

# Jinekolojik kanserlerde pozitron emisyon tomografisi uygulamaları

## Application of positron emission tomography in gynecological malignancies

Nalan ALAN SELÇUK,<sup>1</sup> Hakan SELÇUK,<sup>2</sup> Metin HALAÇ,<sup>3</sup> Cüneyt TÜRKMEN,<sup>4</sup> Kerim SÖNMEZOĞLU<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul;

<sup>2</sup>Bakırköy Dr. Sadi Konuk Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İstanbul;

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul;

<sup>4</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul

Onkolojik görüntülemelerde FDG-PET kullanımı giderek artan bir öneme sahiptir. PET/BT ile hem anatomik hem de fonksiyonel görüntüleme olanağı sağlanır. FDG-PET/BT jinekolojik malignitelere tümörün başlangıç evrelemesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi, tedavi sonrasında rezidiv hastalığın belirlenmesi ve nüks hastalığın saptanması amaçlarıyla kullanılmaktadır. Serviks kanserinde, hem başlangıç evrelemesinde, hem de ileri evrede yararlı olduğunu kanıtlamıştır. Prognoz tayininde ve tedavi sonrası açıklanamayan tümör belirteci yüksekliklerinde nüks odaklarının gösterilmesinde umut verici görünmektedir. Over kanserinde, serum CA-125 yüksekliği ve BT/MRG gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin negatif olduğu durumlarda bir tanı aracı olarak büyük yarar sağlar. Endometrium kanserinde, özellikle tedavi sonrası değerlendirmede önemli rolü olduğu vurgulanmaktadır. 11C-acetate, 11C-cholin vb alternatif PET ajanları genital sistem kanserlerinin görüntülenmesi amacıyla kullanılabilir. Bu yazıda, literatürlerde yer alan güncel yaklaşımların ve jinekolojik kanser görüntülenmesinde FDG-PET ve PET/BT'nin rolü ve katkılarının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Fluorodeoksiglukoz F18; jinekolojik kanserler; pozitron emisyon tomografi.

Use of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) imaging has gained an increasing importance in oncological applications. PET/computerized tomography (CT) scan provides both anatomic and functional imaging. FDG-PET/CT is used for staging of gynecological tumors, evaluating response to treatment and detecting relapses. It has been proven that FDG-PET/CT is useful for both early and advanced stages of cervical cancer. It gives promising results in determining prognoses and demonstrating recurrence foci in the case of indefinable increased tumor markers existing after treatment. As a diagnostic tool, PET/CT provides an important benefit in patients with ovarian cancer with an increase in the specific biomarker, CA-125, and negative findings on conventional imaging. It has been emphasized that PET/CT has an important role in endometrial cancer. Alternative PET tracers are used for diagnosis of genital system cancers. In this paper, we review the literature on the current role and future contributions of PET imaging in gynecologic tumor imaging, with particular attention on PET/CT.

**Key words:** Fluorodeoxyglucose F18; gynecological cancers; positron emission tomography.

Jinekolojik kanserler dünya çapında kadın popülasyonu arasında morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olarak gösterilmektedir. Amerikan Kanser Derneği'ne göre 2008 yılında yeni jinekolojik kanser tanısı almış 78.490 hastanın 28.490'ının yaşamını yitireceği tahmin edilmektedir.<sup>[1]</sup> Avrupa Birliğindeki güncel çalışmalara göre over kanseri

kadınlar arasında insidans ve ölüm sıklığı açısından 5. sırada yer alırken, uterus kanseri 3. sıklıkla görülmekte ve kanserlerden ölüm sebepleri arasında 6. sırasında yer almaktadır.<sup>[2]</sup> Güncel kılavuzlara göre jinekolojik kanserlerin tanısı ve takibi klinik muayene, serum tümör belirteç ölçümü ve görüntüleme yöntemleri ile yapılır.<sup>[3]</sup> Cerrahi evreleme

uterus kanseri için rutin değil iken over kanserinde standart bir yaklaşımdır.<sup>[4]</sup>

F18-Fluorodeoksiglukoz kullanılarak yapılan Pozitron Emisyon Tomografi (FDG-PET) ve BT entegre edilmiş PET (PET/BT) ile fonksiyonel görüntüleme her ne kadar kılavuzlarda yer almasa da, son zamanlarda jinekolojik malignitelerin her bir adımında potansiyel rolü giderek artmaktadır.

Bu yazıda literatürlerde yer alan güncel yaklaşımlar ve jinekolojik kanser görüntülemesinde FDG-PET ve PET/BT'nin rolü ve katkıları gözden geçirilecektir.

### **Over Kanserlerinde FDG-PET ve PET/BT**

Over kanseri mortalitesi yüksek