle primer evreleme amacıyla kullanılsa da, yapılan çalışmalarda uzak metastazların gösterilmesinde ^{18}F -FDG PET/BT'nin yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğu ve lenf nodu tutulumunun saptanmasında USG, BT ve MR'a göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiği bildirilmiştir [16]. Ayrıca over kanserli hastalarda ^{18}F -FDG PET/BT, tedavi yanıtının belirlenmesi ve prognoz tayini amacı ile de kullanılmaktadır [17]. Ancak over kanserli hastalarda en sık endikasyonu cerrahi sonrası takipte Ca-125 yüksekliği gelişen hastalarda hastalık nüksünün araştırılmasıdır. Nüks hastalıkta metastazlar en sık peritonda gözlendiğinden periton metastazlarının erken dönemde saptamak ve hastalık yaygınlığının doğru belirlenmesi hastalık yönetimi açısından oldukça önemlidir.

Peritoneal metastazları tarif etmede en sık kullanılan yöntem peritoneal karsinomatozis indeksi (PKİ) olup 9 abdominopelvik bölgedeki 13 anatomik alanda bulunan tümöral implantların boyutuna göre oluşturulmuş puanlama sistemi ile hesaplanmaktadır [18]. PKİ skoru yüksek olan hastalarda prognoz daha kötüdür [19]. PKİ cerrahi olarak veya cerrahi öncesi görüntüleme yöntemleri ile hesaplanabilmektedir. Cerrahi öncesi hastaların periton metastazlarının durumunun doğru bir şekilde saptanması cerrahi sırasında tama yakın rezeksiyon yapılmasına imkan sağlayacağı için önem arz etmektedir [20]. Sitoredüktif cerrahi öncesi değerlendirilen hastalarda peritoneal karsinomatozisin saptanmasında MRG'nin BT'ye göre daha etkin tanısal performans gösterdiği bildirilmiştir [20]. Ancak yapılan sonraki çalışmalarda cerrahi öncesi peritoneal karsinomatozis saptanmasında BT, MRG ve ^{18}F -FDG PET/BT'nin karşılaştırılmasında MR daha duyarlı, PET/BT daha özgül saptansa da, her üç görüntüleme yöntemi birbirine karşı üstün bulunmamıştır [21, 22]. Ayrıca peritoneal karsinomatozis tespitinde ^{18}F -FDG PET/BT'nin genel duyarlılığı %87 bulursa da, boyutları <1cm olan lezyonlar ile kistik, nekrotik, müsinöz tümörleri saptamada etkinliği düşüktür [23, 24]. ^{18}F -FDG PET/BT ile BT'yi karşılaştıran sonraki çalışmalarda peritoneal metastazların saptanmasında BT'nin PET/BT'den daha başarılı olduğu gözlenmiştir [25]. MRG'de postoperatif dönemde ve lenf nodlarının saptanmasında yanlış pozitiflik gözlenebilmektedir [26]. Son yıllarda geliştirilen hibrit görüntüleme yöntemi olan PET/MR görüntülemenin MR görüntüleri ile yüksek yumuşak doku rezolüsyonu, PET görüntüleri ile metabolik veriler sağlayarak over kanserli hastalarda daha etkin tanısal performans ortaya koyacağı düşünülmektedir [27]. PET/MRG'nin metabolik ve anatomik bilgiyi aynı anda sunabilme özelliği sayesinde tek başına PET, PET/BT veya MRG'de karşılaşılan kısıtlılıkların önüne geçilmesi hedeflenmektedir [26].

Bu çalışmada, over kanserli hastalarda tüm vücut ^{18}F -FDG PET/BT sonrası gerçekleştirilen tüm abdomen PET/MR görüntülemenin periton metastazlarını saptamadaki başarısının ve klinik karara olan etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. OVER-PERİTON EMBRİYOLOJİSİ/HİSTOLOJİSİ

Embriyonun cinsiyeti fertilizasyon sırasında belli olmakla birlikte, gelişimin 7. haftasına kadar gonadların erkek ya da dişi morfolojik özellikleri ayırt edilemez. Erkek tipi farklılaşma 7., kadın tipi farklılaşma 12. haftada gelişmeye başlamaktadır. Gebeliğin 4. haftasında primordial germ hücreleri, vitellin kesesine komşu endoderimde yapılmaya başlar. Sonrasında vitellin kesesinden ve arka barsağın (hindgut) mezenterinden geçerek overlerin başlangıç yeri olan, 10. torasik vertebra seviyesinde bulunan posterior gövde mezenkimine göç ederler. Gebeliğin 6. haftasında germ hücreleri bu alana vardıklarında, mezonefrozun medialinde bir çift genital çıkıntı oluşturmak için bitişik mezonefroz ve çölemik epitel hücrelerinde proliferasyonu indüklerler. Gebeliğin ilk 6 haftasında genital çıkıntı bipotantır, hem kortikal hem de medüller alanları içerir ve her iki cinse doğru gelişme kapasitesine sahiptir. Y kromozomunda bulunan SRY gen bölgesi tarafından kodlanan testis belirleyici faktör (TDF) yokluğunda primitif gonadın medullası regrese olur ve primitif seks kordları da yıkılarak ayrı ayrı kümelenmiş hücre adacıklarından oluşan primordial folikülleri oluştururlar. Böylece 8. haftada primitif gonad overe, kümelenmiş adacıklar içerisinde bulunan germ hücreleri de oogonyumlara farklılaşmış olur. Oogonyumlar ardışık mitozlar geçirir ve intrauterin 5. ayda maksimum sayıları olan 7 milyona ulaşırlar. İntrauterin 3. ayda oogonyumlar mayoza başlar ve mayozun hemen başında oosit matürasyon inhibitörlerinin etkisiyle profaz 1'in diploten aşamasında kalırlar. Bu oosite primer oosit adı verilmektedir. Oositler puberteye kadar bu aşamada beklerler. Gebeliğin 18-20. haftalarında primer oositlerin çevresi tek sıra yassı epitel hücreleri ile çevrilerek primordial foliküller oluşur. Doğumdan hemen önce primer oositlerin dışındakiler atreziye uğrarlar ve doğum sırasında 1-2 milyon, pubertede yaklaşık 300-400 bin kadar primordial folikül kalır ancak yaşam boyu dejenerasyon devam ettiği için bunlardan sadece 500 tanesinden azı ovulasyona uğramaktadır. Doğumdan sonra primer oosit oluşumu olmamaktadır. Puberte ile birlikte ovule olan oosit 1. mayozunu tamamlayarak 2. mayozun metafaz aşamasında sekonder oosit olarak tekrar durur. 2. mayoz ancak fertilizasyon gerçekleşirse tamamlanır. Başlangıçta embriyonun torasik bölgesinde olan overlerin pelvise inişi gubernakulum adı verilen bir ligamentöz bağın kontrolündedir ve bu bağ bir uçtan overe, diğer uca labia majörü oluşturacak bölgeye tutunmuştur. Daha sonra gubernakulumun proksimal parçası ligamentum ovarii proprium, distal parçası round ligamanını meydana getirmektedir [28-30].

Peritonun embriyolojik gelişimi gastrulasyon aşamasında başlamaktadır, endoderm mezoderm ve ektodermin oluşumu sonrası periton lateral mezodermden gelişim göstermektedir. Peritonu parietal ve visseral mezoderm tabakaları oluşturmaktadır [31]. Periton karın duvarının iç kısmı ve abdominal organların çoğunun yüzeylerini kaplamaktadır.

Overler, mezoovaryum denilen peritoneal katlantı tarafından broad ligamentinin arka yüzüne, ovaryan ligament ile uterusu, suspensor ligament ile pelvis duvarlarına tutunur. Ovaryan ligament, embriyonik fibröz kordon olan gubernakulumun erişkindeki artığıdır. Overin korteksi ve medullası vardır. Medulla, kan damarları, lenf damarları ve sinir dokusundan oluşan gevşek bağ dokusudur. Korteks ise, ovaryum folliküllerini içeren selüler bağ dokusudur. Burada iç biçimli fibroblastlar ve dağınık düz kas lifleri bulunur. Ovaryum korteksinin en dışı mezoovaryumu kaplayan mezotelyum ile devamlılık gösteren tek katlı kübik ve bazı bölgelerde yassı epitel (germinal epitel) ile döşelidir. Germinal epitelin altında, ovaryumun beyazımsı rengini veren tunika albuginea isimli bağ dokusu bulunur. Tunica albugineanın altında oositleri içeren ovaryum follikülleri bulunmaktadır [32].

Parietal ve visseral periton, mezotelyal, bazal lamina ve submezotelyal stroma olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Mezotel hücreleri yassı hücrelerden oluşup çok sayıda mikrovillüs içermekte ve Ca-125 salgılanmasından sorumludur. Submezotelyal stroma ise fibroblast, makrofaj, lenfatik dokudan oluşur ve mukopolisakkarit yapıdadır [33].

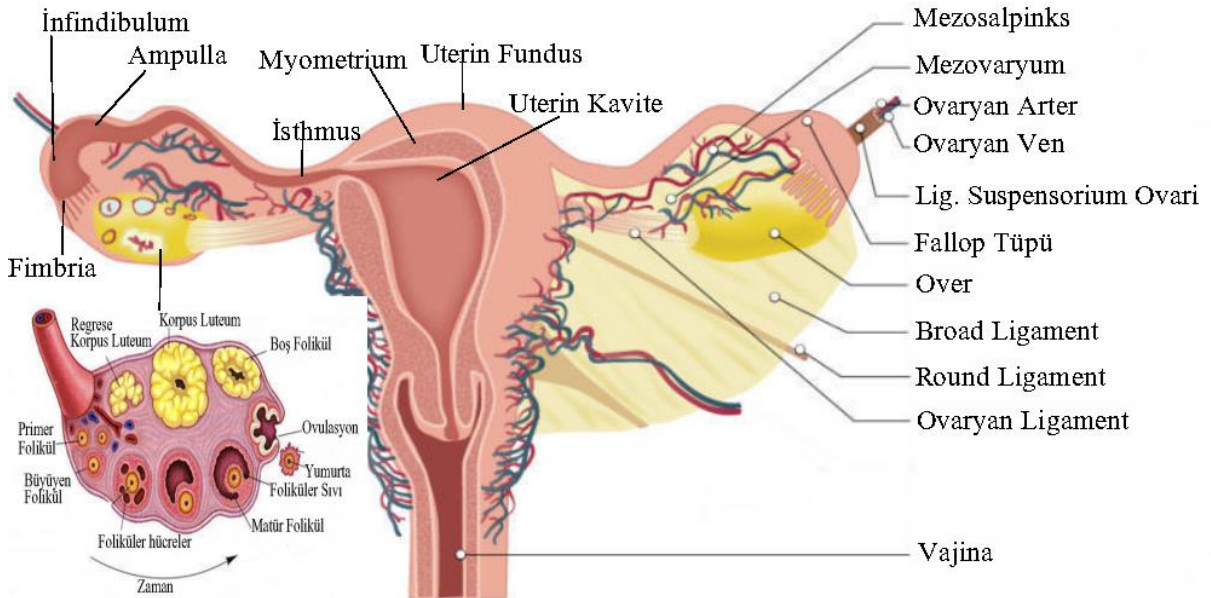
4.2. OVER-PERİTON ANATOMİSİ

Overler uterusun her iki yanında eksternal ve internal iliak arterin bifurkasyosunun hemen altında bulunan ovarian fossada yer almaktadır. Bu bölgede ovarian fossanın tabanında obturator sinir ile komşudur. Overler periton ile kaplı değildir. Overlerin arka kenarı serbesttir ancak diğer kısımlarından çevre yapılara bağlanır. Bu bağlar mezovaryum, lig. suspansoryum ovarii, lig. ovarii propriumdur. Mezovaryum, broad ligamentin arka yaprağının uzantısıdır. İçinde ovaryan ve uterin artere ait dallar, sinir pleksusları ve pampiniform ven pleksusu bulunmaktadır. Overe tutunduğu bölge Farre-Waldeyer hattı adını alır. Lig. suspansoryum ovarii (infundibulopelvik ligament), overleri ve tubayı pelvis yan duvarına asmaktadır. İçinden ovaryan arter, ven ve sinirler geçmektedir. Gubernakulumun artığı olan lig. ovarii proprium (ovaryan ligament), over ile uterus kornusu arasında uzanır ve overi uterus yan duvarına bağlar. Arter, ven ve sinirlerin overe girdiği yere hilus denir. Hilusta bunlara ek olarak mezonefrik katlantılar bulunmaktadır [34].

Overler embriyolojik olarak paraaortik lokalizasyondan pelvise indiklerinden damar, sinir ve lenfatikleri paraaortik bölgeden kaynaklanır. Arteri aortun dalı olan a. ovarika ve a.

uterinin ovaryan dalıdır. Veni plexus pampiniformis denen venöz ağ oluşturarak sağda v. kava inferiora, solda sol renal vene dökülmektedir. Lenfatikleri paraaortik lenf zincirine dökülmektedir. Overlerin iki adet sempatik innervasyonu vardır; biri ovarian plexus (T9-10) diğeri ise superior ovarian sinirdir. Lig. suspensorium ovarii ovarian plexusu overlere taşımaktadır. Overlerin parasempatik innervasyonu ise pelvik plexustan kaynaklanmaktadır [35].

Peritonun yüzey alanı yaklaşık 1.8 m²'dir. Parietal periton karın duvarlarının iç yüzeyini kaplarken, visseral periton organların dış serozal tabakaları ile bütünleşir ve visseral organları kaplar. Parietal periton kanlanması karın duvarının arterlerinden ve parietal pelvik arterlerden visseral peritonun kanlanması mezenterik, çölyak ve visseral pelvik arterlerden olur. Parietal peritonun venleri vena kava inferiora drene olurken, visseral periton venleri portal dolaşıma drene olmaktadır. Uterus, fallop tüpleri ve overler parietal periton ile kaplıdır. Overleri kaplayan periton, overian yüzey epiteli olarak da bilinir. Bu epitel, fallop tüplerini kaplayan parietal periton ile sürekli, ancak farklı özelliklere sahiptir. Peritoneal kavite parietal ve visseral periton arasındaki boşluktur ve içerisinde yaklaşık 100 ml sıvı bulunmaktadır. Omentum, mezenter, peritoneal ligamantler, resesuslar, poşlar ve katlantılar periton tarafından oluşturulmaktadır [36]. Over ve iç genital yapıların anatomisi Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Over ve iç genital yapıların anatomisi

Craig ME, Oliver R, 2021

4.3. OVER KANSERİ

4.3.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Jinekolojik kanserler kadınlarda en sık görülen 10 maligniteden 3'ünü oluşturarak dünya çapında kadın popülasyonu arasında morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olarak gösterilmektedir. Diğer kanser türleri gibi over kanseri insidansı da dünya çapında değişkenlik göstermektedir, en yüksek prevalans beyaz ırkta bildirilmiştir (100.000'de 12.0) [37]. Ancak tanı ve tedavi hizmetlerine erişimdeki farklılıklar nedeniyle, over kanserinin en yüksek mortalite oranı Afrika popülasyonlarında görülmektedir [38]. Over kanseri, kadınlar arasında yedinci en sık görülen kanserdir ve koruyucu faktörlerin yokluğunda, yaşam boyu over kanseri riski yaklaşık %2.7' dir [1, 39].

Over kanseri görülme sıklığı yaşla artış göstermektedir. 30 yaş altında epitelyal over kanseri riski çok azdır. Özellikle 65 yaş üzeri postmenapozal kadınlarda insidansın arttığı bildirilmiştir [40]. Ayrıca over kanserinde ileri yaş daha düşük sağkalım oranı ile ilişkili bulunmuştur ve 64 yaşın üzerindeki over kanserli kadınlarda mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır [41, 42]. 5 yıllık sağkalım oranları 1987-1989 yıllarında %38, 2004- 2010 yıllarında ise %45 olarak bildirilmiştir [43].

4.3.2. Etiyoloji ve Patogenez

Over kanseri karsinogenezi ile ilişkili moleküler ve genetik açıdan çok az bilgi mevcuttur. Bu nedenle over kanserinin etiyolojisi tam olarak anlaşılamamış ve epitelyal over kanserinin orijin hücresi bile kesin olarak tanımlanmamıştır. Yaygın ancak kanıtlanmamış bir hipoteze göre, ovulasyon over yüzey epitelinde travmaya neden olur, bozulan epitel bütünlüğü enflamasyona yol açar, bu değişikliklerin en belirgin olduğu dönem ovulasyondan hemen sonradır. Sürekli devam eden ovulasyonun neden olduğu over yüzey epitel hasar ve tamir sürecinin mutasyona neden olarak maligniteye neden olduğu düşünülmektedir. Bu hipoteze göre ovulatuvar siklus sayısı arttıkça over kanseri riski artış göstermektedir. Oral kontraseptif kullanımı, gebelik ve laktasyon ile over kanseri riskinin azalması bu hipotezi destekler niteliktedir [44].

Over kanseri gelişimi ile ilgili diğer hipotezler ise gonadotropin hipotezi ve pelvik kontaminasyon hipotezidir. Gonadotropin hipotezine göre, sürekli ovulasyon teorisi anovulasyon gözlenen hastalardaki over kanseri riski artışını açıklamamaktadır. Gonadotropinler over yüzey epitelinde duyarlılık artışına neden olduğu gibi gonadotropin

artışı intraovarian hormon seviyelerinde artışla sonuçlanıp proliferasyon ve malign transformasyon meydana gelmektedir [45]. Pelvik kontaminasyon hipotezine göre ise karsinojenlerin genital sistemi geçerek overe ulaştığı var sayılır. Asbest ve talk pudrası kullanımının over kanseri riskini arttırması bu hipotezi desteklemektedir [46, 47].

4.3.3. Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler

Over kanserlerinin %90'ı sporadik, %10'u herediterdir. Over kanseri için önemli risk faktörlerinden biri, özellikle birinci derece akrabalarda olmak üzere, ailede over kanseri öyküsüdür [48]. Herediter over kanserlerinde hastalık yaklaşık 10 yaş daha erken gözlenmektedir. BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonları, herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu (Lynch II sendromu) herediter over kanserlerinin en önemli nedenleridir. Otozomal dominant geçiş gösteren BRCA mutasyonları kadınlarda over ve meme kanseri oluşum riskini arttırmaktadır. Bu genlerin kodladığı proteinler DNA'nın çift zincir kırıklarının tamirinde görev almaktadır. BRCA-1 mutasyonu herediter over kanserinin en sık sebebi olup bu mutasyonun taşıyıcılarında over kanseri gelişme riski yaklaşık %44 artmıştır. BRCA-2 mutasyonu olanlarda ise over kanseri gelişme riski %27'dir [49, 50]. Lynch II sendromu kolon, endometrium, over, gastrointestinal ve genitoüriner sistemde multipl adenokarsinoma neden olmaktadır. Over kanseri gelişme riski yaklaşık %10 iken endometrium kanseri gelişme riski yaklaşık %40'dır. Bu sendromda MSH2, MLH1, PMS1 ve PMS2 genlerinde mutasyonlar nedeniyle DNA tamir hataları izlenir [51, 52].

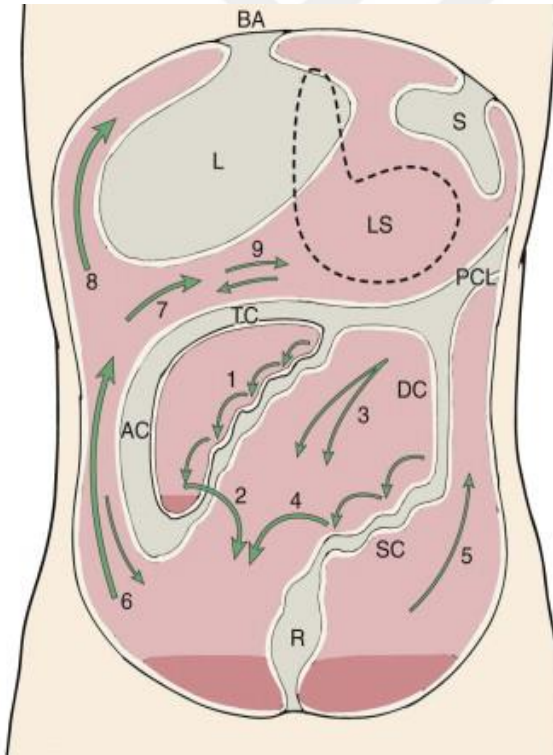
Over kanseri görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. İleri yaş en önemli risk faktörlerinden biridir [53]. Ayrıca erken menarş, geç menapoz, infertilite, nullparite, endometriozisin over kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir [54-57]. Jin ve ark. yapmış oldukları çalışmada pelvik inflamatuvar hastalığın over kanseri riskini arttırdığını bildirmişlerdir [58]. Ek olarak, 16 gözlemsel çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde talk pudrası kullanımının da over kanseri riskini arttırdığı saptanmıştır [47]. Yapılan bir çalışma, menopozdan sonra kombine östrojen-progesteron tedavisinin over kanseri riskini artırmadığını göstermiştir [59]. Hempling ve ark. menopoz sonrası hormon replasman tedavisinin (HRT) uzun süreli kullanımda bile over kanseri ile ilişkili olmadığını belirtmiştir[60]. Ancak, Glud ve ark. HRT'nin, daha önce histerektomi geçirmemiş kişilerde over kanseri riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir [61].

Multiparite, oral kontraseptif kullanımı, salpingo-ooforektomi, tüp ligasyonu ve emzirmenin over kanserinde koruyucu olduğu bildirilmiştir [62-64].

4.3.4. Yayılım Yolları

4.3.4.1. Transçölomik Yayılım

Hastalık en sık olarak peritoneal sıvı dolaşımı yolu ile yayılır. Malign hücreler peritoneal yüzeylere dökülüp implante olmaktadır. Periton sıvısı abdominopelvik boşluk içerisinde sürekli hareket halindedir. Bu akışın diyafram ve barsak peristaltizminin hareketlerinden kaynaklanan hidrostatik basınç değişimlerine sekonder olduğu düşünülmektedir. Soluk alma ile perifrenik basınç düşer ve soluk verme ile tekrar yükselir dolayısı ile periton sıvısının hareket yolu (Şekil 2) oluşmaktadır. Bu hareket ile malign hücreler taşınmakta ve metastazlar sıklıkla Douglas boşluğu, parakolik bölgeler, karaciğer kapsülü, sağ hemidiyafram, ince barsak mezenterinin peritoneal yüzeyi ve omentumda olmaktadır [65-67].



- 1: Sağ inframezokolik boşluktaki sıvı ince barsak mezenterinin yapraklarından aşağı doğru iner, çekumun medial kısmında toplanır
- 2: Çekumun medialinde toplanan sıvı pelvise akar
- 3-4: Sol inframezokolik boşluktaki sıvı sigmoid mezokolonun üstüne ve sonrasında pelvise akar
- 5: Pelvisteki sıvı sol parakolik alana yükselir fakat frenikokolik ligament tarafından durdurulur.
- 6-7-8: Sağ parakolik sıvı morison kesesine, subfrenik boşluğa yükselir ve karaciğerin area nuda alanında durur.

AC: Çıkan kolon, BA: Area nuda, DC: İnen kolon, L: Liver, LS: Omentum minus, PCL: Frenikokolik ligament, R: Rektum, S: Dalak, SC: Sigmoid kolon, TC: Transvers kolon

Şekil 2: Peritoneal sıvının yayılım yolları

Gore, R.M, 2015, 2024-2035

4.3.4.2. Lenfatik Yayılım

Overlerin lenfatik drenajı sıklıkla ana iliak ve paraaortik bölgeye olmaktadır [67]. Erken evre, pelvise sınırlı hastalıkta lenf nodu metastazı hastaların %13'ünde gözlenirken ileri evre hastalıkta hastaların %84'ünde paraaortik, %78'inde pelvik lenf nodu metastazları saptanmıştır [68, 69]. Diafragmatik lenfatikler ile mediastinal, supraklaviküler ve aksiller lenf nodu metastazları da gözlenmektedir [70].

4.3.4.3. Hematojen Yayılım

Tanı anında hematojen yayılım oldukça nadirdir. Akciğerler ve karaciğer gibi organ parankimine yayılım hastaların sadece yaklaşık %2-%3'ünde görülür. Diyaframın üzerinde metastazı olan hastaların çoğunda sağ hemitoraksta plevral efüzyon vardır. Uzak metastazların daha uzun süre yaşayan hastalarda ortaya çıktığı gözlenmiştir [71].

4.3.5. Semptom-Bulgular

Over kanseri olan hastaların belirgin spesifik semptomu yoktur. Bu nedenle hastalığın tanısı genellikle ileri evrede konmaktadır. Hastalarda görülen semptomların bazıları tümörün torsiyon veya rüptürüne bağlı akut karın ağrısı, dolgunluk hissi, kabızlık, idrara sıkışma, karında basınç hissi, menstural siklus düzensizlikleri iken ileri evre hastalıkta asit, abdominal distansiyon ve respiratuar semptomlar da olabilmektedir [3].

Over kanserinin en önemli bulgusu fizik muayenede pelvik kitlenin varlığıdır. Solid, düzensiz, fikse pelvik kitle ile üst abdomende kitle veya asit varlığında over kanseri tanısı neredeyse kesindir. Menopoz sonrası 1. yılda overler atrofiktir ve palpe edilemezler, bu hastalarda pelviste palpabl kitle saptanması malignite yönünden şüphe uyandırmaktadır [72]. Fakat yapılan çalışmalarda <5 cm palpabl kitlelerin sadece %3'ünün malign olduğu bildirilmiştir [73].

4.3.6. Over Kanserlerinde Histopatolojik Sınıflandırma

Over kanserlerinde en yaygın kullanılan histopatolojik sınıflandırma Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırmasıdır. Bu sınıflandırmaya göre kanser kaynaklandığı dokuya göre 6 ana grupta incelenmektedir. Sınıflandırma Tablo 1'de gösterilmiştir [74].

Tablo 1:

Dünya Sağlık Örgütü Over Kanseri Histolojik Sınıflaması

Epitelyal Over Kanseri	Germ Hücreli Tümörler
• Seröz Karsinom ○ Düşük dereceli seröz karsinom ○ Yüksek dereceli seröz karsinom • Müsinöz Karsinom • Endometrioid Karsinom • Şeffaf Hücreli Karsinom • Transizyonel Hücreli Karsinom • Diğer Karsinomlar ○ Mezonefrik benzeri adenokarsinom ○ Andiferansiye ve dediferansiye karsinom ○ Karsinosarkom ○ Mikst Karsinom	• Teratom • Disgerminom • Yolk Sac (Endodermal Sinüs) Tümörü • Embriyonal Karsinom • Poliembriyom • Monodermal Teratomlar • Ovaryan Koryokarsinom • Mikst Germ Hücreli Tümörler • Monodermal teratom ve dermoid kist kökenli somatik tip tümörler ○ Struma ovarii • Germ Hücreli Seks Kord Stromal Tümörler ○ Gonadoblastom ○ Mikst germ hücreli-seks kord stromal tümör
Seks Kord Stromal Tümörler	Mezenkimal Tümörler
• Saf Stromal Tümörler ○ Fibrom ○ Tekom ○ Sklerozan stromal tümör ○ Taşlı yüzük stromal tümörü ○ Fibrosarkom ○ Mikrokistik stromal tümör ○ Leydig hücre tümörü ○ Malign Steroid hücre tümörü • Saf seks kord tümörleri ○ Erişkin granüloza hücre tümörü ○ Juvenil granüloza hücre tümörü ○ Sertoli hücre tümörü ○ Anüller tübüller içeren seks kord tümörü • Karma seks kord-stromal tümörler ○ Sertoli-Leydig hücreli tümör ○ Seks kord stromal tümörü ○ Jinandroblastom	• Endometrioid Stromal Sarkom ○ Düşük dereceli endometrioid stromal sarkom ○ Yüksek dereceli endometrioid stromal sarkom • Leimyosarkom • Ovarian miksoma
	Mikst Epitelyal ve Mezenkimal Tümörler
	• Adenosarkom
	Diğer Tümörler
	• Rete ovarii adenokarsinomu • Wolffian tümörü • Küçük hücreli karsinom, hiperkalsemik tip • Wilms tümörü • Solid psödopapiller tümör

Epitelyal over kanserleri over kanserlerinin %90'ını oluşturlar ve en sık görülen over kanserleri türüdür [75]. İkinci en sık görülen over kanseri türü germ hücreli tümörlerdir. Germ hücreli tümörler genellikle 20 yaşlarında görülmektedir. Histolojik olarak, ekstraembriyonik komponent içerebilmekle birlikte ektoderm, mezoderm ve endoderm katmanlarına benzeyen özellikler de gözlenebilmektedir [76]. Seks kord-stromal tümörler en sık görülen üçüncü gruptur. Bu tümörler overin matriksinden kaynaklanırlar ve seks hormonlarını üretme potansiyeline sahiptirler. Hastalar semptomatik olduğu için tanı erken konur bu nedenle genel sağ kalım oranları yüksektir [77, 78].

4.4. EPİTELYAL OVER KANSERİ

4.4.1. Histopatolojik Sınıflandırma

Epitelyal over kanserleri tümör hücre morfolojisine dayalı olarak, yüksek dereceli seröz over karsinomu, düşük dereceli seröz over karsinomu, müsinöz over karsinomu, endometrioid karsinom, şeffaf hücreli karsinom ve transisyonel hücreli karsinom olarak alt tiplere ayrılır. Epitelyal over kanserlerinin histolojik olarak benzedikleri hücre tipleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

4.4.1.1. Yüksek Dereceli Seröz Over Karsinomu

Yüksek dereceli seröz over karsinomları (YDSOK) over kanserlerinin en kötü prognoza sahip formudur ve tüm epitelyal over kanserlerinin %75'ini oluşturlar [79]. Over kanseri ile ilişkili ölümlerin %70-80'inden sorumlu olan epitelyal over kanserlerinin en agresif ve kemorezistan türüdür. YDSOK'nin fallop tüplerinden köken aldığı düşünülmektedir [80]. %80'inde psammoma cisimcikleri izlenir. Asemptomatik seyir göstermekte ve bu nedenle ileri evrede tanı konmaktadır. P53 ve BRCA1/2 mutasyonlarının yüksek dereceli seröz over kanserine neden olduğu gösterilmiştir [81]. Platin bazlı kemoterapi rejimleri, PARP inhibitörleri ve immün checkpoint inhibitörleri tedavide kullanılmaktadır.

4.4.1.2. Düşük Dereceli Seröz Over Karsinomu

Düşük dereceli seröz over karsinomları (DDSOK), YDSOK'e göre daha iyi prognoza sahip daha az agresif tümörlerdir. Ortanca görülme yaşı 55 olup tüm epitelyal over

kanserlerinin %5'inden azını oluşturlar. BRCA mutasyonu ile ilişkisi gösterilmemiştir. BRAF ve KRAS mutasyonları %30-35 oranında gözlenmektedir. MEK inhibitörleri tedavide kullanılmaktadır [82, 83].

4.4.1.3. Müsinöz Karsinom

Müsinöz karsinomlar tüm over kanserlerinin %2-3'ünü oluşturan epitelyal over kanserlerinin nadir görülen bir türüdür. Vakaların büyük çoğunluğu overe sınırlı ve tek taraflı seyretmektedir. Abdominal kavitede büyük boyutlara ulaşabilirler. Histolojik olarak mukus sekresyonu yapan epitel ile kaplı kistlerden oluşmaktadır. Bu tümörleri metastazlardan ayırmak zordur. İntestinal tip hücreler içerdiğinden gastrointestinal sistemin müsinöz karsinomları ile karışabilmektedir. En sık görülen mutasyonlar KRAS ve P53 mutasyonlarıdır. Kemoterapiye dirençli olup yanıt oranları düşüktür [84, 85]. En önemli prognostik parametre FIGO evresidir, evre I tümörler çok iyi prognoza sahipken ekstraovaryan yayımlı olgularda prognoz kötüdür [86].

4.4.1.4. Endometroid Karsinom

Endometroid karsinomlar tüm over kanserlerinin %10'unu oluşturan en yaygın 2. epitelyal over kanseri türüdür. 40-70 yaş aralığındaki kadınlarda görülmektedir, prognozu iyidir [86]. Endometriozis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [87]. Endometrium kanseri ile birlikte görülme sıklığı yüksektir. CTNNB1, PTEN ve ARID1A mutasyonları görülebilmektedir [88, 89]. Endometriozis, menopozal hormon tedavisi, Lynch sendromu ve geç menopoz risk faktörlerinden bazılarıdır [90]. Tedavide mTOR inhibitörleri ile immun checkpoint inhibitörleri kullanılmaktadır [86].

4.4.1.5. Şeffaf Hücreli Karsinom

Şeffaf hücreli karsinomlar tüm over kanserlerinin %5'ini oluşturmaktadır. İleri evrede tespit edilirse kötü prognoza sahip kemoterapiye dirençli tümörlerdir ancak bu vakaların çoğu erken teşhis edilmekte ve bu nedenle prognozu iyi olmaktadır[91]. En sık izlenen mutasyonlar ARID1A, PIK3CA ve PTEN mutasyonlarıdır [92, 93]. Genellikle unilateral olarak izlenir. Endometroid histolojiye benzer olup ve endometriozis ile ilişkisi gösterilmiştir. Endometriozis ilişkili şeffaf hücreli karsinomların prognozunun daha iyi olduğu bilinmektedir [94]. Tedavide tirozin kinaz inhibitörleri ile immünoterapi denenmektedir [86].

4.4.1.6. Transizyonel Hücreli Karsinom

Over tümörlerinin %2'sini oluşturan nadir görülen bir tümör türüdür. Histolojik olarak mesanenin düşük dereceli transizyonel hücreli karsinomu ile benzerlik göstermektedir. Overe sınırlı hastalıkta prognoz iyidir fakat hastalara tanı genellikle ileri evrede konmaktadır. Kemoterapiye yanıt çok iyidir [95, 96].

4.4.1.7. Peritoneal Karsinomlar

Primer peritoneal karsinomlar (PPK) karın boşluğundaki peritondan kaynaklanan idiyopatik kanserlerdir. PPK'da over tutulumu minimal olmakta veya hiç olmamakta iken periton yüzeyinin yaygın tutulumu gözlenmektedir. Primer epitelyal over karsinomundan histolojik olarak ayırt edilememektedir. Genellikle başka bir primer tümörün yokluğunda tanı konmaktadır. Geriye dönük incelemede, başlangıçta epitelyal over kanseri olduğu düşünülen hastaların %10'unun PPK olduğu anlaşılmıştır [97, 98].

Tablo 2:

Epitelyal Over Kanserlerinin Histopatolojik Sınıflaması

Histolojik Tip	Benzediği Hücre tipi
Seröz Karsinom	Tuba Epiteli (Endosalpingeal)
Müsinöz Karsinom	Endoservikal veya intestinal
Endometroid Karsinom	Endometrial
Şeffaf Hücreli Karsinom	Müllerian epitel
Transizyonel Hücreli Karsinom	Üriner epitel (Transizyonel epitel)
Andiferansiye Karsinom	Anaplastik

Kaku T, 1973, 9-17

4.4.2. Tarama-Tanı

Over kanserlerinin taranması, semptomların spesifik olmaması nedeniyle zordur. Geçmişte, Ca-125 over kanseri için bir tarama aracı olarak kullanılması önerilmiştir. Ancak bu belirtecin over kanserinin erken evrelerinde hastaların %50'sinde yükselmediği gösterilmiştir. Bu nedenle, Ca-125 over kanseri için önerilen bir tarama yöntemi değildir. Genetik mutasyonlar jinekolojik kanser gelişimi için kişinin riskini önemli ölçüde artırabileceğinden, genetik tarama over kanserinde risk durumunu araştırmak için iyi bir seçenektir. Pelvik kitlelerin taranmasında faydalı olan transvajinal ultrasonografi (TVUS), over kanserine özgü değildir ve sadece bu amaçla kullanılmaz. Fakat yüksek Ca-125 ve insan epididim proteini 4 (HE-4) düzeyleri ile TVUS bir kombinasyonunun malign over tümörlerinin prediktif olduğu ve gelecekte yararlı bir tanı aracı olarak hizmet edebileceği düşünülmektedir [99, 100]. Malignite algoritması (ROMA), malignite riskini belirlemek HE-4 ve Ca-125 düzeylerini içeren matematiksel bir formülle hesaplanır. Bu algoritmanın HE-4'ün yüksek özgüllüğünden Ca-125'in yüksek duyarlılığından faydalanarak özellikle erken evre over kanserlerini tespit etmek için kullanılan değerli bir tarama testi olacağı düşünülmektedir [101].

Jinekolojik tümörler arasında over kanserlerinin en mortal olmasının nedeni hastalığın erken semptom vermemesi dolayısıyla tanının ileri evrede konmasıdır. Tanıda en çok kullanılan esas yöntemler pelvik-abdominal muayene, TVUS ve serum Ca-125 ölçümleridir.

4.4.2.1. Fizik Muayene

Pelvik ağrı ya da karın ağrısı şikayeti olan hastalarda rastlantısal olarak kitleler saptanabileceğinden fizik muayenenin detaylı şekilde yapılması önem arz etmektedir. Muayene sırasında saptanan pelvik kitlenin bilateral, solid, fiks, irregüler yapıda olması ve asit eşlik etmesi malignite yönünde şüphe uyandırır. Ayrıca muayenede endokrin disfonksiyon, paraneoplastik sendromlar, plevral efüzyon, inguinal ve sol supraklaviküler lenfadenopatiler dahil olmak üzere metastatik hastalık belirtileri de araştırılmalıdır [102-104].

4.4.2.2. Görüntüleme

Klinik şüphe veya pelvik kitleye bağlı over kanseri şüphesi olan hastalarda over anatomisini, vaskülaritesini değerlendirebilen, solid-kistik kitle ayrımını yapabilen en kolay ulaşılabilir ve maliyeti düşük görüntüleme yöntemi TVUS'dir. Bu yöntem ile adneksiyal

lezyonları ayırt etmede duyarlılık ve özgüllük sırası ile %86-94 ve %94-96'dır [105, 106]. Bilgisayarlı tomografi (BT) over kanseri yaygınlığını değerlendirmede US'ye göre daha başarılıdır. Fakat <1cm tümörleri değerlendirmede duyarlılığı düşüktür [107]. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yumuşak dokuda yüksek çözünürlüğü ve kitlenin karakterizasyonu amacı ile preoperatif dönemde US'ye ek olarak kullanılmaktadır [108]. Primer hastalığın değerlendirilmesinde flor-18 florodeoksiglukoz (¹⁸F-FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT'nin duyarlılığının düşük olduğu bilinse de, BT ve MRG'de net ayrımı yapılamayan cerrahiye uygun olmayan vakaların netleştirilmesinde ¹⁸F-FDG PET/BT kullanılabilmektedir [109]. Ayrıca yeni tanı hastalıkta, uzak metastaz ve lenf nodu metastazlarının saptanmasında ¹⁸F-FDG PET/BT'nin diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiği bildirilmiştir [16, 110].

4.4.2.3. Laboratuvar Tetkikleri

Over kanseri şüphesinde tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve serum kalsiyumu (paraneoplastik sendromları değerlendirmek için) dahil olmak üzere biyokimyasal parametreler ve serum kanser biyobelirteçleri incelenmelidir [111]. Ca-125 en yaygın biyobelirteçtir ancak tanısal yararlılığı hastalık riskine ve başvuru sırasındaki evreye bağlıdır. Ayrıca Ca 15-3 ve Ca 19-9'un da Ca-125 ile kullanımının yararlı olduğu düşünülmektedir [112, 113]. Ca-125 erken evre epitelyal over kanserlerinin sadece %50'sinde yükselmektedir [103]. Ca-125'in yükselmediği over kanserlerinin yaklaşık üçte birinde eksprese edilen HE-4 dahil olmak üzere araştırılan başka serum biyobelirteçleri de vardır. HE-4 öncelikle hastalığın progresyonunu değerlendirmek ve nüksünü izlemek için kullanılmaktadır. Bununla birlikte, tanı sürecinde HE-4 ve Ca-125 kombinasyonunun özgüllüğü %98'e kadar çıkardığı bildirilmiştir [114].

4.4.2.4. Parasentez

Asit, over kanseri hastalarının üçte birinden fazlasında ilk tanı anında ve neredeyse tüm nüks vakalarında mevcuttur [115]. Asitin miktarı ve birikme sıklığı ne kadar fazla olursa, prognoz o kadar kötü olmaktadır [116]. Asit kemorezistansa, metastaza ve rezeksiyonun zorlaşmasına neden olmaktadır [117]. Pelvik kitleye asit eşlik etmesi yüksek olasılıkla over kanseri tanısını koydurmaktadır. Bu nedenle bu durumda parasentez yapılmasına gerek yoktur ancak pelvik kitle olmadan asit saptanması durumunda parasentez yapılabilir. Ayrıca parasentezin tümör ekim riski nedeniyle metastaz ihtimalini artırma olasılığı mevcuttur [118].

4.4.3. Evreleme

Epitelyal over kanserleri Tablo 3’de gösterilen FIGO evreleme sistemine göre evrelendirilir [119]. FIGO evrelemesi, cerrahi sırasındaki bulgulara dayanmaktadır. Preoperatif değerlendirmede, ekstrapéritoneal metastaz varlığını dışlanmalıdır. Hastalığın evresi sağkalım için en önemli faktördür. Doğru şekilde evrelenen ve evre IA veya IB hastalığı olduğu tespit edilen hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranları %90-100 olarak bildirilmiştir [120].



Tablo 3.

AJCC 8. Versiyon Ovarian, Fallop Tüpü ve Primer Peritoneal Kanserlerde TNM ve FIGO Evrelemesi Sınıflaması

T Evresi	FIGO Evresi	
TX		Primer tümör değerlendirilemez
T0		Primer tümör bulgusu yok
T1	I	Over(ler) veya fallop tüpü(ler) sınırlı tümör
T1a	IA	Tek overde (kapsül intakt) veya fallop tüpünde sınırlı tümör; dış yüzeyde tümör ya da malign hücre içeren asit ve/veya yıkama sıvısı yok
T1b	IB	Her iki overde (kapsül intakt) veya fallop tüplerinde sınırlı tümör; dış yüzeyde tümör ya da malign hücre içeren asit ve/veya yıkama sıvısı yok
T1c	IC	Tek - her iki overde veya fallop tüplerinde sınırlı tümör ve aşağıdakilerden herhangi birinin eşlik etmesi
T1c1	IC1	İntraoperatif cerrahi yayılım
T1c2	IC2	Cerrahi öncesinde kapsül rüptürünün olması veya over yüzeyinde tümör mevcudiyeti
T1c3	IC3	Asit sıvısında veya peritoneal yıkamalarda malign hücre varlığı
T2	II	Pelvik yayılım gösteren tek - her iki overi veya fallop tüplerini içeren tümör
T2a	IIA	Uterus ve/veya fallop tüpleri ve/veya overlerde yayılım ve/veya implant gösteren tümör
T2b	IIB	Diğer pelvik dokulara yayılım ve/veya implant gösteren tümör
T3	III	Pelvik yayılım gösteren tek - her iki overi veya fallop tüplerini içeren, pelvis dışına peritoneal yayılımın sitolojik veya histolojik olarak gösterilmiş olduğu ve/veya retroperitoneal (pelvik ve/veya paraortik) lenf nodlarına metastazın olduğu tümör
T3a	IIIA2	Mikroskopik ekstrapelvik peritoneal tutulum ± retroperitoneal lenf nodu metastazı
T3b	IIIB	<2 cm boyutunda makroskopik ekstrapelvik peritoneal metastaz ± retroperitoneal lenf nodu metastazı
T3c	IIIC	>2 cm boyutunda makroskopik ekstrapelvik peritoneal metastaz ± retroperitoneal lenf nodu metastazı (parankim yayılımı olmadan karaciğer/dalak kapsül tutulumunu içerir)
N Evresi		
NX		Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0		Bölgesel lenf nodu yok
N0(i+)		<2 mm boyutlarında bölgesel lenf nodunda tümör hücreleri sınırlı
N1	IIIA	Sadece retroperitoneal lenf nodlarının pozitif olması
N1a	IIIA1i	Retroperitoneal lenf nodu metastaz boyutu ≤10 mm olması
N1b	IIIA1ii	Retroperitoneal lenf nodu metastaz boyutu >10 mm olması
M Evresi		
M0		Uzak metastaz yok
M1	IV	<2 mm boyutlarında bölgesel lenf nodunda tümör hücreleri sınırlı
M1a	IVA	Sitoloji pozitifliği olan plevral efüzyon
M1b	IVB	Abdominal kavite dışındaki lenf nodları ve inguinal lenf nodaları tutulumu da dahil olmak üzere ekstraabdominal organ (karaciğer ve dalak parankimi dahil) metastazları ve transmural barsak tutulumu

Prat J, 2017, 681

4.4.4. Prognostik Faktörler

Tedaviden sonra hastaların sağ kalımını etkileyen faktörler prognostik faktörlerdir. Prognostik faktörler patolojik, klinik ve biyolojik faktörler olarak gruplandırılabilirler [121].

4.4.4.1. Patolojik Faktörler

Lezyonun morfoloji ve histolojik paterni önemli bir prognostik parametredir. Şeffaf hücreli karsinomların diğer histolojik tiplerden daha kötü bir prognozla ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Hücrelerin farklılaşma derecesi histolojik grade olarak ifade edilir ve iyi diferansiye tümörlerde prognoz daha iyidir [122].

4.4.4.2. Klinik Faktörler

Over kanserlerinde evre prognozu etkileyen en önemli prognostik faktördür. Evreye ek olarak, primer cerrahi sonrası rezidüel hastalığın boyutu, asit hacmi, hastanın yaşı ve performans durumu diğer önemli prognostik değişkenlerdir [123]. Genç hastalarda prognozun daha iyi olduğu gösterilmiştir. Genç hastalarda hastalık daha diferansiyedir ve agresif kemoterapiye daha iyi yanıt vermektedir. Primer cerrahi sonrası rezidü hastalığın boyutu sağ kalımı etkilemektedir. Bütün metastatik odakları çıkarmak mümkün değil ise amaç mümkün oldukça tümör yükünü azaltmak olmalıdır [124].

4.4.4.3. Biyolojik Faktörler

Biyolojik faktörlerde en önemli faktör DNA ploidisidir. Çalışmalarda erken evre kanserlerin daha sıklıkla diploid, ileri evre kanserlerin ise anöloid olduğunu bildirilmiştir. Diploid tümörlerde sağ kalımın daha iyi olduğu bildirilmiştir [125].

4.4.5. Tedavi

Epitelyal over kanserlerinin esas tedavisi primer cerrahi ve sonrasında platin bazlı kemoterapidir. Tüm görünür tümöral ve metastatik dokuların çıkarılması sonucu etkin sitoreduktif cerrahi ile amaç kemoterapinin etkinliğini arttırmaktır. Operasyon genellikle bilateral salpingo-ooferektomi, histerektomi, omentektomi ve görünür metastazların

rezeksiyonu şeklinde olmaktadır [126]. Etkin sitoredüksiyon, işlemin yapıldığı merkezin ve cerrahın tecrübesiyle ilişkilidir. Aynı merkezde zaman ve tecrübe ile optimal sitoredüksiyon başarı oranları değişebilmektedir.

4.4.5.1. Erken Evre Epitelyal Over Kanserinde Tedavi

Evre I epitelyal over kanseri için öncelikli tedavi cerrahidir ve hastalara total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve cerrahi evreleme yapılmalıdır. Bazı durumlarda, doğurganlığı koruyucu cerrahi amaçlanarak tek taraflı salpingo-ooferektomi yapılabilmektedir [127]. Ameliyat bulgularına ve patolojik değerlendirmeye göre evre I over kanseri olan hastalar düşük riskli ve yüksek riskli kategorilere ayrılabilir. Düşük riskli hastalıkta asit yoktur, kapsül intakttır ve peritoneal sitoloji negatiftir. Bu hasta grubunda kemoterapinin gereksiz olduğu bildirilmiştir [128].

Asit/periton sitolojisi pozitif olan yüksek riskli evre 1 ve evre 2 kanserlerde 3-6 kür karboplatin ve paklitaksel tedavileri verilmektedir [129].

4.4.5.2. İleri Evre Epitelyal Over Kanserinde Tedavi

Epitelyal over kanserli hastaların çoğunluğu tanı sırasında evre 3 ve 4 ileri evre hastalığa sahiptir. Bu hastalarda tedavi primer sitoredüktif cerrahi sonrası 6 kür platin bazlı kemoterapi verilmesidir. Sitoredüktif cerrahi, total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi, total omentektomi, peritoneal ve barsak yüzeyindeki metastatik lezyonların rezeksiyonunu içerir. Başarılı operasyon sonrası genellikle asit kaybolmaktadır. Ayrıca büyük bulky tümörün çıkarılması ile radyoterapi ve kemoterapiye dirençli kısım ortadan kalkmış olur [130]. İleri evre over kanseri için mevcut standart adjuvan tedavi, haftada üç kez verilen karboplatin ve paklitaksel ile altı kür kemoterapidir. Ayrıca evre 4 hastalarda tedaviye bevacizumab eklenmesi sağ kalım üzerine olumlu etki göstermiştir [131]. İleri evre epitelyal over kanserlerinde hedefe yönelik PARP inhibitörleri ile immünoterapiler yeni tedavi seçenekleridir. Ayrıca hipertermik karın içi kemoterapi (HİPEK) ile operasyon sonrası tedavi edilen hastaların sağ kalımında iyileşme olduğu gösterilmiştir [132].

Primer operasyona uygun olmayan hastalarda neoadjuvan kemoterapi ve interval sitoredüksiyon bir tedavi seçeneğidir. Bu tedavi yönetiminde amaç cerrahiye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve optimal sitoredüksiyona ulaşma ihtimalini arttırmaktır.

Bu hastaların %80-85'inde içerisinde ilk iki yıl içerisinde nüks meydana gelmektedir [133]. Nüks hastalıkta tedavi planlanırken ilk olarak hastanın performans durumuna

bakılmaktadır. Uygun hastalarda platin bazlı sistemik tedaviler verilmektedir [134]. İlk cerrahi sonrası, rezidüel hastalığı olmayan, performans skoru iyi ve 500 ml'den daha az asiti olan cerrahiye uygun nüks hastalıkta cerrahi tedavi de bir seçenektir [135]. ¹⁸F-FDG PET/BT görüntüleme, tanısal BT'de nüks bulgusu olmayan ancak Ca-125 yüksekliği gelişen hastalarda potansiyel rezektabl, makroskopik nüks over kanserinin belirlenmesinde yüksek duyarlılık ve pozitif prediktif değere sahiptir. ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemenin ikinci kez sitoredüksiyona aday olacak hastaların seçiminde faydalı olduğu bildirilmiştir [136]. Yeni nesil bir görüntüleme yöntemi olan PET/MRG'nın bu hasta grubunun seçiminde ¹⁸F-FDG PET/BT'ye katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

4.4.6. Takip

Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) kılavuzu, tedavi sonrası ilk 2 yıl boyunca her 3 ayda bir, sonraki üç yıl 6 ayda bir pelvik muayeneyi de içeren fizik muayene ve Ca-125 ölçümlerinin yapılmasını önermektedir [137]. Tanı anında Ca-125 düzeyleri yüksek ise takipte de kullanılabilir. Ayrıca nüks şüphesinde görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır.

4.4.6.1. Takipte Ca-125

Epitelyal over kanserli hastalarda aktif hastalık sırasında Ca-125 değeri yüksek olarak ölçülmüşse takipte de Ca-125 ölçümü kullanılması önerilmektedir. Ca-125, over kanseri hastalarında hastalık nüksünü öngörmek ve yönetmek için klinik olarak en yararlı biyobelirteç olmuştur. Ca-125'in yükselen ve düşen değerleri, vakaların %90'ında hastalık progresyon ve regresyonunun belirleyicisidir [138]. Ca-125, over kanseri nüksünü % 62-94 duyarlılık ve % 91-100 özgüllük ile tespit edebilmektedir [139]. Ca-125 seviyelerindeki yükselmenin klinik tanıdan 2-5 ay önce over kanserinde nüks tanısını koyduğu gösterilmiştir. Ayrıca normal fakat artış gösteren Ca-125 seviyelerinin de nüks hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir [140]. Yapılan bir çalışmada Ca-125 seviyelerine göre sekonder sitoredüktif cerrahiye gönderilen asemptomatik hastalarda, semptomatik olanlara göre daha uzun progresyonsuz sağ kalım gözlenmiştir [141].

4.4.6.2. Takipte Görüntüleme Yöntemleri

Güncel kılavuzlar over kanseri takibinde Ca-125 kullanımına ek BT, MR ve ¹⁸F-FDG PET/BT gibi görüntüleme yöntemlerinin de kullanımını önermektedir [14]. Ayrıca kolay ulaşılabilirliği, ucuz maliyeti ile USG'nin de kullanımını öneren çalışmalar mevcuttur [142]. Ancak over kanseri takibinde herhangi bir altın standart görüntüleme yöntemi belirlenememiştir.

4.4.6.2.1. Ultrasonografi (US)

US over kanserinde tanı sırasında öncelikli görüntüleme tekniğidir. Deneyimli bir sonografi uzmanı tarafından gerçekleştirilirse, over kanserinin tanısında pelvis ve karın boşluğundaki tümör evrelemesinde değerlendirilmesinde ve histoloji için materyal toplanmasında tru-cut biyopsisine rehberlik etmek için ideal bir tekniktir [143]. US, yaygın olarak bulunan, invaziv olmayan ve ucuz bir görüntüleme yöntemidir. Ancak operatör becerisi gerektirmesi, asit varlığında, obez ve laparotomi geçirmiş kişilerde retroperitonun değerlendirilmesinde ve toraks ile iskelet sisteminin incelenmesinde kısıtlı rolü dezavantajlarıdır. Ayrıca US, over kanserli hastalarda en sık nüks bölgelerinden ikisi olan periton implantlarının ve uzak lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesi için sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle over kanseri nükslerinin değerlendirilmesinde kullanımı kısıtlıdır.

Testa ve ark. 385 hastanın incelendiği çalışmalarında, klinik veya serolojik hastalık belirtileri olan 66 nüks over kanseri hastasının tümünde USG'nin pozitif olduğu gösterilmiştir. Ayrıca nüksü olan 22 hastada USG negatif bulunmuş ve USG'nin negatif prediktif değeri %92.7 olarak bildirilmiştir [144]. Takipte yeni semptomlar veya artmış Ca-125 değerleri varsa, US özellikle lokal pelvik nüksün saptanmasında uygun bir ilk görüntüleme tekniğidir. Şüpheli durumlarda tru-cut biyopsiye rehberlik yaparak tanının netleştirilmesine katkı sağlamaktadır [145].

4.4.6.2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Tanısal BT kolay ulaşılabilirliği ve kısa süren işlem süresi ile over kanseri nüksünü saptamada en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Yapılan çalışmalarda over kanseri nüksünü saptamada duyarlılığı %62-91 olarak bulunmuştur [146]. Ancak özellikle <1cm periton metastazlarını saptamada periton implantlarının çevre doku ile benzer dansitede olması nedeniyle tanısal performansı yetersizdir [147]. Ayrıca BT lenf nodlarının

değerlendirilmesinde de başarılı değildir. Tempny ve ark. yaptıkları çalışmada over kanserli hastaların lenf nodu metastazlarının saptanmasında BT ve MRG'nin duyarlılığı sırasıyla %40 ve %90 olarak bildirilmiştir [148].

4.4.6.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Over kanseri tedavisi gören kadınlarda MRG için ana endikasyonlar lokal pelvik nüks ve periton karsinomatozis şüphesidir. MRG, mükemmel yumuşak doku çözünürlüğü sayesinde, tedavi sonrası değişiklikler ile tümör nüksü arasındaki ayrımı sağlamaktadır [149]. Dinamik kontrastlı MRG ile difüzyon ağırlıklı görüntülerin kullanılması (DAG) kullanılması, tümör karakterizasyonunu, periton ve lenf nodu evrelemesini kolaylaştırmaktadır. MRG'de kullanılan kantitatif parametreler potansiyel olarak prognoz ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabilir [150-152]. MRG'nin BT'e göre daha yüksek yumuşak doku kontrastı ve hastalar için radyasyona maruz kalmama gibi bazı avantajları vardır. İyotlu kontrast madde kullanımının kontrendike olduğu kişiler (örneğin alerji veya hafif-orta derecede böbrek yetmezliği), hamile kadınlar ve doğurganlık çağındaki kadınlar (iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmamak için) ve bilgisayarlı tomografi bulgularının yetersiz olduğu kadınlar için kullanımı önerilmektedir.

Nüks over kanserli hastalarda MR görüntülemenin duyarlılığı (BT'ye benzer şekilde) %75, özgüllüğü %78 saptanmıştır [153]. Periton yayılımının değerlendirilmesinde MRG'nin, lezyon başına duyarlılığı %95 ve özgüllüğü %80 bulunmuştur [154]. Over kanseri periton metastazlarının haritalanmasında difüzyon ağırlıklı görüntülemenin katkısı giderek artmaktadır. Konvansiyonel MRG'ye DAG eklenmesi tanımlanan periton lezyonlarının sayısını %21-29 oranında arttırmıştır [150]. DAG'nin hasta bazında peritoneal karsinomatozis saptamadaki genel performansı, ¹⁸F-FDG PET/BT'ye benzer bulunmuştur [155]. Ayrıca Michielsen ve ark. yaptıkları çalışmada metastatik retroperitoneal lenf nodlarının saptanmasında ¹⁸F-FDG PET/BT ve DAG'nin tanısal performansının benzer olduğu bildirilmiştir [156].

4.4.6.2.4. ¹⁸F-FDG PET/BT

¹⁸F-FDG PET/BT, PET ve BT'nin özelliklerini bir araya getirerek, anatomik görüntülenme ile metabolik değerlendirmeyi bir arada sağlayan tanısal bir görüntüleme yöntemidir.

¹⁸F-FDG yüksek glikolitik aktiviteye sahip hücreler tarafından tutulan bir glikoz analogudur. Malign tümörlerde, yüksek proliferasyon hızı nedeniyle normal dokuya kıyasla daha fazla anaerobik glikoliz gözlenmekte ve bu hücrelerde GLUT 1, GLUT 3 ve heksokinaz 2 ekspresyonunun yüksek olması nedeniyle ¹⁸F-FDG tutulumu fazla olmaktadır. Bu nedenle ¹⁸F-FDG PET/BT malign tümörlerin gösterilmesinde oldukça etkilidir. ¹⁸F-FDG hücreye GLUT taşıyıcıları aracılığı ile alındıktan sonra heksokinaz enzimi ile ¹⁸F-FDG 6-fosfata dönüştürülür. Glikozun aksine, ¹⁸F-FDG hücrelerde glikolizin ilk basamağından sonra daha fazla metabolize edilemez ve ¹⁸F-FDG 6-fosfat olarak hücrede birikir [157-159].

¹⁸F-FDG PET/BT'nin over kanserinin subdiyafragmatik peritoneal yüzlerde ve bağırsak mezosundaki implantlarının saptanmasında başarılı olduğu gösterilmiştir [160]. Ancak ¹⁸F-FDG'nin inflamatuvar-enfektif durumlarda da tutulum göstermesi, barsak ve üriner sistemde fizyolojik tutulumlarının olması abdomen ve pelvisteki nükslerin değerlendirmesini zorlaştırmaktadır. Ayrıca düşük gradlı tümörlerde ve müsinöz komponent içeren <5mm lezyonlarda yanlış negatif sonuçlar gözlenebilmektedir [152, 161].

Over kanseri nükslerini saptamada konvansiyonel görüntüleme yöntemleri yetersiz kaldığında cerrahiye yönlendirilecek hastaların seçiminde yardımcı olması için olan ¹⁸F-FDG PET/BT önerilmektedir [162]. Nüks over kanserinde PET'in katkısını araştıran 34 çalışmayı içeren sistematik bir derlemede, ¹⁸F-FDG PET/BT'nin over kanseri nüksünün saptanmasında duyarlılığı %91 olarak bulunmuş ve BT, MRG'den daha iyi tanısal performansa sahip olduğu gösterilmiştir [162]. Ayrıca ¹⁸F-FDG PET/BT'nin 5-10 mm çapındaki küçük lezyonları ve lenf nodu metastazlarını saptamada diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha etkin olduğu bulunmuştur [163]. Nüks tespiti için görüntüleme yöntemlerini karşılaştıran bir başka meta-analizde, ¹⁸F-FDG PET/BT'nin (duyarlılık, %91; özgüllük, %88), BT (duyarlılık, %79; özgüllük, %84) ve konvansiyonel MRG'den (duyarlılık, %75; özgüllük, %78) daha iyi performans gösterdiği bulunmuştur [164]. Satoh ve ark., malign tümörlerin periton metastazlarının tanısında ¹⁸F-FDG PET/BT, difüzyon ağırlıklı MRG ve kontrastlı BT'yi karşılaştırmış ve PET/BT'nin duyarlılığı %94 ile MRG'den (%70) anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuş, fakat modalitelerin özgüllüklerinin anlamlı derecede farklı olmadığı gösterilmiştir [165]. Limei ve ark. tarafından yapılan ve 29 çalışmayı içeren meta-analizde

EOK'li hastaların nüks tespitinde ^{18}F -FDG PET/BT için duyarlılık %88.6 ve özgüllük %90.3 olarak bildirilmiştir [166].

Lenf nodu metastazlarının saptanmasında ^{18}F -FDG PET/BT, normal büyüklükteki nodlarda bile, artmış metabolik aktiviteyi göstererek metastatik hastalığı doğru bir şekilde tanımlayabilir. Bununla birlikte, ^{18}F -FDG PET/BT, BT ve MRG ile karşılaştırıldığında daha iyi performans gösterse bile (duyarlılıkları sırasıyla %73, %43, %54) düşük dereceli metastatik EOK'li lenf nodlarının düşük FDG tutulumu nedeniyle yanlış negatif sonuçlanabileceği bildirilmiştir [167].

4.4.6.2.5. ^{18}F -FDG PET/MRG

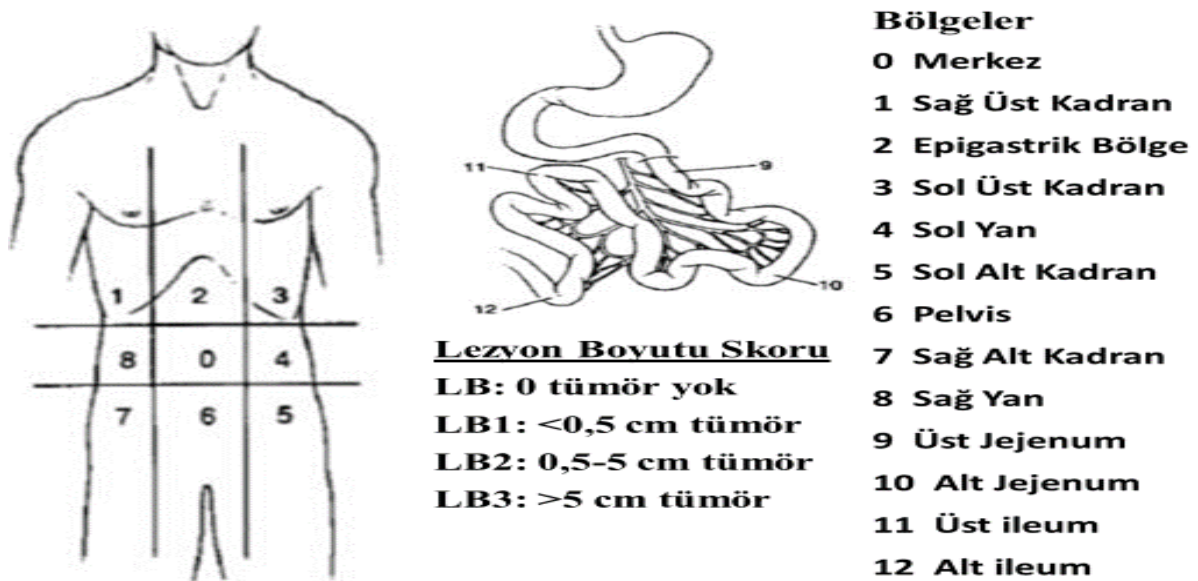
PET/MR yakın zamanda kullanıma girmiş olan yeni hibrit görüntüleme yöntemidir. PET'in sağladığı metabolik görüntüleme ile MRG'nin sağladığı morfolojik ve fonksiyonel bilgiyi tek seansta sağlaması diğer görüntüleme yöntemlerine göre PET/MRG'yi üstün kılmaktadır. PET/MRG'nin PET/BT'ye göre avantajları yüksek yumuşak doku rezolüsyonuna sahip olması ve radyasyon maruziyetinin az olmasıdır. Dezavantajları ise maliyetinin yüksek ve görüntüleme süresinin uzun olmasıdır. Postoperatif pelvik anatominin bozulması, nüks tespitinde çeşitli zorluklara yol açabilir, bu nedenle fonksiyonel bilgiyi yüksek kontrastlı yumuşak doku çözünürlüğü ile birleştiren PET/MRG, şüpheli vakaların görüntülenmesinde önemli bir rol üstlenebilir. Az sayıda jinekolojik kanserli hasta ile yapılan ilk karşılaştırmalı çalışmada lokal nüksleri saptamada PET/MRG ve PET/BT'nin duyarlılıkları sırası ile %87.5 ve %62.5 bulunmuştur. Ancak periton metastazlarını ve lenf nodu metastazlarını saptamada PET/BT ve PET/MRG'nin duyarlılığı benzer bulunmuştur [168]. 21 hasta ile yapılan bir diğer çalışmada pelvik malignite nüksünü saptamada ^{18}F -FDG PET/MRG ve PET/BT'nin tanısallık başarıları birbirlerine benzer bulunmuştur [169]. Mevcut az sayıdaki çalışma sonuçlarına rağmen üstün yumuşak doku rezolüsyonu ile metabolik değerlendirmeyi bir arada sağlayan ^{18}F -FDG PET/MRG'nin periton metastazlarının değerlendirilmesinde üstün görüntüleme yöntemi olacağı düşünülmektedir. PET/MRG'nin peritoneal hastalığı saptamadaki yerinin belirlenmesi için daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.5. Peritoneal Karsinomatozis İndeks (PKİ)

FIGO evrelemesi, over kanseri evrelemesinde kullanılan esas yöntemdir. Ancak FIGO evrelemesinin ileri evre over kanserlerinde peritoneal kavitede mevcut tümör yükü ve lokalizasyonunun değerlendirilmesinde yetersiz kaldığı bilinmektedir. FIGO'ya göre aynı evre hastaların peritoneal hastalık yükü farklı olduğu için hastalarda prognoz farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle peritoneal hastalığın değerlendirilmesinde çeşitli puanlama sistemleri geliştirilmiştir. Günümüzde peritoneal karsinomatozisin değerlendirilmesinde kullanılan en yaygın puanlama sistemi peritoneal karsinomatozis indeksidir.

PKİ peritoneal yüzeylerde hastalık dağılımını gösteren bir puanlama sistemidir. Bu nedenle PKİ over kanseri dahil peritona metastaz yapan tüm kanserlerde kullanılabilir.

Bu puanlama sisteminde abdomen ve pelvis iki sagittal ve iki transvers çizgi kullanılarak 9 bölgeye ayrılır. Sagittal çizgiler midklavikular hattan, transvers çizgilerden üstteki çizgi, kostal arkın alt sınırından ve alttaki çizgi, krista iliakadan geçer. İnce barsaklar ayrıca 4 farklı bölgeye ayrılır; bunlar üst-alt jejunum ve üst-alt ileumdur. Böylece toplam 13 alan oluşur. Bu alanlar Şekil 3'te gösterilmiştir. Her alana lezyon boyutuna (LB) göre puan verilir. Bu alanlarda hiç tümör yoksa 0 puan, <0.5 cm tümörlerde 1 puan, 0.5-5 cm arası tümörlerde 2 puan, >5 cm tümörlerde 3 puan verilmektedir. Bu alanlarda bulunan en büyük lezyona belirtilen puanlar verilmekte her alan için elde edilen puanların toplamı PKİ skorunu oluşturmaktadır. Bu skor 0-39 arasında olmaktadır [170].



Şekil 3: PKİ puanlama sistemi

Sugarbaker, 1996, 359-74.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Tek merkezli, prospektif yürütülen bu çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 14.05.2020 tarihinde İ5-258-20 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma, Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'na uygun şekilde yapılmıştır. Çalışmaya dahil olan tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

5.1. Hasta Grubu

Çalışmaya Mayıs 2020 ile Şubat 2022 tarihleri arasında yeniden evreleme amacıyla ^{18}F -FDG PET/BT görüntüleme için kliniğimize yönlendirilen over kanser tanılı 150 hastanın dahil edilmesi planlanmıştır. Çalışmaya;

- Histolojik/sitolojik olarak doğrulanmış over kanser tanısı olup tümör belirteç yüksekliği nedeniyle yeniden evreleme amacıyla ^{18}F -FDG PET/BT görüntüleme yapılmış olup, PET/BT görüntülemesi sonrasında aynı seansta tüm abdomen bölgesine yönelik dinamik PET/MR görüntülemesi yapılan,
- 18 yaşından büyük,
- Bilgilendirilmiş onam veren hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya;

- Gebelik/laktasyon döneminde olan,
- Gebeliği ekarte edilmemiş premenapozal kadın,
- 18 yaşından küçük,
- Görüntülemeyi engelleyen ciddi ağrısı olan ve performans durumu kötü olan,
- MR çekiminin kontrendike olduğu (klostrofobi, vücutta metal protez gibi nedenlerle)
- Bilgilendirilmiş onam vermeyen hastalar dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan 150 hastadan ^{18}F -FDG PET/BT görüntülemeye gönderilen ve kriterleri karşılayan 45 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastalara 66 görüntüleme yapılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların görüntüleme sonrası tedavi seçimi ve yönetimi hastayı takip eden ilgili branş tarafından gerçekleştirilmiştir.

5.2. ¹⁸F-FDG PET/BT Görüntüleme Protokolü ve Değerlendirme

Tetkik hazırlığı için radyofarmasötik enjeksiyonu öncesinde hastalara en az 4 saat aç kalmaları, diyabeti olanlarda açlığa ek olarak en az 4 saat insülin enjeksiyonu yapmamları gerektiği bilgisi verilmiştir. ¹⁸F-FDG PET/BT görüntüleme öncesi hastalardan öncelikle detaylı öykü alınmıştır, görüntünün yorumlanmasını etkileyecek kronik hastalıklar, operasyon öyküsü, kullandığı ilaçlar, aldığı tedaviler (KT, RT gibi), travma öyküsü gibi veriler kaydedilmiştir. Cerrahi geçiren hastalarda operasyondan en az 1 ay süre geçmiş olmasına, daha önce tedavi verilmiş hastalarda KT üzerinden 15 gün, RT üzerinden 3 ay süre geçmiş olmasına önem verilmiştir. Detaylı öykü sonrası hastaların kan glukoz düzeyleri ölçülerek, 200 mg/dl'nin altında olan hastalara intravenöz yol ile 0.15 mCi/kg dozdan ¹⁸F-FDG enjeksiyonu yapılmıştır. Dokularda radyofarmasötik tutulumunun sağlanması, geri plan aktivitenin temizlenmesi ve radyasyon maruziyetini azaltmak amacıyla hastalar 60 dakika yarı yatar pozisyonundaki koltuklarda sessiz kurşun kaplı bir odada dinlendirildikten sonra görüntülemeye alınmıştır.

PET/BT görüntülemesi GE Healthcare PET/BT Discovery ST (Waukesha, Wisconsin, USA) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hasta supin pozisyonunda kollar başın üzerinde iken verteksten uyluk ortasına kadar öncelikle atenüasyon düzeltilmesi ve anatomik korelasyon amacıyla 140 kV, 35 mAs BT çekiminin ardından 2 dakika/yatak pozisyonu olacak şekilde tüm vücut PET görüntüleri elde edilmiştir. Tetkik sırasında iv kontrast madde kullanılmamıştır.

Görüntülerin değerlendirilmesinde atenüasyon düzeltilmesi yapılmış ve rekonstrükte edilmiş PET görüntüleri, BT görüntüleri ve bu görüntülerden elde edilmiş aksiyal, koronal ve sagittal kesitsel füzyon görüntüleri ile 3 boyutlu sine modundaki maksimum intensite projeksiyon (MIP) görüntüleri incelenmiştir. PET/BT görüntüleri Nükleer tıp alanında deneyimli 2 nükleer tıp uzmanı tarafından konsensüs ile değerlendirilmiştir. Hastalar lokal nüks, lokal lenf nodu metastazları, periton metastazları, uzak organ metastazları (uzak lenf nodu, karaciğer, dalak, plevra, diğer) açısından değerlendirilip SUVmax değerleri kaydedilmiştir.

Periton lezyonları, eşlik eden BT görüntüleri ile birlikte değerlendirilip zemin aktiviteye göre belirgin yüksek düzeyde aktivite tutulumu olan (hipermetabolik) lezyonlar pozitif (malign), zemin aktiviteye benzer veya düşük düzeyde (hipometabolik) aktivite tutulumu gösteren lezyonlar negatif (benign) kabul edilerek incelenmiştir. Lokal nüks, lokal lenf nodu, uzak organ metastazlarının lokalizasyonu ve SUVmax değerleri ile karaciğer-dalak kapsül tutulumu dahil peritonda tutulum (PKİ'deki 13 bölge için 66 görüntülemeye 858 bölge

incelenerek) olan bölge sayısı, PKİ skoru, periton lezyon sayıları, peritondaki en büyük lezyonun boyutu, SUVmax değeri ölçülerek kaydedilmiştir. Periton lezyonları sayılarına göre 4 gruba (0, 1-5, 6-10 ve >10), en büyük periton lezyonunun boyutuna göre 3 gruba (<5mm, 5mm-5cm, >5cm) ve PKİ değerlerinde göre 4 gruba ayrılmıştır (0, 1-10-, 11-22, 23-39). Peritoneal tutulum paterni nodüler (<1cm), kitlesel (>1 cm) ve diffüz olarak gruplandırılmıştır.

Tüm vücut PET/BT değerlendirmeleri karaciğer ve pelvis PET/MR görüntülerine bakılmadan tek başına PET/BT görüntüsü incelenerek yapılmıştır.

5.3. Tüm Abdomen ¹⁸F-FDG PET/MR Görüntüleme Protokolü ve Değerlendirme

Tüm vücut ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemesi bittikten sonra aynı seansta tüm abdomen ve pelvis bölgesinden PET/MR görüntüleri alınmıştır. Hastaların PET/MR görüntülemesi 3.0 Tesla hibrid PET/MRG cihazında (SIGNA PET/MR, GE Healthcare, Waukesha, WI) standart abdomen ve pelvis PET/MR protokolü ile gerçekleştirilmiştir. PET/MR cihazı, spine vücut koili ve silikon foton çoğaltıcı (SiPM) teknolojisine dayanan dijital PET dedektörü içermektedir. Standart MR protokolü kapsamında aksiyel T2 A PROPELLER, aksiyel T2 A PROPELLER yağ baskılı (FSE), koronal T2 A SSFSE, aksiyel dual eko, eko planar görüntüleme ve b=50, 400, 800 s/mm² değerleri ile difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve postkontrast 3D GE T1 (Disco) sekansları yer almaktadır.

Ayrıca kontrast alerjisi bulunmayan hastalarda kontrast madde olarak iv meglumin gadoterat kullanılmıştır ve arteriyel, venöz, denge fazlarında postkontrast görüntüler elde edilmiştir. Abdomen ve pelvis PET/MR görüntüleri öncelikle MIP görüntüleri, sonrasında kesitsel görüntüler olmak üzere bir Nükleer Tıp ve bir MR konusunda deneyimli Radyoloji uzmanı tarafından birlikte değerlendirilmiştir. Periton lezyonları, eşlik eden MR görüntüleri ile birlikte değerlendirilip zemin aktiviteye göre belirgin yüksek düzeyde aktivite tutulumu olan (hipermetabolik) lezyonlar pozitif (malign), zemin aktiviteye benzer veya düşük düzeyde (hipometabolik) aktivite tutulumu gösteren lezyonlar negatif (benign) kabul edilerek incelenmiştir. Lokal nüks, lokal lenf nodu, uzak organ metastazlarının lokalizasyonu ve SUVmax değerleri ile karaciğer-dalak kapsül tutulumu dahil peritonda tutulum (PKİ'deki 13 bölge için 66 görüntülemeye 858 bölge incelenerek) olan bölge sayısı, PKİ skoru, periton lezyon sayıları, peritondaki en büyük lezyonun boyutu, SUVmax değeri ölçülerek kaydedilmiştir. Periton lezyonları sayılarına göre 4 gruba (0, 1-5, 6-10 ve >10), en büyük periton lezyonunun boyutuna göre 3 gruba (<5mm, 5mm-5cm, >5cm) ve PKİ değerlerinde göre 4 gruba ayrılmıştır (0, 1-10-, 11-22, 23-39). Peritoneal tutulum paterni nodüler (<1cm),

kitlesel (>1 cm) ve diffüz olarak gruplandırılmıştır. Periton lezyonları açısından PET/BT ve PET/MR görüntüleri karşılaştırılarak, peritoneal bölge, lezyon ve görüntüleme bazında veriler kaydedilmiştir.

5.4. İstatistik Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Versiyon 26.0 (IBM, Chicago,IL.) programı kullanılmıştır. Sürekli veriler normal dağılıma uygunluk durumuna göre ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum), kategorik veriler frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. Nicel değişkenler için Bağımsız Örneklerde t-testi ve Mann Whitney U testi, nitel değişkenler için ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Oran karşılaştırmaları iki oran z testi ile yapılmıştır. Tüm analizler %95 güven aralığında gerçekleştirilmiş ve istatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ değeri kriter kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Hastalar

Çalışmaya Over kanseri tanısı ile takipte serum Ca-125 yüksekliği nedeniyle yeniden evreleme amacıyla ^{18}F -FDG PET/BT görüntülemesini takiben abdomen ve pelvis PET/MR görüntüleme yapılan 45 kadın hasta dahil edilmiştir. Yükselişte Ca-125 değerleri olan hastaların bazılarında farklı tarihlerde görüntülemeler birkaç kere yapılmış olup bu hastalara toplamda 66 PET/BT görüntülemesi ile eşzamanlı PET/MR görüntüleme yapılmıştır.

Dahil edilen hastaların yaşları ortalaması 58.1 ± 10.3 'dür. Hastaların ilk tanı konma şekli 7 hastada (%15) biyopsi ile 38 hastada (%85) operasyon ile gerçekleşmiştir. Hastaların primer tümörü 4 kişide (%9) sol overde, 4 kişide (%9) sağ overde, 23 kişide (%51) her iki overde, 1 kişide (%2) adneksiyel lojda saptanmıştır. 13 kişinin (%29) ilk tanı anındaki patoloji sonucuna ulaşamamıştır. Tanı anında 36 hastada (%80) periton metastazı gözlenmiştir. Histopatolojik incelemelerinde 43 hastada (%96) seröz over kanseri, 1 hastada (%2) müsinöz karsinom, 1 hastada (%2) disgerminom mevcuttur. Dahil edilen 45 hastanın sadece 28 tanesinin (%62) operasyon sonrası cerrahi FIGO evrelemesi yapılabilmektedir. Bu 27 hastanın cerrahi FIGO evreleri; 1 hastada (%3) evre II, 15 hastada (%56) evre III, 11 hastada (%41) evre IV olarak saptanmıştır. 35 hastaya (%77) PET/BT çekimi öncesi KT verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda serum Ca-125 düzeyleri yüksek ölçülmüştür. ^{18}F -FDG PET/BT görüntüleme öncesi Ca-125 yüksekliği yanında 7 hastada serum CEA ve 12 hastada serum Ca 15-3 değerleri yüksek ölçülmüştür. Hastaların ortalama (ortalama) serum Ca-125 düzeyi 163 (min: 48 – max: 5130) U/mL (referans değer aralığı: 0-35 U/mL); ortalama serum CEA düzeyi 5.5 (min: 1 – max: 40) ng/mL (referans değer aralığı: 0-3 ng/mL); ortalama serum Ca 15-3 düzeyi 28 (min: 5 – max: 5130) U/mL (referans değer aralığı: 0-23.5 U/mL) olarak ölçülmüştür.

Hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.

Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

Yaş, ort+SS (yıl)	58,1 ± 10,3
İlk Tanı Şekli n (%)	
Biyopsi	7 (15)
Operasyon	38 (85)
Primer tümör yerleşim yeri, n (%)	
Sol over	4 (9)
Sağ over	4 (9)
Sağ+Sol over	23 (51)
Adneksiyel loj	1 (2)
Bilinmeyen	13 (29)
Tamda sırasında periton tutulumu, n (%)	
Var	36 (80)
Yok	2 (4)
Bilinmeyen	7 (16)
Histopatolojik tip, n (%)	
Seröz karsinom	43 (96)
Müsinöz karsinom	1 (2)
Disgerminom	1 (2)
Cerrahi FIGO evresi, n (%)	
II	1 (3)
III	15 (56)
IV	11 (41)
Yeniden evreleme nedeni, n (%)	
Tümör belirteç yüksekliği	45 (100)

Ort: ortalama, SS: standart sapma

6.2. ¹⁸F-FDG PET/BT Bulguları

¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemelerde radyofarmasötik enjeksiyonu ile görüntüleme arasındaki süre ortalama 67 ± 14.3 dakika olarak hesaplandı.

Lokal nükslerin saptanmasında; 12 PET/BT çalışmasında (%18) lokal nüks ile uyumlu bulgular saptandı. Bu lezyonların ortalama SUVmax değeri 12.1 ± 4 olarak hesaplandı. Abdominopelvik lenf nodu metastazlarının değerlendirmesinde; 28 PET/BT görüntülemesinde (%42) lenf nodlarında patolojik aktivite tutulumları gözlemlendi. 2 görüntülemesinde (%7) inguinal, 10 görüntülemesinde (%36) retroperitoneal, 5 görüntülemesinde (%18) parailiak, 1 görüntülemesinde (%4) inguinal ve iliak, 4 görüntülemesinde (%14) iliak ve retroperitoneal, 6 görüntülemesinde (%21) inguinal, retroperitoneal ve iliak lenf nodlarında PET/BT’de patolojik tutulum saptandı. Lenf nodlarında izlenen aktivite tutulumlarının ortalama SUVmax değeri 10.8 ± 5 olarak hesaplandı.

Uzak organ metastazlarının değerlendirilmesinde; 22 PET/BT görüntülemesinde (%33) uzak organlarda patolojik aktivite tutulumları izlendi. Saptanan aktivite tutulumları 13 görüntülemesinde (%59) uzak lenf nodları, 1 görüntülemesinde (%4.5) karaciğerde, 2 görüntülemesinde (%9) plevrada, 2 görüntülemesinde (%9) dalakta, 1 görüntülemesinde (%4.5) uzak lenf nodları ve karaciğerde, 1 görüntülemesinde (%4.5) uzak lenf nodları ve plevrada, 1 görüntülemesinde (%4.5) karaciğer ve adrenal bezde, 1 görüntülemesinde (%4.5) karaciğer ve plevrada lokalizeydi. PET/BT’de uzak organlarda izlenen aktivite tutulumlarının ortalama SUVmax değeri 9.1 ± 5 olarak hesaplandı.

Karaciğer ve dalak kapsül tutulumlarının değerlendirilmesinde; 17 PET/BT görüntülemesinde (%26) karaciğer ve/veya dalak kapsülüne lokalize patolojik aktivite tutulumları saptandı. Karaciğer ve/veya dalak kapsül tutulumları için ortalama SUVmax değeri 8.7 ± 3 olarak hesaplandı. Peritoneal nükslerin değerlendirilmesinde; 34 PET/BT çalışmasında (%51) peritoneal lezyonlarda aktivite tutulumları izlendi. 32 PET/BT çalışmasında (%49) peritoneal lezyon saptanmazken, 16 (%24) PET/BT çalışmasında lezyon sayısı 1-5, 3 PET/BT çalışmasında (%5) lezyon sayısı 6-10, 15 PET/BT çalışmasında (%23) lezyon sayısı 10 olarak gözlemlendi. PET/BT’de en büyük peritoneal lezyon boyutu <5 mm olan 2 görüntüleme (%3), 5 mm-5 cm olan 30 görüntüleme (%45), >5 cm olan PET/BT’de 2 görüntüleme (%3) saptandı. En büyük peritoneal lezyonların ortalama çapı 18 (min: 5 – max: 69) mm ve peritoneal lezyonların ortalama SUVmax değeri 11.0 ± 5.3 olarak hesaplandı. 10 PET/BT görüntülemesinde (%29) bölge 0’da, 16 çalışmada (%47) bölge 1’de, 12 çalışmada (%35) bölge 2’de, 17 çalışmada (%50) bölge 3’de, 12 çalışmada (%35) bölge 4’de, 10

Çalışmada (%29) bölge 5’de, 10 çalışmada (%29) bölge 6’da, 10 çalışmada (%29) bölge 7’de, 8 çalışmada (%23) bölge 8’de, 7 çalışmada (%20) bölge 9’da, 11 çalışmada (%32) bölge 10’da, 10 çalışmada (%29) bölge 11’de, 11 çalışmada (%32) ise bölge 12’de peritoneal tutulum gözlendi.

Bölge bazlı analizde 66 PET/BT grntlemedesinde incelenen 858 bölgede peritoneal tutulum olan toplam bölge sayısı 144 (%17) iken 714 bölgede (%83) tutulum saptanmadı. Bu 144 bölgede saptanan metastazların boyutları 24 bölgede <5 mm, 116 bölgede 5 mm-5 cm, 4 bölgede >5cm olarak gözlendi.

Ortanca PKİ skoru 1.5 (min: 0 – max: 26) olarak hesaplandı. PET/BT’de PKİ skoru 32 görüntülemede (%49) 0, 24 görüntülemede (%36) 1-10, 8 görüntülemede (%12) 11-22, 2 görüntülemede (%3) >22 olarak bulundu. Periton implantlarının yayılım türü PET/BT bulgularına göre; 3 görüntülemede (%9) nodüler, 25 görüntülemede (%73) kitlesel, 1 görüntülemede (%3) diffüz, 5 görüntülemede (%15) diffüz ve kitlesel olarak gözlendi. PET/BT bulguları Tablo 5 ve Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 5.

¹⁸F-FDG PET/BT Görüntüleme Bulguları

	n (%)
Lokal nüks	12 (18)
Lokal lenf nodu tutulumu	28 (42)
Uzak organ tutulumu	22 (33)
Karaciğer-dalak kapsül tutulumu	17 (26)
Peritoneal tutulum	34 (52)
Periton lezyon sayıları	
0	32 (48)
1-5	16 (24)
6-10	3 (5)
>10	15 (23)
Tutulum olan bölgeler	
0	10 (29)
1	16 (47)
2	12 (35)
3	17 (50)
4	12 (35)
5	10 (29)
6	10 (29)
7	10 (29)
8	8 (23)
9	7 (20)
10	11 (32)
11	10 (29)
12	11 (32)
En büyük periton metastazlarının boyutları	
Metastaz yok	32 (48)
<5 mm	2 (3)
5 mm-5 cm	30 (46)
>5 cm	2 (3)
PKİ skoruna göre görüntüleme sayıları	
0	32 (49)
1-10	24 (36)
11-22	8 (12)
23-39	2 (3)
Periton implantlarının yayılım türü	
Nodüler	3 (9)
Kitlesele	25 (73)
Diffüz	1 (3)
Diffüz+kitlesele	5 (15)

n: Görüntüleme Sayısı

Tablo 6.

PET/BT Görüntülemelerde Periton Verileri

Toplam tutulum olan bölge sayısı	144
PKİ Skoru (ortanca, min-max)	1.5 (0-26)
Lezyonların çapı (ortanca, min-max) (mm)	18 (5-69)
Lezyonların SUVmax'ı (ortalama, SS)	11.0 ± 5.3

SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum

6.3. ¹⁸F-FDG PET/MR Bulguları

PET/MRG görüntülemelerde radyofarmasötik enjeksiyonu ile görüntüleme arasında geçen süre ortalama 160 ± 44 dakika olarak hesaplandı.

Lokal nükslerin saptanmasında; 14 PET/MR çalışmasında (%21) lokal nüksle uyumlu aktivite birikimi saptandı. Aktivite tutulumlarının ortalama SUVmax değeri 17.2 ± 8 olarak ölçüldü. Abdominopelvik lenf nodlarının değerlendirilmesinde; 32 PET/MR görüntülemesinde (%49) abdomen ve pelviste lenf nodlarında patolojik aktivite tutulumları gözlemlendi. 11 görüntülemelerde (%34) retroperitoneal, 6 görüntülemelerde (%19) iliak, 2 görüntülemelerde (%6) inguinal ve retroperitoneal, 1 görüntülemelerde (%3) inguinal ve iliak, 6 görüntülemelerde (%19) iliak ve retroperitoneal, 6 görüntülemelerde (%19) inguinal, retroperitoneal ve iliak lenf nodlarında PET/MR'da tutulum gözlemlendi. Lenf nodlarının ortalama SUVmax değeri 12.4 ± 5 olarak ölçüldü.

Uzak organ tutulumlarının değerlendirilmesinde; 17 PET/MR görüntülemesinde (%25) uzak organlarda patolojik aktivite birikimleri izlendi. Bu aktivite birikimleri, 7 görüntülemelerde (%42) uzak lenf nodlarında, 2 görüntülemelerde (%11) karaciğerde, 3 görüntülemelerde (%18) plevrada, 2 görüntülemelerde (%11) dalakta, 1 görüntülemelerde (%6) uzak lenf nodları ve karaciğerde, 1 görüntülemelerde (%6) uzak lenf nodları ve plevrada, 1 görüntülemelerde (%6) karaciğer ve adrenal bezde lokalizeydi. PET/MR'de uzak organlarda izlenen aktivite birikimlerinin ortalama SUVmax değeri 13.9 ± 8 olarak ölçüldü.

Karaciğer ve dalak kapsül tutulumu değerlendirilmesinde; 30 PET/MR görüntülemesinde (%45) karaciğer veya dalak kapsülünde patolojik aktivite birikimleri izlendi. Karaciğer veya dalak kapsülünde izlenen aktivite birikimleri için ortalama SUVmax değeri 8.6 ± 5 olarak ölçüldü. Peritoneal nükslerin değerlendirilmesinde; 49 PET/MR çalışmasında (%74) peritoneal lezyonlarda patolojik aktivite birikimleri saptandı. 17 PET/MR çalışmasında (%26) PET/MR'da peritoneal lezyon saptanmazken, 18 çalışmada (%27) lezyon

sayıları 1-5 arasında, 12 çalışmada (%18) lezyon sayıları 6-10 arasında, 19 çalışmada (%29) ise lezyon sayıları 10'dan fazla bulundu. PET/MR'da en büyük periton metastazlarının boyutu <5 mm olan 7 görüntüleme (%11), 5 mm-5 cm olan 40 görüntüleme (%60), >5 cm olan 2 görüntüleme (%3) mevcuttu. En büyük peritoneal lezyonların ortalama çapı 12 (min: 4 – max: 69) milimetre ve peritoneal lezyonların ortalama SUVmax değeri 10.8 ± 5.6 olarak hesaplandı. 17 PET/MR görüntülemesinde (%35) bölge 0'da, 30 çalışmada (%61) bölge 1'de, 22 çalışmada (%45) bölge 2'de, 25 çalışmada (%51) bölge 3'de, 21 çalışmada (%43) bölge 4'de, 13 çalışmada (%27) bölge 5'de, 16 çalışmada (%33) bölge 6'da, 19 çalışmada (%39) bölge 7'de, 16 çalışmada (%33) bölge 8'de, 12 çalışmada (%24) bölge 9'da, 17 çalışmada (%35) bölge 10'da, 20 çalışmada (%41) bölge 11'de, 16 çalışmada (%33) bölge 12'de peritoneal tutulum gözlemlendi.

Bölge bazlı analizde 66 PET/MR görüntülemesinde incelenen 858 bölgede peritoneal tutulum olan toplam bölge sayısı 243 (%28) iken 615 bölgede (%72) bölgede peritoneal tutulum gözlenmedi. PET/MR'da bu 243 bölgede saptanan metastazların boyutları 71 bölgede <5 mm, 168 bölgede 5 mm-5 cm, 4 bölgede >5cm olarak gözlemlendi.

PET/MR görüntülemelerde ortalama PKİ skoru 4 (min: 0 – max: 26) olarak hesaplandı. PET/MR'de PKİ skoru 17 görüntülemesinde (%26) 0, 35 görüntülemesinde (%53) 1-10, 12 görüntülemesinde (%18) 11-22, 2 görüntülemesinde (%3) >22 olarak bulundu. Periton implantlarının yayılım türü PET/MR bulgularına göre; 9 görüntülemesinde (%18) nodüler, 32 görüntülemesinde (%65) kitlesel, 2 görüntülemesinde (%4) diffüz, 5 görüntülemesinde (%10) diffüz ve kitlesel olarak gözlemlendi. PET/MR bulguları Tablo 7 ve Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 7.

¹⁸F-FDG PET/MR Görüntüleme Bulguları

	n (%)
Lokal nüks	14 (21)
Lokal lenf nodu tutulumu	32 (49)
Uzak organ tutulumu	17 (25)
Karaciğer-dalak kapsül tutulumu	30 (45)
Peritoneal tutulum	49 (74)
Periton lezyon sayıları	
0	49 (74)
1-5	18 (27)
6-10	12 (18)
>10	19 (29)
Tutulum olan bölgeler	
0	17 (35)
1	30 (61)
2	21 (42)
3	25 (51)
4	21 (43)
5	13 (27)
6	16 (33)
7	19 (39)
8	16 (33)
9	12 (24)
10	17 (35)
11	20 (41)
12	16 (33)
En büyük periton metastazlarının boyutları	
Metastaz yok	17 (26)
<5 mm	7 (11)
5 mm-5 cm	40 (60)
>5 cm	2 (3)
PKİ skoruna göre görüntüleme sayıları	
0	17 (26)
1-10	35 (53)
11-22	12 (18)
23-39	2 (3)
Periton implantlarının yayılım türü	
Nodüler	9 (18)
Kitlesele	32 (65)
Diffüz	2 (4)
Diffüz+kitlesele	5 (10)

n: Görüntüleme Sayısı

Tablo 8.

PET/MR Görüntülemesinde Periton Verileri

Toplam tutulum olan bölge sayısı	243
PKİ Skoru (ortanca, min-max)	4 (0-26)
Lezyonların çapı (ortanca, min-max) (mm)	12 (4-69)
Lezyonların SUVmax'ı (ortalama, SS)	10.8 ± 5.6

SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum

6.4. PET/BT ve PET/MR Bulgularının Karşılaştırılması

Lokal nüksler açısından bakıldığında; 12 PET/BT çalışmasında (%18) ve 14 PET/MR çalışmasında (%21) lokal nüks ile uyumlu bulgular gözlemlendi ($p=0.5$). Lokal nüks ile uyumlu aktivite tutulumlarının ortalama SUVmax değerleri PET/BT'de 12.1 ± 4 , PET/MR'da 17.2 ± 8 olarak hesaplandı ($p=0.002$).

Abdominopelvik lenf nodlarının değerlendirmesinde; 28 PET/BT görüntülemesinde (%42) ve 32 PET/MR görüntülemesinde (%49) lenf nodlarında patolojik aktivite tutulumları gözlemlendi ($p=0.125$). Lenf nodlarında patolojik aktivite tutulumu izlenmeyen 4 PET/BT çalışması ile eş zamanlı yapılan PET/MR çalışmasında lenf nodlarında patolojik tutulumlar gözlemlendi. Abdominopelvik lenf nodlarının ortalama SUVmax değerleri PET/BT'de 10.8 ± 5 , PET/MR'da 12.4 ± 5 olarak ölçüldü ($p<0.001$).

Uzak organ tutulumlarının değerlendirilmesinde; 22 PET/BT görüntülemesinde (%33) uzak organlarda patolojik aktivite tutulumları izlenirken, 17 PET/MR çalışmasında (%25) uzak organlarda aktivite tutulumları izlendi ($p=0.25$). Uzak organlarda aktivite tutulumu izlenmeyen 3 PET/BT görüntülemesinde eş zamanlı PET/MR görüntülemesinde uzak organlarda aktivite tutulumu saptandı. Bu görüntülemelerin 1 tanesinde PET/BT'de dalak kapsülüne lokalize olarak değerlendirilen aktivite tutulumunun PET/MR görüntülerinde dalak parankimine ait olduğu gözlemlendi (Şekil 4). Diğerinde PET/BT'de lokal nüks ile uyumlu aktivite birikimi dışında herhangi bir tutulum yok iken PET/MR'de lokal nüks ile uyumlu lezyonda, karaciğerde, lenf nodlarında ve peritonda patolojik aktivite tutulumları saptandı (Şekil 5). Üçüncü görüntüleme seansında ise PET/BT'de karaciğer kapsülüne ait olduğu düşünülen aktivitelerden bir tanesinin PET/MR görüntülerinde karaciğer parankimine ait olduğu saptandı (Şekil 6). Uzak organlarda patolojik tutulum izlenen 5 PET/BT çalışması sırasında yapılan PET/MR görüntülemesinde uzak organ metastazını düşündürür bulgu izlenmedi. Uzak organ

metastazları ortalama SUVmax değeri PET/BT’de 9.1 ± 5 , PET/MR’da 13.9 ± 8 olarak ölçüldü ($p=0.001$).

Karaciğer ve dalak kapsül tutulumu değerlendirilmesinde; 17 PET/BT görüntülemesinde (%26) ve 30 PET/MR görüntülemesinde (%45) karaciğer ve/veya dalak kapsülüne lokalize patolojik aktivite birikimleri saptandı. Karaciğer ve/veya dalak kapsülünde aktivite tutulumu izlenmeyen 15 PET/BT görüntüleme sonrasında yapılan PET/MR’da karaciğer ve/veya dalak kapsülünde patolojik tutulum gözlemlendi($p=0.002$). Karaciğer ve/veya dalak kapsül tutulumu olduğu düşünülen 2 PET/BT görüntüleme sonrasında alınan PET/MR görüntülerinde tanımlanan aktivite tutulumlarının bir tanesinin dalak parankimi diğerinin ise retroperitoneal lenf noduna ait olduğu gözlemlendi. Karaciğer veya dalak kapsül tutulumları için ortalama SUVmax değerleri PET/BT’de 8.7 ± 3 , PET/MR’da 8.6 ± 5 olarak ölçüldü ($p=0.05$). Karaciğer ve/veya dalak kapsül tutulumu ile peritoneal lezyon sayısı PET/MR görüntülemesinde daha fazla olarak gözlenen bir hastanın görüntüleri Şekil 7’de gösterilmiştir.

Peritoneal nükslerin değerlendirilmesinde; 34 PET/BT çalışmasında (%51) ve 49 PET/MR görüntülemesinde (%74) peritoneal lezyonlarda aktivite tutulumları izlendi($p=0.001$). Peritoneal tutulum izlenmeyen 17 PET/BT çalışması sonrası alınan PET/MR görüntülerinde peritoneal tutulumu düşündürür bulgular izlendi. Peritoneal tutulum izlenen 2 PET/BT çalışması sonrası alınan PET/MR görüntülerinde peritoneal tutulum gözlenmedi. Bu iki görüntülemesinde PET/BT’deki tutulumların PET/MR’da retroperitoneal lenf nodu ve dalakta parankime ait tutulumlar olduğu anlaşıldı. 32 PET/BT çalışmasında ve (%48) ve 17 PET/MR çalışmasında (%26) peritoneal tutulum izlenmedi. En büyük peritoneal lezyon boyutu $<5\text{mm}$ olan PET/BT’de 2 görüntüleme (%3), PET/MR’da 7 görüntüleme (%10), 5 mm-5 cm olan PET/BT’de 30 görüntüleme (%45), PET/MR’da 40 görüntüleme (%60), $>5\text{ cm}$ olan PET/BT’de 2 görüntüleme (%3), PET/MR’da 2 görüntüleme (%3) saptandı. Peritoneal metastaz açısından PET/BT’nin negatif PET/MR’ın pozitif olduğu 17 çalışmanın 6 tanesinde en büyük lezyon boyutu $<5\text{mm}$, 11 tanesinde 5mm-5cm olarak gözlemlendi ($p=0.004$). Peritoneal lezyon sayıları açısından bakıldığında 16 (%24) PET/BT çalışmasında ve 18 (%27) PET/MR çalışmasında lezyon sayısı 1-5 arasında bulundu. 3 (%5) PET/BT çalışmasında ve 12 (%18) PET/MR çalışmasında lezyon sayısı 6-10 arasında saptandı. Lezyon sayısının 10’dan fazla olduğu 15 (%23) PET/BT çalışması var iken bu sayı PET/MR’da 19 (%29) olarak gözlemlendi ($p<0.001$). Lezyon sayısı gruplarına göre 28 PET/MR çalışması PET/BT’ye göre daha üst grupta iken, 36 çalışmada gruplar aynıydı. Peritoneal lezyon sayısı PET/MR görüntülemesinde daha fazla olarak gözlenen bir hastanın görüntüleri Şekil 8’de gösterilmiştir. 2 görüntülemesinde PET/BT’deki lezyon sayısı PET/BT’nin 2 görüntülemesindeki yalancı pozitifliği nedeni ile PET/MR’a göre fazla bulundu. En büyük

peritoneal lezyonların ortanca çapı ve peritoneal lezyonların ortalama SUVmax değeri sırasıyla PET/BT’de 18 (min: 5 – max: 69) mm ve 11.0 ± 5.3 , PET/MR’da 12 (min: 4 – max: 69) mm ve 10.8 ± 5.6 bulundu ($p=0.7$ ve $p=0.004$).

Bölge bazlı değerlendirilmede peritoneal tutulum olan toplam bölge sayısı PET/BT’de 144 iken PET/MR’da 243 olarak bulundu ($p<0.001$). Bölge bazlı analizde 101 bölge PET/MR’da pozitif iken PET/BT negatif, 2 bölgede PET/BT’de pozitif iken PET/MR negatif saptandı. 142 bölge her iki görüntüleme yönteminde de pozitif bulundu ($p<0.001$). PET/MR’da bu 243 bölgede saptanan metastazların boyutları 71 bölgede <5 mm, 168 bölgede 5 mm-5 cm, 4 bölgede >5 cm iken PET/BT’de 144 bölgede saptanan metastazların boyutları 24 bölgede <5 mm, 116 bölgede 5 mm-5 cm, 4 bölgede >5 cm olarak gözlemlendi. PET/BT’de saptanamayan periton metastazlarının PET/MR’da gözlemlendiği 101 bölgede lezyon boyutları 50 bölgede <5 mm iken 51 bölgede 5 mm-5 cm olarak gözlemlendi ($p:0.001$). Ayrıca görüntüleme bazlı değerlendirmede 2 görüntülemeye PET/BT’deki tutulum olan bölge sayısı PET/MR’dan daha fazla iken 43 görüntülemeye PET/MR’da tutulum olan bölge sayısı PET/BT’den fazla bulundu ($p<0.001$). 21 PET/MR çalışmasında peritonda metastaz saptanan bölge sayısı PET/BT ile aynı bulundu.

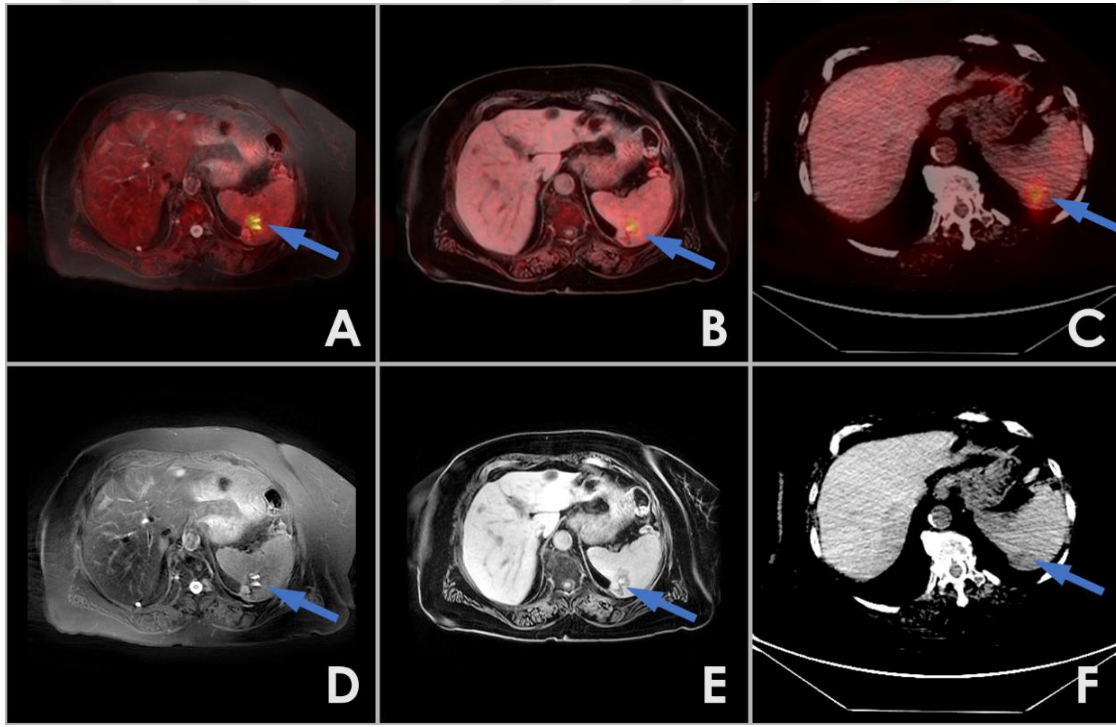
PET/BT’de ortanca PKİ skoru 1.5 (min: 0 – max: 26) iken PET/MR’da ortanca PKİ skoru 4 (min: 0 – max: 26) bulundu ($p<0.001$). PKİ skoru PET/BT’de 2 görüntülemeye PET/MR’dan daha fazla iken, 43 görüntülemeye PET/MR’da PET/BT’ye göre fazla bulundu. 21 PET/BT çalışmasında PKİ skoru PET/MR çalışması ile aynı bulundu. PKİ skor gruplarının karşılaştırılmasında 32 PET/BT çalışmasında (%49) skor 0, 24 çalışmada (%36) skor 1-10, 8 çalışmada (%12) skor 11-22, 2 çalışmada (%3) >22 bulunurken, 17 PET/MR çalışmasında (%26) PKİ 0, 35 çalışmada (%53) skor 1-10, 12 çalışmada (%18) skor 11-22, 2 çalışmada (%3) PKİ skoru >22 olarak bulundu. Her iki görüntüleme yönteminin PKİ skor grupları açısından karşılaştırılmasında 17 PET/BT çalışmasında PKİ skoru 0 iken eşzamanlı PET/MR’da 1-10, 2 PET/MR görüntülemesinde ise PKİ skoru 0 iken eşzamanlı PET/BT’de 1-10 grubunda bulundu. 4 PET/BT çalışmasında PKİ skoru 1-10 iken eşzamanlı PET/MR’da 11-22 grubunda bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$). PKİ skor grubu 23-39 olan 2 PET/BT çalışması sonrası yapılan PET/MR’da da PKİ skor grupları aynıydı.

FIGO evresinin değerlendirilebildiği 43 PET/BT çalışmasında evre III iken eşzamanlı PET/MR’de hastalık evresi IV olarak bulundu. 3 PET/BT çalışmasına göre hastalık evresi IV olarak değerlendirilirken eşzamanlı PET/MR’da evre III olarak değerlendirildi($p=1.0$). Bu durumun PET/MR’da görüntüleme protokolünün tüm vücut olmaması nedeniyle diafragma

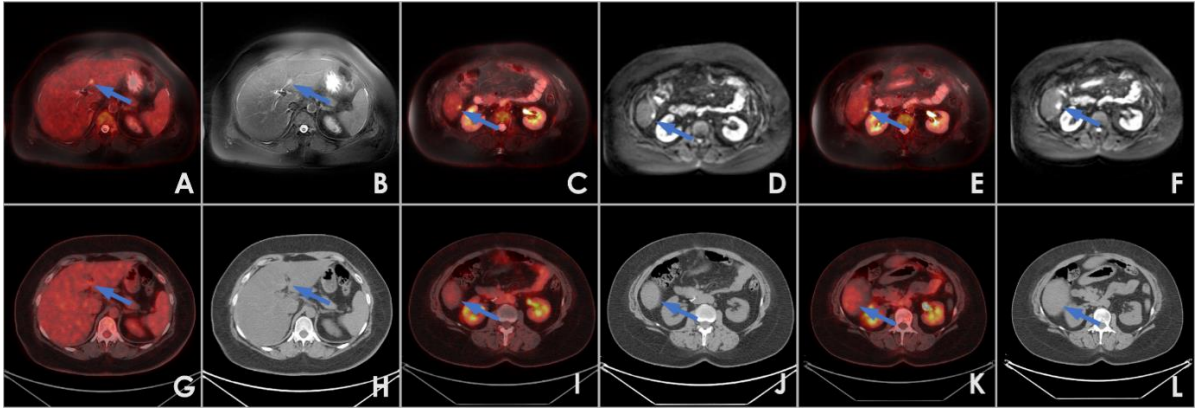
üzerindeki uzak metastazların saptayamıyor olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. 37 PET/BT çalışmasında hastalık evresi eşzamanlı PET/MR çalışması ile aynıydı.

PET/MR görüntülemenin sağladığı ek bulgular ile 15 hastada (%33) PET/BT'ye göre tedavi yönetiminde değişik gerçekleşti. Bu hastaların tedavi yönetimi, 6 tanesinde tedavisiz takipten cerrahi yönünde, 2 tanesinde tedavisiz takipten cerrahi yönünde, 7 tanesinde ise cerrahiden kemoterapi yönünde değişmiş oldu.

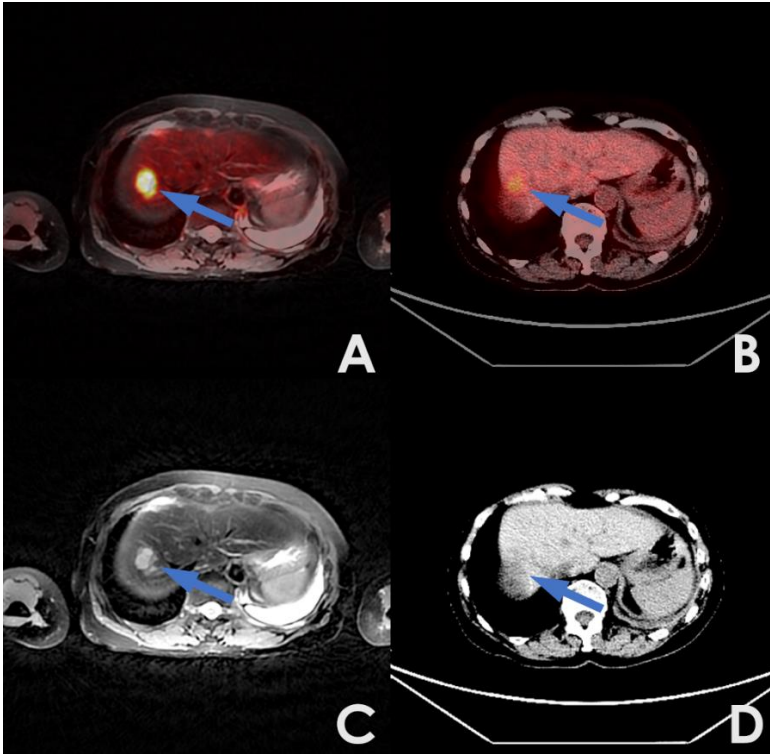
PET/BT ve PET/MR verilerinin karşılaştırmaları Tablo 9, Tablo 10, Tablo 11, Tablo 12, Tablo 13, Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16, Tablo 17 ve Tablo 18'de gösterilmiştir.



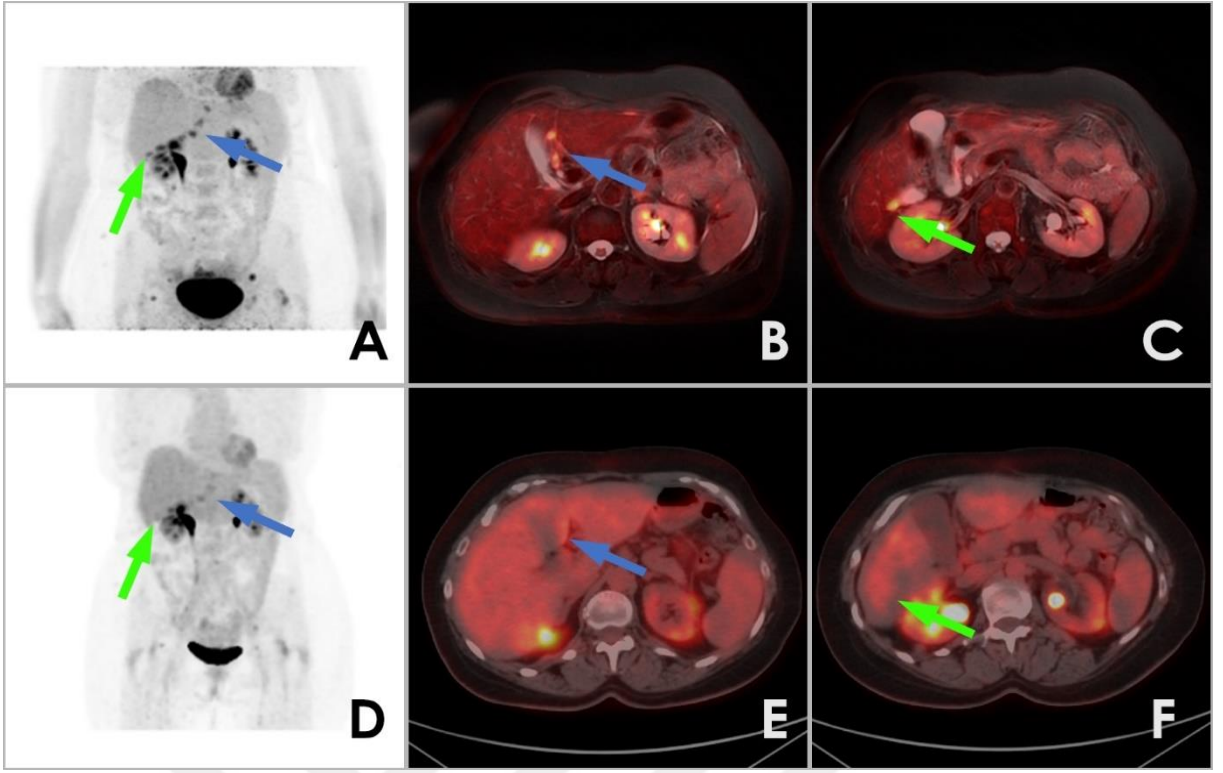
Şekil 4. PET/BT'de Dalak Kapsül Metastazı Olduğu Düşünülen Aktivite Tutulumunun PET/MR'da Dalak Parankim Metastazına Ait Olduğu Görüntüler



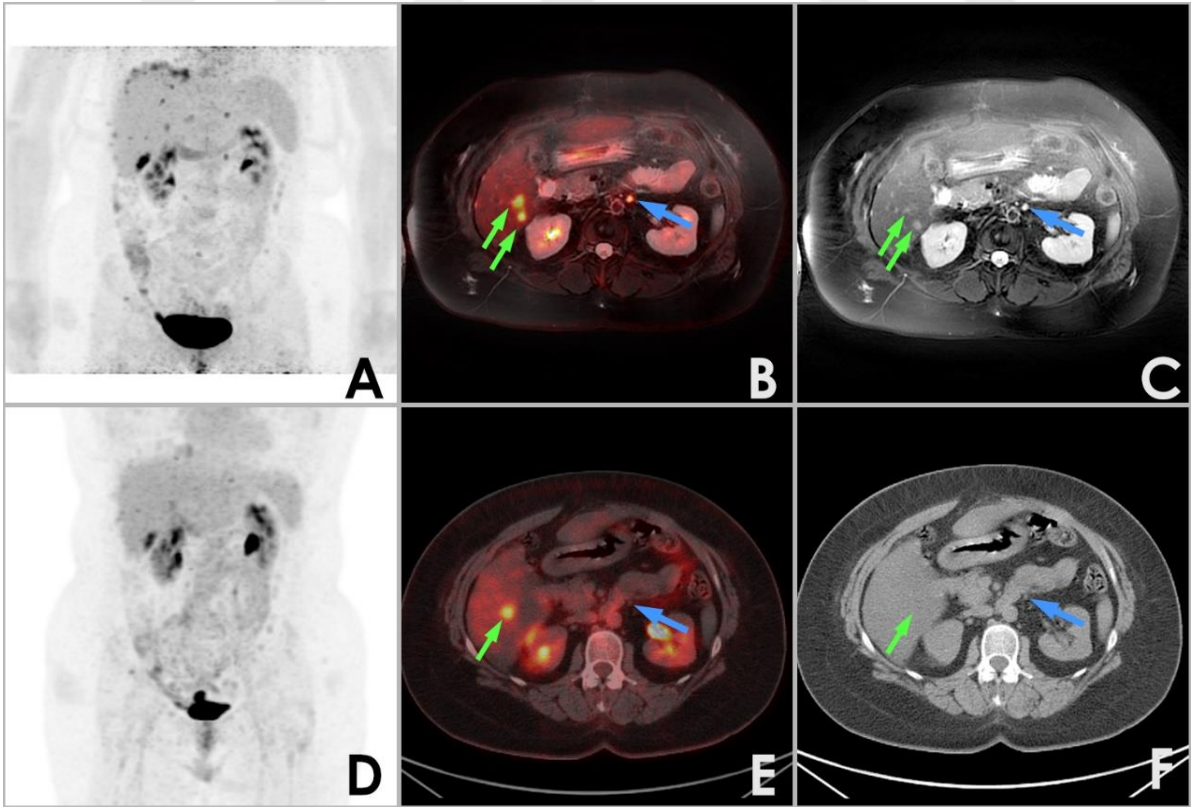
Şekil 5. PET/BT’de Lokal Nüks Harici Tutulum Yok İken PET/MR’da Ek Olarak Lenf Nodu, Karaciğer Ve Periton Metastazlarının Saptandığı Görüntüler



Şekil 6. PET/BT’de Karaciğer Kapsülüne Ait Olduğu Düşünülen Aktivite Tutulumunun PET/MR’da Karaciğer Metastazına Ait Olduğu Görüntüler



Şekil 7. PET/MR'da PET/BT'ye Göre Daha Fazla Sayıda Karaciğer Kapsül ve Periton Metastazı Saptanan Görüntüler



Şekil 8. PET/MR'da PET/BT'ye Göre Daha Fazla Sayıda Periton Metastazı Saptanan Görüntüler

Tablo 9.

PET/MR ve PET/BT Verilerinin Görüntüleme Bazında Karşılaştırılması

Değerlendirilecek alanlar	n (%)				P
	PET/MR (+)		PET/MR (-)		
	PET/BT (-)	PET/BT (+)	PET/BT (+)	PET/BT (-)	
Lokal nüks	2 (3)	12 (18)	0 (0)	52 (79)	0.5
Lokal LN met.	4 (6)	28 (42)	0 (0)	34 (52)	0.125
Uzak organ met.	3 (5)	14 (21)	8 (12)	41 (62)	0.25
Kc-dalak kapsül tut.	15 (23)	15 (23)	2 (3)	34 (51)	0.002
Periton tut.	17 (26)	32 (48)	2 (3)	15 (23)	0.001
Bölge 0	7 (11)	10 (15)	0 (0)	49 (74)	0.16
Bölge 1	15 (23)	15 (23)	1 (2)	35 (52)	0.001
Bölge 2	9 (14)	12 (18)	0 (0)	45 (68)	0.004
Bölge 3	9 (14)	16 (24)	1 (2)	40 (60)	0.021
Bölge 4	9 (14)	12 (18)	0 (0)	45 (68)	0.004
Bölge 5	3 (5)	10 (15)	0 (0)	53 (80)	0.25
Bölge 6	6 (9)	10 (15)	0 (0)	50 (76)	0.31
Bölge 7	9 (14)	10 (15)	0 (0)	47 (71)	0.004
Bölge 8	8 (12)	8 (12)	0 (0)	50 (76)	0.08
Bölge 9	5 (8)	7 (11)	0 (0)	54 (81)	0.063
Bölge 10	6 (9)	11 (17)	0 (0)	49 (74)	0.03
Bölge 11	10 (15)	10 (15)	0 (0)	46 (70)	0.002
Bölge 12	5 (8)	11 (17)	0 (0)	50 (76)	0.063

n: Görüntüleme Sayısı, LN: Lenf nodu, Kc: Karaciğer

Tablo 10.

Peritonda Görüntüleme Bazlı Analizde PET/MR ve PET/BT'nin Karşılaştırılması

		n			
		PET/MR			
PET/BT	Pozitif/Negatif Görüntüleme Sayısı	Negatif	Pozitif	Toplam	
	Negatif	15	17	32	
	Pozitif	2	32	34	
	Toplam	17	49	66	p=0.001

n: Görüntüleme Sayısı

Tablo 11.

PET/MR ve PET/BT'nin Sayısal Verilerin Karşılaştırılması

	PET/BT	PET/MR	p
Lokal nüks SUVmax (ortalama, SS)	12.1 ± 4	17.2 ± 8	0.002
Lokal lenf nodu met. SUVmax (ortalama, SS)	10.5 ± 4	12,4 ± 5	<0.001
Uzak organ met. SUVmax (ortalama, SS)	9,1 ± 5	13,9 ± 8	0.001
Karaciğer ve dalak kapsül met. SUVmax (ortalama, SS)	8.7 ± 3	8.6 ± 5	0.05
Peritoneal lezyonların SUVmax'ı (ortalama, SS)	10.9 ± 6	10,9 ± 6	1.0
En büyük peritoneal lezyon çapı (ortanca, min-max) (mm)	18 (5-69)	12 (4-69)	0.7
Peritonda toplam tutulum olan bölge sayısı	144	243	<0.001
Ortanca PKİ Skoru (min-max)	1.5 (0-26)	4 (0-26)	<0.001

SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum, Met: Metastaz, mm: milimetre

Tablo 12.

PET/MR ve PET/BT’de Görüntüleme Bazında Tutulum Olan Bölge Sayılarının Karşılaştırılması

		n																
		PET/MR															PET/MR > PET/BT	
PET/BT	Tutulum olan bölge sayısı	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Top	43	
	0	15	5	7	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	32		
	1	2	2	2	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	10	PET/MR <PET/BT	
	2	0	0	0	0	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	4	2	
	3	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	4		
	4	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	3		
	5	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1		
	6	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	1	0	0	0	0		6
	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	PET/MR =PET/BT
	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	21
	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	p<0.001	
Toplam	17	7	9	5	4	4	4	6	4	4	0	2	1	1	2	66		

n: Görüntüleme Sayısı

Tablo 13.

Görüntüleme Bazlı Analizde PET/MR ve PET/BT'de En Büyük Periton Lezyon Boyutu Gruplarının Karşılaştırılması

		n					
		PET/MR					(LBG) PET/MR> PET/BT
	Periton Lezyon Boyutu Grubu	0	<5mm	5 mm- 5 cm	>5cm	Toplam	18
PET/BT	0	15	6	11	0	32	(LBG) PET/MR<PET/BT
	<5mm	0	1	1	0	2	2
	5 mm- 5 cm	2	0	28	0	30	(LBG) PET/MR= PET/BT
	>5cm	0	0	0	2	2	46
	Toplam	17	7	40	2	66	P=0.004

LBG: Lezyon Boyutu Grubu, n: Görüntüleme Sayısı

Tablo 14.

PET/MR ve PET/BT'de Periton Lezyon Sayısı Gruplarının Karşılaştırılması

		n					
		PET/MR					(LSG) PET/MR> PET/BT
	Periton Lezyon Sayısı Grubu	0	1-5	6-10	>10	Toplam	28
PET/BT	0	15	13	3	1	32	(LSG) PET/MR<PET/BT
	1-5	2	5	8	1	16	2
	6-10	0	0	1	2	3	(LSG) PET/MR= PET/BT
	>10	0	0	0	15	15	36
	Toplam	17	18	12	19	66	P<0.001

LSG: Lezyon Sayısı Grubu, n:Görüntüleme Sayısı

Tablo 15.

Peritonda Bölge Bazlı Analizde PET/MR ve PET/BT'nin karşılaştırılması

		Bölge Sayısı			
		PET/MR			
PET/BT	Pozitif/Negatif Bölge Sayısı	Negatif	Pozitif	Toplam	
	Negatif	613	101	714	
	Pozitif	2	142	144	
	Toplam	615	243	858	p<0.001

Tablo 16.

Bölge Bazlı Analizde PET/MR ve PET/BT'de Periton Lezyon Boyutu Gruplarının Karşılaştırılması

		Bölge Sayısı					
		PET/MR					(LBG) PET/MR> PET/BT
PET/BT	Periton Lezyon Boyutu Grubu	0	<5mm	5 mm- 5 cm	>5cm	Toplam	104
	0	613	50	51	0	714	(LBG) PET/MR<PET/BT
	<5mm	0	21	3	0	24	2
	5 mm- 5 cm	2	0	114	0	116	(LBG) PET/MR= PET/BT
	>5cm	0	0	0	4	4	752
	Toplam	615	71	168	4	858	P<0.001

LBG: Lezyon Boyutu Grubu,

Tablo 17.

PKİ Skorunda PET/MR ve PET/BT'nin karşılaştırılması

	PET/BT	PET/MR	(PKİ) PET/MR> PET/BT (n)
Ortanca PKİ Skoru (min-max)	1.5 (0-26)	4 (0-26)	43
			(PKİ) PET/MR<PET/BT (n)
			2
			(PKİ) PET/MR= PET/BT (n)
			21
			P<0.001

n: Görüntüleme Sayısı, min: minimum, max: maksimum

Tablo 18.

PKİ Skoru Grubunda PET/MR ve PET/BT'nin karşılaştırılması

		n					
		PET/MR					(PSG) PET/MR> PET/BT
PET/BT	PKİ Skoru Grubu	0	1-10	11-22	23-39	Toplam	43
	0	15	17	0	0	32	(PSG) PET/MR<PET/BT
	1-10	2	18	4	0	24	2
	11-22	0	0	8	0	8	(PSG) PET/MR= PET/BT
	23-39	0	0	0	2	2	21
	Toplam	17	35	12	2	66	P<0.001

PSG: PKİ Skoru Grubu n:Görüntüleme Sayısı

7. TARTIŞMA

Epitelyal over kanseri genellikle ileri evrede tanı alır. En sık ve en erken gözlenen yayılım türü intraperitoneal yayılımdır [171]. İleri evre hastalıkta önerilen tedavi seçeneği sitoredüktif cerrahi ve sonrasında platin-taksan bazlı kemoterapidir [130]. Tedavi sonrası hastaların %80-85'inde ilk iki yıl içerisinde nüks gözlenmektedir [133]. Nüksler %75 sıklıkta peritonda ve retroperitoneal lenf nodlarında izlenmektedir [172]. Nüks hastalığın en erken belirtisi serum Ca-125 seviyesinde yükselmedir. Güncel kılavuzlar over kanseri takibinde serum Ca-125 ölçümlerine ek olarak gerekli vakalarda BT, MR ve ¹⁸F-FDG PET/BT gibi görüntüleme yöntemlerinin de kullanımını önermektedir [14]. ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemenin over kanseri nüksünde yeniden evreleme amacıyla kullanımı kuvvetli kanıt düzeyleri ile önerilmektedir [171]. Yapılan bir metaanalizde PET/BT'nin serum Ca-125 düzeyleri yükselen hastalarda, nüks saptanmasında etkin tanısal performans gösterdiği bildirilmiştir [153]. Over kanserinde nüksün ve hastalık yaygınlığının erken saptanması uygun tedavi yönteminin seçimi açısından oldukça önemlidir. Lokalize hastalıkta öncelikli tedavi cerrahi iken yaygın hastalıkta kemoterapi önerilmektedir [173]. Bu nedenle primer tedavi sonrası takipte serum Ca-125 yüksekliği gelişen over kanserli hastalarda nüksü erken dönemde saptamak ve hastalık yaygınlığını doğru belirlemek önem arz etmektedir.

Her ne kadar peritoneal nüksleri saptamada yüksek duyarlılığa sahip olsa da ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemenin bazı dezavantajları mevcuttur. Bunlar BT komponentinden kaynaklanan radyasyon maruziyeti, PET görüntülemenin uzaysal rezolüsyonu nedeniyle milimetrik lezyonların dedekte edememesi, üriner sistem ve barsaklarda izlenen fizyolojik aktiviteler nedeniyle yalancı pozitifliklerin görülebilmesi ve maliyetin göreceli olarak yüksek olması olarak sayılabilir [174, 175]. PET/BT görüntülemenin yaygın uygulamada intravenöz kontrast ajan kullanılmadan yapılıyor olması da BT görüntülemenin peritoneal lezyonları değerlendirmede suboptimal kalmasına neden olmaktadır. Buna karşın MRG görüntülemenin üstün yumuşak doku rezolüsyonu nedeniyle ¹⁸F-FDG PET/MRG'nin periton metastazlarının değerlendirilmesinde daha başarılı bir görüntüleme yöntemi olacağı düşünülmektedir.

Over kanserinde hastalık nüksünün erken saptanması prognoz ve tedavi seçimi açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle çalışmamızda, takipte serum Ca-125 yüksekliği gelişen over kanserli hastalarda tüm vücut ¹⁸F-FDG PET/BT görüntüleme sonrası yapılan abdomen ve pelvis ¹⁸F-FDG PET/MR görüntülemenin periton metastazlarını göstermedeki başarısını değerlendirmeyi amaçladık. Sonuçlarımıza göre periton metastazlarının saptanmasında PET/MR görüntüleme hem görüntüleme bazında hem de bölge bazında ¹⁸F-FDG PET/BT'ye göre anlamlı derecede daha başarılı bulundu ($p<0.001$). Ayrıca PKİ

skorunun karşılaştırılmasında PET/MR görüntülemesinde hesaplanan ortalama PKİ skoru, PET/BT'ye göre daha yüksek bulundu ($p<0.001$).

Toplamda 34 PET/BT görüntülemesinde peritoneal metastaz saptanırken, 49 PET/MR görüntülemesinde peritoneal metastaz saptandı ($p<0.001$). PET/BT ve PET/MR görüntülemelerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada bölge bazlı analizde 858 abdomen ve pelvis bölgesi incelendi. PET/MR görüntülemesinde 243 bölgede peritoneal metastaz saptanırken, PET/BT görüntülemesinde 144 bölgede periton metastazları gözlemlendi ($p<0.001$). Hem görüntüleme bazında hem de bölge bazlı değerlendirmede, periton metastazlarının saptanmasında PET/MR görüntüleme PET/BT'ye göre daha etkin tanısal performans gösterdi.

Schmidt ve ark. yaptığı, altın standartın cerrahi sonrası histopatolojik değerlendirme olduğu, prospektif bir çalışmada peritoneal karsinomatozis saptanmasında cerrahi öncesi hastalara PET/BT, BT ve MR görüntülemeleri yapılmış ve 15 hastada 135 abdominopelvik bölge incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre her üç görüntüleme yönteminin tanısal performansları açısından birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiş ancak peritoneal karsinomatozis saptanmasında PET/BT daha özgül, MRG daha duyarlı bulunmuştur [22]. Over kanseri nüksü şüphesi olan 47 hasta ile yapılan bir başka çalışmada PET/ BT'nin duyarlılığı %97, özgüllüğü %100, MRG'nin duyarlılığı %95, özgüllüğü %97 bulunmuş, over kanseri nüksünü saptamada PET/BT ve MRG'nin benzer tanısal performans gösterdiği ancak PET/BT'nin 2 cm'den küçük boyutlu lezyonlarda daha iyi tanısal performans gösterdiği bildirilmiştir [175]. Soussan ve ark. yapmış oldukları çalışmada subsantimetrik periton metastazlarının saptanmasında PET/BT ve MRG'nin duyarlılıkları sırası ile %42 ve %50 olarak bulunmuştur [176]. Bir diğer çalışmada ise PET/BT'nin periton metastazlarının saptanmasında 5mm'den büyük lezyonlarda etkin tanısal performans gösterdiği bildirilmiştir [177]. Bristow ve ark. yapmış oldukları çalışmada 1cm'den büyük periton metastazlarında PET/BT'nin duyarlılığı %82, özgüllüğü %83 olarak bulunmuştur [136]. Literatürde bildirilen PET/BT ve MRG'nin küçük boyutlu lezyonları saptamada düşük tanısal performansına rağmen çalışmamızda 6 görüntülemesinde ve 50 bölgede 5mm'den küçük, 11 görüntülemesinde 51 bölgede ise 5 mm-5 cm lezyonlar PET/BT'de gösterilememişken hibrit PET/MR görüntüleme ile gösterilmiştir ($p=0.001$ ve $p<0.001$). Beklendiği üzere her iki görüntüleme yönteminde de 2 görüntülemesinde ve 4 bölgede >5cm lezyonların saptanmış olup bu görüntüleme yöntemleri arasında fark bulunmamıştır ($p=1.0$). Sala ve ark. over kanseri nüks tespitinde BT ile PET/BT'nin benzer doğrulukta olduğunu bildirmiştir [178]. Ancak yapılan metaanalizlerde PET/BT'nin duyarlılığı %94, özgüllüğü %94 bulunmuş ve özellikle artış gösteren Ca-125 değeri varlığında over kanseri nüksünü saptamada PET/BT'nin diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha üstün tanı performansı gösterdiği bildirilmiştir [153]. 46 hasta ile

yapılan bir diğerk çalışmada peritoneal karsinomatozis saptanmasında PET/BT görüntüleme tanısal BT'ye göre daha üstün tanısal doğruluk göstermiştir ($p=0.039$). Ayrıca Dirisamer ve ark. yapmış oldukları çalışmada PET/BT kullanılarak peritoneal karsinomatozis şüphesi olan 62 hasta incelenmiş, PET/BT için duyarlılık %100, özgüllük %97, doğruluk %98 olarak bildirilmiştir [179]. Klumpp ve ark. çalışmalarında preoperatif peritoneal karsinomatozis değerlendirmesinde PET/BT ve MRG karşılaştırılmış, PET/BT'nin MRG'ye göre daha duyarlı ve özgül olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 14 hastada 182 abdomenopelvik bölge incelenmiş PET/BT'de 124, MRG'de ise 118 bölgede peritoneal metastaz saptanarak her iki görüntüleme yöntemi arasında anlamlı fark saptanmamıştır [180]. PET/BT ve MRG'nin periton metastazlarının saptanmasında benzer sonuçlarına rağmen bizim çalışmamızda PET/MR görüntülemede 243, PET/BT görüntülemede ise 144 bölgede periton metastazı gözlenmiştir. PET/BT'de tutulum saptanmayan periton bölgelerinde PET/MR ile periton metastazların gösterilmesi, PET/BT'nin peritoneal nüks açısından yalancı negatif olduğu vakalarda PET/MR kullanılarak etkin şekilde tanı konulabileceğini göstermektedir. Ayrıca PET/BT ile BT'nin peritoneal metastazların saptanmasındaki etkinliğini araştıran çalışmalarda PET/BT'nin barsak mezenterinde ve subdiafragmatik peritoneal lezyonlarıda BT'ye göre daha yüksek tanısal performans gösterdiği, sağ üst kadranda ve ince barsak mezenterinde ise tanısal performansının düşük olduğu gösterilmiştir [181]. Bizim çalışmamızda ise subdiafragmatik bölgede, sağ üst kadranda, alt jejenum ve üst ileum ince barsak mezenterlerinde PET/MR PET/BT'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha üstün tanısal performans göstermiştir.

Jinekolojik tümörlerde PET/MR ile yapılan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kitajima ve ark. yapmış oldukları jinekolojik kanser nüksü şüphesi olan 30 hastanın incelendiği çalışmada PET/MR ve PET/BT'de 4'er hastada periton metastazı saptandığı ve lokal nüks saptanmasında PET/MR'ın PET/BT'ye göre daha duyarlı olduğu bildirilmiştir [182]. Beiderwellen ve ark. yapmış oldukları çalışmada 19 nüks jinekolojik malignitesi olan hastada gerçekleştirilen PET/BT ve PET/MR görüntülemelerde periton metastazlarının saptanmasında iki görüntüleme yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken, PET/MR'ın lokal nüks ve lenf nodu metastazlarını saptamada daha etkili olduğu bildirilmiştir [183]. Tümör nüksünden şüphelenilen 43 jinekolojik malignite tanılı hastanın incelendiği bir çalışmada PET/BT ile PET/MR'ın nüks tanısında hasta bazında ve lezyon etkinlikleri benzer bulundu. Ancak bu çalışmada hastaların sadece 23 tanesi over kanseri tanılıydı [184]. 12 tanesi over kanseri olmak üzere 26 ileri evre jinekolojik maligniteli hasta ile yapılan çalışmada; hastalara evreleme veya yeniden evreleme amacıyla gerçekleştirilen PET/BT ve PET/MR görüntülemeleri ile 14 hastada peritoneal metastaz saptanmış olup bu görüntüleme

yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir [185]. Küçük Kohortlu bu çalışmaların periton metastazlarında PET/MR ve PET/BT için benzer tanısal etkinlik gösteren sonuçları az sayıda hastanın dahil edilmesi ve periton lezyonlarının büyük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Nüks over kanserli hastalarda periton metastazlarının saptanmasında bilindiği kadarıyla çalışmamız literatürdeki en geniş hasta sayısına sahip prospektif çalışmadır. Çalışmamızda ise 34 PET/BT görüntülemesinde (%51) ve 49 PET/MR görüntülemesinde (%74) peritoneal tutulum izlenmiş olup PET/MR ile daha fazla periton metastazı saptanmıştır($p<0.001$).

Peritoneal karsinomatozis indeksi (PKİ) skoru over kanserinde önemli bir prognostik göstergedir. Bu çalışmada nüks over kanserli hastalarda PET/BT ve PET/MR görüntülemelerinde PKİ skorları arasında fark olup olmadığını araştırmayı da amaçladık. Yapılan bir çalışmada preoperatif değerlendirmede PET/BT ve MRG arasında PKİ skorları açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir [180]. Mikkelsen ve ark. yapmış oldukları çalışmada preoperatif over kanseri hastalarında PKİ skorlarının değerlendirilmesinde PET/BT, MRG, ve BT'nin PKİ skorları açısından birbirlerine tanısal üstünlük göstermedikleri bildirilmiştir [21]. Bir diğer çalışmada 34 over kanserli hastada preoperatif dönemde median PKİ skoru değerlendirmesinde PET/MRG'nin MRG'a göre ince barsak lokalizasyonunda daha duyarlı olduğu ve her iki görüntüleme yönteminin cerrahi PKİ skoru ile yüksek oranda korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [186]. Bizim çalışmamızda ise median PKİ skoru PET/BT'de 1.5, PET/MR'da 4 olarak bulunmuş ve 43 görüntüleme seansında PET/MR'da PKİ skorunun PET/BT'ye göre daha yüksek olduğu saptanmıştır($p<0.001$).

Jinekolojik malignitelere lokal nüks saptanmasında PET/MR görüntülemenin duyarlılığı %87.5 PET/BT'nin ise %62.5 bulunmuştur ($p<0.05$) [168]. 50 jinekolojik malignite tanılı hastanın incelendiği bir diğer çalışmada lokal nükslerin saptanmasında PET/MR görüntüleme MR görüntülemeye göre daha fazla hastada lokal nüksü saptamıştır [187]. Bir diğer çalışmada ise PET/MR 25 hastanın 25 tanesinde nüksü gösterirken, MR görüntüleme ile 23 hastada nüks saptanabilmiştir [188]. Bizim çalışmamızda ise lokal nüks saptanmasında PET/MR ve PET/BT arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p:0.5$). Bu durumun seçilen hasta grubunda lokal nüks oranının az olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Metastatik lenf nodları varlığı over kanserinde önemli bir prognostik faktördür. PET/BT'nin milimetrik olmayan lenf nodlarını saptamada etkin olduğu bilinmektedir [177]. Kitajima ve ark. over kanserli hastalarda preoperatif dönemde FDG PET/BT ile BT'nin lenf nodu metastazlarını saptamadaki etkinliklerini araştırdıkları çalışmada, pelvik ve paraaortik lenf nodlarının saptanmasında BT'nin duyarlılığı %38, BT'nin ise %81 bulunmuştur [189]. 18

çalışmada 882 over kanseri hastasının incelendiği bir metaanalizde lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde PET/BT'nin duyarlılığı %73, özgüllüğü %96, MRG'nin duyarlılığı %55, özgüllüğü %88, BT'nin duyarlılığı %42, özgüllüğü %95 bulunmuş ve PET/BT'nin tanısal doğruluğu diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha üstün bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır [167]. Çalışmamızda abdominopelvik lenf nodlarının incelemesinde 28 PET/BT görüntüleme (%42) ve 32 PET/MR görüntülemesi pozitif saptanmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Over kanserinde uzak organ metastazının erken saptanması ve hastalık yükünün doğru tesbiti hastanın uygun tedaviye yönlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Düşük hastalık yükünde sitoredüktif cerrahi tercih edilirken hastalık yükü fazla ise cerrahi tedavi yerine kemoterapi tercih edilmektedir [136]. Over kanseri nüksünden şüphelenilen 32 hasta ile yapılan çalışmada BT'de 7 hastada PET/BT'de ise 17 hastada uzak metastaz gözlenmiş ve bu çalışmada PET/BT'nin hastaların %44'ünde tedavi yönetiminde değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir [190]. Bir diğer çalışmada ise PET/BT bulguları ile hastaların %57'sinde tedavi yönetiminde değişikliğe neden olmuştur [191]. Igaru ve ark. yapmış oldukları çalışmada over kanserli hastalarda uzak organ metastazlarının saptanmasında PET/BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü %93 olarak bulunmuştur [192]. Yapılan bir diğer çalışmada ise PET/BT, hastaların %20'sinde MDBT veya MRG'de görülmeyen metastatik hastalığı saptamıştır [193]. Bizim çalışmamızda 22 PET/BT görüntülemesinde ve 17 PET/MR görüntülemesinde uzak organlarda metastazları gözlemlendi. 1 tanesinde dalak, 2 tanesinde karaciğer metastazı olmak üzere 3 görüntülemede uzak organ metastazları PET/BT'de gözlenmezken PET/MR ile gösterildi. 5 görüntülemede ise PET/BT'de saptanan metastazlar PET/MR'da gözlenmedi ($p=0.25$). Bu durumun çalışmamız kapsamında yapılan PET/MRG'lerin yalnızca abdomeninopelvik bölgesiyi içeriyor olması bağlı olduğu düşünüldü. Muhtelemelen tüm vücut PET/MRG yapılırsa idi söz konusu metastazlar PET/MRG ile de saptanabilirdi. Çalışmamızın sonuçlarına göre PET/MR görüntülemenin sağladığı ek bulgular ile 15 hastada PET/BT'ye göre tedavi yönetiminde değişikliğe gidilmiştir. Bu hastaların 6 tanesinde tedavi yönetimi tedavisiz takipten cerrahi yönünde, 2 tanesinde tedavisiz takipten cerrahi yönünde, 7 tanesinde ise cerrahiden kemoterapi yönünde değişmiştir.

Over kanserinde nüks prognozunu esas belirleyicilerindendir. Bu nedenle nüksün erken tanımlanması tedaviye erken başlanması için oldukça önemlidir. Over kanserinde nüks tanısı serum Ca-125 ölçümleri ile klinik belirtilerden 3-6 ay önce konmaktadır [194]. Ancak Ca-125 düzeyi nüks bölgelerini, lezyon sayısını ve boyutunu belirleyemez. Bu hastalarda nüksün erken lokalize edilmesi, cerrahi, radyoterapi veya kemoterapiye yönlendirilecek hasta seçiminde önem arz etmektedir. Ayrıca serum Ca-125 düzeylerinin malign olmayan

durumlarda da yükseldiği veya nüksü olan hastaların bazılarında normal düzeylerde olduğu bildirilmiştir [153] İleri evre over kanseri nüks tespitinde PET/BT'nin, serum Ca-125 düzeyinin ve BT'nin duyarlılıkları sırasıyla %80, %64 ve %62 olarak bulunmuştur [195]. Takeuchi ve ark. yapmış oldukları çalışmada PET/BT'nin ve serum Ca-125 düzeylerinin nüks hastalığı saptamada doğruluğu sırayla %97 ve %73 bulunmuştur [196]. Yapılan diğer çalışmalarda da over kanseri nüksünü saptamada PET/BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü serum Ca-125 ölçümlerine göre daha yüksek saptanmıştır [197, 198]. Over kanseri nüksünü saptamada yüksek duyarlılığa sahip olduğu bilinen ¹⁸F-FDG PET/BT'ye göre daha yüksek tanısal doğruluğa sahip olan PET/MRG over kanseri nükslerinin tespitinde ve hastalık yaygınlığının değerlendirilmesinde da önemli bir yer tutacak gibi görünmektedir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle kullanılan PET/MRG kamera sisteminde mevcut olan PET dedektör sistemi PET/BT kamera sisteminden farklı olarak daha yüksek duyarlılığa sahip dijital dedektör teknolojisine sahiptir. Ayrıca PET/MRG sırasında PET ve MRG görüntülemeleri eş zamanlı yapıldığı için PET/BT'ye göre yatak görüntüleme süreleri daha uzundur. PET/MRG'leri PET/BT görüntüleme tamamlandıktan sonra alındığı için uptake süreleri daha uzundur. Tüm bu durumlar PET/MRG'nin duyarlılığının olduğundan yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir. PET/MRG'leri tüm vücut protokolü ile alınmadığı için uzak metastaz saptama açısından duyarlılığı olduğundan düşük hesaplanmış olabilir. Ayrıca çalışmamızda tanımlanan lezyonlardan histopatolojik confirmasyon yapılamaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Takipte serum Ca-125 yüksekliği gelişen over kanserli hastalarda periton metastazlarını saptanmasında ^{18}F -FDG PET/MR görüntüleme ^{18}F -FDG PET/BT görüntülemeye göre daha yüksek tanısal performansa sahiptir. Başta karaciğer ve/veya dalak kapsül tutulumu olmak üzere peritoneal hastalığın saptanması ve uzak organ metastazlarından ayırımının daha doğru yapılmasına yol açarak tedavi hastaların yaklaşık üçte birinde tedavi yaklaşımında değişikliğe yol açar. Bu çalışmanın sonuçlarının daha geniş hasta serileri ile desteklenmesi gelecekte over kanseri periton metastazlarının saptanmasında ^{18}F -FDG PET/MRG'nin altın standart bir yöntem haline gelmesine yol açabilir.



9. KAYNAKLAR

1. Bray, F., et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018. 68(6): p. 394-424.
2. Webb, P.M. and S.J. Jordan, Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2017. 41: p. 3-14.
3. Benedet, J.L., et al., FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000. 70(2): p. 209-62.
4. Andrews, L. and D.G. Mutch, Hereditary Ovarian Cancer and Risk Reduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017. 41: p. 31-48.
5. Iyer, V.R. and S.I. Lee, MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR Am J Roentgenol*, 2010. 194(2): p. 311-21.
6. Kurman, R.J. and M. Shih Ie, The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*, 2010. 34(3): p. 433-43.
7. Mikuš, M., et al., Fertility-sparing surgery for patients with malignant ovarian germ cell tumors: 10 years of clinical experience from a tertiary referral center. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2020. 301(5): p. 1227-1233.
8. Forstner, R., et al., Ovarian cancer: staging with CT and MR imaging. *Radiology*, 1995. 197(3): p. 619-26.
9. Pentheroudakis, G. and N. Pavlidis, Serous papillary peritoneal carcinoma: unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2010. 75(1): p. 27-42.
10. Bakrin, N., et al., Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol*, 2013. 39(12): p. 1435-43.
11. Mourits, M.J. and G.H. de Bock, Managing hereditary ovarian cancer. *Maturitas*, 2009. 64(3): p. 172-6.

12. Du Bois, A., et al., Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*, 2009. 115(6): p. 1234-1244.
13. Barnholtz-Sloan, J.S., et al., Ovarian cancer: changes in patterns at diagnosis and relative survival over the last three decades. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. 189(4): p. 1120-7.
14. Armstrong, D.K., et al., Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021. 19(2): p. 191-226.
15. Anthoulakis, C. and N. Nikoloudis, Pelvic MRI as the "gold standard" in the subsequent evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: a systematic review. *Gynecol Oncol*, 2014. 132(3): p. 661-8.
16. Nam, E.J., et al., Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol*, 2010. 116(3): p. 389-94.
17. Delgado Bolton, R.C., et al., EANM guideline on the role of 2-[(18)F]FDG PET/CT in diagnosis, staging, prognostic value, therapy assessment and restaging of ovarian cancer, endorsed by the American College of Nuclear Medicine (ACNM), the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) and the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021. 48(10): p. 3286-3302.
18. Jacquet, P. and P.H. Sugarbaker, Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Peritoneal carcinomatosis: principles of management*, 1996: p. 359-374.
19. Look, M., D. Chang, and P.H. Sugarbaker, Long-term results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent epithelial ovarian cancers and papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Int J Gynecol Cancer*, 2003. 13(6): p. 764-70.
20. Low, R.N., R.M. Barone, and J. Lucero, Comparison of MRI and CT for Predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) Preoperatively in Patients Being Considered for Cytoreductive Surgical Procedures. *Annals of Surgical Oncology*, 2015. 22(5): p. 1708-1715.

21. Mikkelsen, M.S., et al., Assessment of peritoneal metastases with DW-MRI, CT, and FDG PET/CT before cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, 2021. 47(8): p. 2134-2141.
22. Schmidt, S., et al., Peritoneal carcinomatosis in primary ovarian cancer staging: comparison between MDCT, MRI, and 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*, 2015. 40(5): p. 371-7.
23. Kim, S.J. and S.W. Lee, Diagnostic accuracy of (18)F-FDG PET/CT for detection of peritoneal carcinomatosis; a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*, 2018. 91(1081): p. 20170519.
24. Tanizaki, Y., et al., ATL. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 2014. 24(3).
25. Delvallée, J., et al., Accuracy of peritoneal carcinomatosis extent diagnosis by initial FDG PET CT in epithelial ovarian cancer: A multicentre study of the FRANCOGYN research group. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2020. 49(9): p. 101867.
26. Ohliger, M.A., et al., PET/MR Imaging in Gynecologic Oncology. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2017. 25(3): p. 667-684.
27. Zheng, M., et al., Diagnostic value of 18F-FDG PET/MRI in recurrent pelvis malignancies of female patients: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun*, 2018. 39(6): p. 479-485.
28. Vaughan, E.D., Jr. and G.W. Middleton, Pertinent genitourinary embryology: review for practicing urologist. *Urology*, 1975. 6(2): p. 139-49.
29. Tsafiriri, A., R. Reich, and A.O. Abisogun, The Ovarian Egg and Ovulation, in *Marshall's Physiology of Reproduction: Volume 3 Pregnancy and Lactation*, G.E. Lamming, Editor. 1994, Springer Netherlands: Dordrecht. p. 1-91.
30. Byskov, A.G. and C.Y. Andersen, Ontogeny of the mammalian ovary, in *Biology and Pathology of the Oocyte: Role in Fertility, Medicine and Nuclear Reprograming*, A. Trounson, R. Gosden, and U. Eichenlaub-Ritter, Editors. 2013, Cambridge University Press: Cambridge. p. 12-23.
31. Schoenwolf, G.C., et al., *Larsen's human embryology E-book*. 2020: Elsevier Health Sciences.
32. Clement, P.B., Histology of the ovary. *Am J Surg Pathol*, 1987. 11(4): p. 277-303.

33. Witz, C.A., et al., Composition of the extracellular matrix of the peritoneum. *The Journal of the Society for Gynecologic Investigation: JSGI*, 2001. 8(5): p. 299-304.
34. Ożegowska, K., et al., Genes Involved in the Processes of Cell Proliferation, Migration, Adhesion, and Tissue Development as New Potential Markers of Porcine Granulosa Cellular Processes In Vitro: A Microarray Approach. *DNA Cell Biol*, 2019. 38(6): p. 549-560.
35. Del Campo, M., et al., Effect of Superior Ovarian Nerve and Plexus Nerve Sympathetic Denervation on Ovarian-Derived Infertility Provoked by Estradiol Exposure to Rats. *Front Physiol*, 2019. 10: p. 349.
36. Kastelein, A.W., et al., Embryology, anatomy, physiology and pathophysiology of the peritoneum and the peritoneal vasculature. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2019. 92: p. 27-36.
37. Torre, L.A., et al., Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*, 2018. 68(4): p. 284-296.
38. Chornokur, G., et al., Global ovarian cancer health disparities. *Gynecol Oncol*, 2013. 129(1): p. 258-64.
39. Sopik, V., et al., Why have ovarian cancer mortality rates declined? Part I. Incidence. *Gynecol Oncol*, 2015. 138(3): p. 741-9.
40. Mohammadian, M., et al., Variations in the incidence and mortality of ovarian cancer and their relationship with the human development index in European Countries in 2012. *Biomedical Research and Therapy*, 2017. 4(08): p. 1541-1557.
41. Chan, J.K., et al., Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis. *Br J Cancer*, 2006. 95(10): p. 1314-20.
42. Ørskov, M., et al., Predictors of mortality within 1 year after primary ovarian cancer surgery: a nationwide cohort study. *BMJ Open*, 2016. 6(4): p. e010123.
43. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2015. 65(1): p. 5-29.
44. Cramer, D.W. and W.R. Welch, Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst*, 1983. 71(4): p. 717-21.
45. Helzlsouer, K.J., et al., Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer. *Jama*, 1995. 274(24): p. 1926-30.

46. Heller, D.S., et al., Asbestos exposure and ovarian fiber burden. *Am J Ind Med*, 1996. 29(5): p. 435-9.
47. Huncharek, M., J.F. Geschwind, and B. Kupelnick, Perineal application of cosmetic talc and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 11,933 subjects from sixteen observational studies. *Anticancer Res*, 2003. 23(2c): p. 1955-60.
48. Wu, M.L., et al., Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. I. Reproductive and menstrual events and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol*, 1988. 128(6): p. 1216-27.
49. Whittemore, A.S., G. Gong, and J. Itnyre, Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *American journal of human genetics*, 1997. 60(3): p. 496-504.
50. Ford, D., et al., Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*, 1998. 62(3): p. 676-89.
51. Lu, K.H. and R.R. Broaddus, Gynecologic Cancers in Lynch Syndrome/HNPCC. *Fam Cancer*, 2005. 4(3): p. 249-54.
52. Lynch, H.T., et al., Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet*, 2009. 76(1): p. 1-18.
53. Fiorica, J.V. and W.S. Roberts, Screening for Ovarian Cancer. *Cancer Control*, 1996. 3(2): p. 120-129.
54. Mori, M., et al., Reproductive, genetic, and dietary risk factors for ovarian cancer. *Am J Epidemiol*, 1988. 128(4): p. 771-7.
55. Fujita, M., et al., Smoking, earlier menarche and low parity as independent risk factors for gynecologic cancers in Japanese: a case-control study. *Tohoku J Exp Med*, 2008. 216(4): p. 297-307.
56. Kvåle, G., et al., Reproductive factors and risk of ovarian cancer: a prospective study. *Int J Cancer*, 1988. 42(2): p. 246-51.
57. Chiang, A.J., et al., Risk factors in progression from endometriosis to ovarian cancer: a cohort study based on medical insurance data. *J Gynecol Oncol*, 2018. 29(3): p. e28.

58. Jia, D., et al., Inflammation is a key contributor to ovarian cancer cell seeding. *Sci Rep*, 2018. 8(1): p. 12394.
59. Rossing, M.A., et al., Menopausal hormone therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007. 16(12): p. 2548-56.
60. Hempling, R.E., et al., Hormone replacement therapy as a risk factor for epithelial ovarian cancer: results of a case-control study. *Obstet Gynecol*, 1997. 89(6): p. 1012-6.
61. Glud, E., et al., Hormone therapy and the impact of estrogen intake on the risk of ovarian cancer. *Arch Intern Med*, 2004. 164(20): p. 2253-9.
62. Gaitskell, K., et al., Tubal ligation and ovarian cancer risk in a large cohort: Substantial variation by histological type. *Int J Cancer*, 2016. 138(5): p. 1076-84.
63. Riman, T., et al., Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case-control study. *Gynecol Oncol*, 2001. 83(3): p. 575-85.
64. Tung, K.H., et al., Reproductive factors and epithelial ovarian cancer risk by histologic type: a multiethnic case-control study. *Am J Epidemiol*, 2003. 158(7): p. 629-38.
65. Meyers, M.A., The spread and localization of acute intraperitoneal effusions. *Radiology*, 1970. 95(3): p. 547-54.
66. Rosenshein, N.B., P.K. Leichner, and G. Vogelsang, Radiocolloids in the treatment of ovarian cancer. *Obstet Gynecol Surv*, 1979. 34(9): p. 708-20.
67. Gore, R.M., et al., 110 - Ascites and Peritoneal Fluid Collections, in *Textbook of Gastrointestinal Radiology, 2-Volume Set (Fourth Edition)*, R.M. Gore and M.S. Levine, Editors. 2015, W.B. Saunders: Philadelphia. p. 2024-2035.
68. Nomura, H., et al., Lymph node metastasis in grossly apparent stages I and II epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2010. 20(3): p. 341-5.
69. Pereira, A., et al., Pelvic and aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2007. 105(3): p. 604-8.
70. Plentl, A.A. and E.A. Friedman, Lymphatic system of the female genitalia. The morphologic basis of oncologic diagnosis and therapy. *Major Probl Obstet Gynecol*, 1971. 2: p. 1-223.

71. Dauplat, J., et al., Distant metastases in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*, 1987. 60(7): p. 1561-6.
72. Barber, H.R. and E.A. Graber, The PMPO syndrome (postmenopausal palpable ovary syndrome). *Obstet Gynecol*, 1971. 38(6): p. 921-3.
73. Bourne, T.H., et al., Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *Bmj*, 1993. 306(6884): p. 1025-9.
74. Board, W.C.o.T.E., Female genital tumours. 2020: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.
75. Fletcher, C.D., WHO classification of tumor. *Pathology and Genetics of Tumor of Soft Tissue and Bone*, 2002. 427.
76. Pectasides, D., E. Pectasides, and D. Kassanos, Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treat Rev*, 2008. 34(5): p. 427-41.
77. Morowitz, M., D. Huff, and D. von Allmen, Epithelial ovarian tumors in children: a retrospective analysis. *J Pediatr Surg*, 2003. 38(3): p. 331-5; discussion 331-5.
78. Schneider, D.T., et al., Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol*, 2003. 21(12): p. 2357-63.
79. Lheureux, S., et al., Epithelial ovarian cancer. *Lancet*, 2019. 393(10177): p. 1240-1253.
80. Karst, A.M., K. Levanon, and R. Drapkin, Modeling high-grade serous ovarian carcinogenesis from the fallopian tube. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011. 108(18): p. 7547-7552.
81. Köbel, M. and E.Y. Kang, The Evolution of Ovarian Carcinoma Subclassification. *Cancers*, 2022. 14(2): p. 416.
82. Cheasley, D., et al., Genomic analysis of low-grade serous ovarian carcinoma to identify key drivers and therapeutic vulnerabilities. *J Pathol*, 2021. 253(1): p. 41-54.
83. Gadducci, A. and S. Cosio, Therapeutic Approach to Low-Grade Serous Ovarian Carcinoma: State of Art and Perspectives of Clinical Research. *Cancers (Basel)*, 2020. 12(5).
84. Kikkawa, F., et al., Clinical characteristics and prognosis of mucinous tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*, 2006. 103(1): p. 171-5.

85. Cheasley, D., et al., The molecular origin and taxonomy of mucinous ovarian carcinoma. *Nat Commun*, 2019. 10(1): p. 3935.
86. De Leo, A., et al., What Is New on Ovarian Carcinoma: Integrated Morphologic and Molecular Analysis Following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital Tumors. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 2021. 11(4): p. 697.
87. Terada, T., Endometrioid adenocarcinoma of the ovary arising in atypical endometriosis. *International journal of clinical and experimental pathology*, 2012. 5(9): p. 924-927.
88. Hollis, R.L., et al., Molecular stratification of endometrioid ovarian carcinoma predicts clinical outcome. *Nat Commun*, 2020. 11(1): p. 4995.
89. Yamamoto, S., et al., PIK3CA mutation is an early event in the development of endometriosis-associated ovarian clear cell adenocarcinoma. *J Pathol*, 2011. 225(2): p. 189-94.
90. Helder-Woolderink, J.M., et al., Ovarian cancer in Lynch syndrome; a systematic review. *European Journal of Cancer*, 2016. 55: p. 65-73.
91. Liu, H., et al., Prognosis of ovarian clear cell cancer compared with other epithelial cancer types: A population-based analysis. *Oncology letters*, 2020. 19(3): p. 1947-1957.
92. Huang, H.-N., et al., Loss of ARID1A expression and its relationship with PI3K-Akt pathway alterations and ZNF217 amplification in ovarian clear cell carcinoma. *Modern Pathology*, 2014. 27(7): p. 983-990.
93. Iida, Y., et al., Clear cell carcinoma of the ovary: a clinical and molecular perspective. *Int J Gynecol Cancer*, 2021. 31(4): p. 605-616.
94. Veras, E., et al., Cystic and adenofibromatous clear cell carcinomas of the ovary: distinctive tumors that differ in their pathogenesis and behavior: a clinicopathologic analysis of 122 cases. *Am J Surg Pathol*, 2009. 33(6): p. 844-53.
95. Kommoss, F., et al., Survival benefit for patients with advanced-stage transitional cell carcinomas vs. other subtypes of ovarian carcinoma after chemotherapy with platinum and paclitaxel. *Gynecologic Oncology*, 2005. 97(1): p. 195-199.

96. Ichigo, S., et al., Transitional cell carcinoma of the ovary (Review). *Oncol Lett*, 2012. 3(1): p. 3-6.
97. Altaras, M.M., et al., Primary peritoneal papillary serous adenocarcinoma: clinical and management aspects. *Gynecol Oncol*, 1991. 40(3): p. 230-6.
98. Dalrymple, J.C., et al., Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma. A clinicopathologic study of 31 cases. *Cancer*, 1989. 64(1): p. 110-5.
99. Slatnik, C.L. and E. Duff, Ovarian cancer: Ensuring early diagnosis. *The Nurse Practitioner*, 2015. 40(9): p. 47-54.
100. Dochez, V., et al., Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res*, 2019. 12(1): p. 28.
101. Moore, R.G., et al., A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*, 2009. 112(1): p. 40-6.
102. Hanby, A.M. and C. walker, Tavassoli FA, Devilee P: Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series - volume IV. Lyon, France: IARC Press. Breast Cancer Research, 2004. 6(3): p. 133.
103. Cannistra, S.A., Cancer of the ovary. *N Engl J Med*, 2004. 351(24): p. 2519-29.
104. Liu, J.H. and K.M. Zanotti, Management of the adnexal mass. *Obstet Gynecol*, 2011. 117(6): p. 1413-1428.
105. Ameye, L., et al., Clinically oriented three-step strategy for assessment of adnexal pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012. 40(5): p. 582-91.
106. Timmerman, D., et al., Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *Bmj*, 2010. 341: p. c6839.
107. Kurtz, A.B., et al., Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis—report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology*, 1999. 212(1): p. 19-27.
108. Komatsu, T., et al., Adnexal masses: transvaginal US and gadolinium-enhanced MR imaging assessment of intratumoral structure. *Radiology*, 1996. 198(1): p. 109-115.

109. Musto, A., et al., Present and future of PET and PET/CT in gynaecologic malignancies. *European Journal of Radiology*, 2011. 78(1): p. 12-20.
110. Risum, S., et al., The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer--a prospective study. *Gynecol Oncol*, 2007. 105(1): p. 145-9.
111. Doubeni, C.A., A.R. Doubeni, and A.E. Myers, Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *Am Fam Physician*, 2016. 93(11): p. 937-44.
112. Scambia, G., et al., CA 15-3 serum levels in ovarian cancer. *Oncology*, 1988. 45(3): p. 263-7.
113. Lertkhachonsuk, A.A., et al., Serum CA19-9, CA-125 and CEA as tumor markers for mucinous ovarian tumors. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020. 46(11): p. 2287-2291.
114. Andersen, M.R., et al., Use of a Symptom Index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2010. 116(3): p. 378-83.
115. Krugmann, J., et al., Malignant ascites occurs most often in patients with high-grade serous papillary ovarian cancer at initial diagnosis: a retrospective analysis of 191 women treated at Bayreuth Hospital, 2006-2015. *Arch Gynecol Obstet*, 2019. 299(2): p. 515-523.
116. Ayantunde, A.A. and S.L. Parsons, Pattern and prognostic factors in patients with malignant ascites: a retrospective study. *Ann Oncol*, 2007. 18(5): p. 945-9.
117. Mikula-Pietrasik, J., et al., Malignant ascites determine the transmesothelial invasion of ovarian cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017. 92: p. 6-13.
118. Decruze, S.B., et al., Paracentesis in ovarian cancer: a study of the physiology during free drainage of ascites. *J Palliat Med*, 2010. 13(3): p. 251-4.
119. Prat, J., A.B. Olawaiye, and D.G. Mutch, Ovary, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Carcinoma. *AJCC Cancer Staging Manual*, ed. M.B. Amin, Edge, S.B., Greene, F.L., et al. Vol. 8th Ed. 2017, Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer. 681-690.
120. Montavon Sartorius, C., et al., Impact of the new FIGO 2013 classification on prognosis of stage I epithelial ovarian cancers. *Cancer management and research*, 2018. 10: p. 4709-4718.
121. Krag, K.J., et al., Predictive factors for long-term survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 1989. 34(1): p. 88-93.

122. Young, R.C., et al., Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med*, 1990. 322(15): p. 1021-7.
123. Vergote, I., et al., Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet*, 2001. 357(9251): p. 176-82.
124. Chang, L.-C., et al., Prognostic factors in epithelial ovarian cancer: A population-based study. *PloS one*, 2018. 13(3): p. e0194993-e0194993.
125. Blumenfeld, D., et al., Tumor DNA content as a prognostic feature in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*, 1987. 27(3): p. 389-402.
126. Kurnit, K.C., G.F. Fleming, and E. Lengyel, Updates and New Options in Advanced Epithelial Ovarian Cancer Treatment. *Obstetrics and gynecology*, 2021. 137(1): p. 108-121.
127. Young, R.C., et al., Staging Laparotomy in Early Ovarian Cancer. *JAMA*, 1983. 250(22): p. 3072-3076.
128. Neesham, D., A. Richards, and M. McGauran, Advances in epithelial ovarian cancer. *Australian Journal for General Practitioners*, 2020. 49: p. 665-669.
129. Chan, J.K., et al., The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 2010. 116(3): p. 301-6.
130. Vergote, I., et al., Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2010. 363(10): p. 943-53.
131. Liu, J.F. and U.A. Matulonis, Bevacizumab in newly diagnosed ovarian cancer. *Lancet Oncol*, 2015. 16(8): p. 876-8.
132. van Driel, W.J., et al., Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 2018. 378(3): p. 230-240.
133. Jayson, G.C., et al., Ovarian cancer. *The Lancet*, 2014. 384(9951): p. 1376-1388.
134. Narod, S., Can advanced-stage ovarian cancer be cured? *Nat Rev Clin Oncol*, 2016. 13(4): p. 255-61.
135. Bois, A.D., et al., Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. 38(15_suppl): p. 6000-6000.

136. Bristow, R.E., et al., Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. *Gynecol Oncol*, 2003. 90(3): p. 519-28.
137. Ledermann, J.A., et al., Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2013. 24 Suppl 6: p. vi24-32.
138. Rustin, G.J., et al., Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol*, 1996. 7(4): p. 361-4.
139. Salani, R., et al., Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol*, 2011. 204(6): p. 466-78.
140. Gadducci, A. and S. Cosio, Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009. 71(1): p. 43-52.
141. Wang, F., et al., CA-125-indicated asymptomatic relapse confers survival benefit to ovarian cancer patients who underwent secondary cytoreduction surgery. *J Ovarian Res*, 2013. 6(1): p. 14.
142. Menon, U., et al., Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol*, 2009. 10(4): p. 327-40.
143. Zikan, M., et al., Ultrasound-guided tru-cut biopsy of abdominal and pelvic tumors in gynecology. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 2010. 36(6): p. 767-772.
144. Testa, A.C., et al., The role of sonographic examination in the follow-up of gynecological neoplasms. *Gynecologic oncology*, 2005. 99(3): p. 696-703.
145. Testa, A., et al., Detection of central pelvic recurrent disease with transvaginal color Doppler ultrasound in women treated for gynecological malignancy. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2002. 19(5): p. 490-495.
146. Gadducci, A. and S. Cosio, Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2009. 71(1): p. 43-52.

147. Coakley, F.V., et al., Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology*, 2002. 223(2): p. 495-499.
148. Tempany, C.M., et al., Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities—report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology*, 2000. 215(3): p. 761-767.
149. Testa, A.C., et al., Which imaging technique should we use in the follow up of gynaecological cancer? Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology, 2014. 28(5): p. 769-791.
150. Low, R.N. and J. Gurney, Diffusion-weighted MRI (DWI) in the oncology patient: value of breathhold DWI compared to unenhanced and gadolinium-enhanced MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 2007. 25(4): p. 848-858.
151. Kyriazi, S., et al., Diffusion-weighted imaging of peritoneal disease for noninvasive staging of advanced ovarian cancer. *Radiographics*, 2010. 30(5): p. 1269-1285.
152. Kyriazi, S., S.B. Kaye, and N.M. Desouza, Imaging ovarian cancer and peritoneal metastases—current and emerging techniques. *Nature reviews Clinical oncology*, 2010. 7(7): p. 381-393.
153. Gu, P., et al., CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*, 2009. 71(1): p. 164-74.
154. Ricke, J., et al., Prospective evaluation of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spread in primary or recurrent ovarian cancer. *European radiology*, 2003. 13(5): p. 943-949.
155. Soussan, M., et al., Comparison of FDG-PET/CT and MR with diffusion-weighted imaging for assessing peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy. *European radiology*, 2012. 22(7): p. 1479-1487.
156. Michielsen, K., et al., Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. *European radiology*, 2014. 24(4): p. 889-901.

157. Meyer, H.J., A. Wienke, and A. Surov, Associations between GLUT expression and SUV values derived from FDG-PET in different tumors-A systematic review and meta analysis. *PLoS One*, 2019. 14(6): p. e0217781.
158. Kawada, K., M. Iwamoto, and Y. Sakai, Mechanisms underlying (18)F-fluorodeoxyglucose accumulation in colorectal cancer. *World J Radiol*, 2016. 8(11): p. 880-886.
159. Yang, H., et al., Roles of GLUT-1 and HK-II expression in the biological behavior of head and neck cancer. *Oncotarget*, 2019. 10(32): p. 3066-3083.
160. Hynninen, J., et al., A prospective comparison of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT for pretreatment imaging of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 2013. 131(2): p. 389-394.
161. De Iaco, P., et al., FDG-PET/CT in advanced ovarian cancer staging: value and pitfalls in detecting lesions in different abdominal and pelvic quadrants compared with laparoscopy. *European journal of radiology*, 2011. 80(2): p. e98-e103.
162. Sebastian, S., et al., PET-CT vs. CT alone in ovarian cancer recurrence. *Abdominal imaging*, 2008. 33(1): p. 112-118.
163. Rubello, D., M.C. Marzola, and P.M. Colletti, The Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Monitoring Chemotherapy in Ovarian Cancer Both at Initial Diagnosis and at Recurrent Disease. *Clin Nucl Med*, 2018. 43(10): p. 735-738.
164. Gu, P., et al., CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *European journal of radiology*, 2009. 71(1): p. 164-174.
165. Satoh, Y., et al., Diagnosis of peritoneal dissemination: comparison of 18F-FDG PET/CT, diffusion-weighted MRI, and contrast-enhanced MDCT. *AJR Am J Roentgenol*, 2011. 196(2): p. 447-53.
166. Limei, Z., et al., Accuracy of positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis and restaging for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*, 2013. 23(4): p. 598-607.

167. Yuan, Y., et al., Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Radiol*, 2012. 81(5): p. 1002-6.
168. Kitajima, K., et al., Value of fusion of PET and MRI in the detection of intra-pelvic recurrence of gynecological tumor: comparison with 18F-FDG contrast-enhanced PET/CT and pelvic MRI. *Annals of nuclear medicine*, 2014. 28(1): p. 25-32.
169. Grueneisen, J., et al., Implementation of FAST-PET/MRI for whole-body staging of female patients with recurrent pelvic malignancies: A comparison to PET/CT. *European Journal of Radiology*, 2015. 84(11): p. 2097-2102.
170. Jacquet, P. and P.H. Sugarbaker, Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res*, 1996. 82: p. 359-74.
171. Delgado Bolton, R.C., et al., EANM guideline on the role of 2-[18F]FDG PET/CT in diagnosis, staging, prognostic value, therapy assessment and restaging of ovarian cancer, endorsed by the American College of Nuclear Medicine (ACNM), the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) and the International Atomic Energy Agency (IAEA). *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2021. 48(10): p. 3286-3302.
172. Gadducci, A., et al., Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*, 2007. 17(1): p. 21-31.
173. Vargas-Hernández, V.M., et al., Management of recurrent epithelial ovarian cancer. *Gland Surg*, 2014. 3(3): p. 198-202.
174. Kyriazi, S., S.B. Kaye, and N.M. deSouza, Imaging ovarian cancer and peritoneal metastases--current and emerging techniques. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010. 7(7): p. 381-93.
175. De Iaco, P., et al., FDG-PET/CT in advanced ovarian cancer staging: value and pitfalls in detecting lesions in different abdominal and pelvic quadrants compared with laparoscopy. *Eur J Radiol*, 2011. 80(2): p. e98-103.
176. Soussan, M., et al., Comparison of FDG-PET/CT and MR with diffusion-weighted imaging for assessing peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy. *Eur Radiol*, 2012. 22(7): p. 1479-87.

177. Sironi, S., et al., Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer: correlation with histologic findings. *Radiology*, 2004. 233(2): p. 433-40.
178. Sala, E., et al., Recurrent ovarian cancer: use of contrast-enhanced CT and PET/CT to accurately localize tumor recurrence and to predict patients' survival. *Radiology*, 2010. 257(1): p. 125-34.
179. Dirisamer, A., et al., Detection of histologically proven peritoneal carcinomatosis with fused 18F-FDG-PET/MDCT. *Eur J Radiol*, 2009. 69(3): p. 536-41.
180. Klumpp, B.D., et al., Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis: intraindividual comparison of 18F-FDG PET/CT and MRI. *Abdominal Imaging*, 2013. 38(1): p. 64-71.
181. Hynninen, J., et al., A prospective comparison of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT for pretreatment imaging of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2013. 131(2): p. 389-94.
182. Kitajima, K., et al., Value of fusion of PET and MRI in the detection of intra-pelvic recurrence of gynecological tumor: comparison with 18F-FDG contrast-enhanced PET/CT and pelvic MRI. *Ann Nucl Med*, 2014. 28(1): p. 25-32.
183. Beiderwellen, K., et al., [18F]FDG PET/MRI vs. PET/CT for whole-body staging in patients with recurrent malignancies of the female pelvis: initial results. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2015. 42(1): p. 56-65.
184. Kirchner, J., et al., Whole-body staging of female patients with recurrent pelvic malignancies: Ultra-fast 18F-FDG PET/MRI compared to 18F-FDG PET/CT and CT. *PLoS One*, 2017. 12(2): p. e0172553.
185. Queiroz, M.A., et al., PET/MRI and PET/CT in advanced gynaecological tumours: initial experience and comparison. *European Radiology*, 2015. 25(8): p. 2222-2230.
186. Jónsdóttir, B., et al., Validation of 18F-FDG PET/MRI and diffusion-weighted MRI for estimating the extent of peritoneal carcinomatosis in ovarian and endometrial cancer -a pilot study. *Cancer Imaging*, 2021. 21(1): p. 34.
187. Sawicki, L.M., et al., Comparison of (18)F-FDG PET/MRI and MRI alone for whole-body staging and potential impact on therapeutic management of women with suspected recurrent pelvic cancer: a follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. 45(4): p. 622-629.

188. Grueneisen, J., et al., Simultaneous positron emission tomography/magnetic resonance imaging for whole-body staging in patients with recurrent gynecological malignancies of the pelvis: a comparison to whole-body magnetic resonance imaging alone. *Invest Radiol*, 2014. 49(12): p. 808-15.
189. Kitajima, K., et al., Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008. 35(10): p. 1912-20.
190. Mangili, G., et al., Integrated PET/CT as a first-line re-staging modality in patients with suspected recurrence of ovarian cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2007. 34(5): p. 658-666.
191. Simcock, B., et al., The impact of PET/CT in the management of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2006. 103(1): p. 271-6.
192. Iagaru, A.H., et al., 18F-FDG PET/CT evaluation of patients with ovarian carcinoma. *Nucl Med Commun*, 2008. 29(12): p. 1046-51.
193. Schmidt, S., et al., Peritoneal Carcinomatosis in Primary Ovarian Cancer Staging: Comparison Between MDCT, MRI, and 18F-FDG PET/CT. *Clinical Nuclear Medicine*, 2015. 40(5).
194. Goonewardene, T.I., M.R. Hall, and G.J. Rustin, Management of asymptomatic patients on follow-up for ovarian cancer with rising CA-125 concentrations. *Lancet Oncol*, 2007. 8(9): p. 813-21.
195. Antunovic, L., et al., Revisiting the clinical value of 18F-FDG PET/CT in detection of recurrent epithelial ovarian carcinomas: correlation with histology, serum CA-125 assay, and conventional radiological modalities. *Clin Nucl Med*, 2012. 37(8): p. e184-8.
196. Takeuchi, S., et al., Utility of 18F-FDG PET/CT in follow-up of patients with low-grade serous carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*, 2014. 133(1): p. 100-4.
197. Bhosale, P., et al., Clinical utility of positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of suspected recurrent ovarian cancer in the setting of normal CA-125 levels. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 2010. 20(6).

198. Pan, H.S., et al., Combined positron emission tomography-computed tomography and tumor markers for detecting recurrent ovarian cancer. Arch Gynecol Obstet, 2011. 283(2): p. 335-41.

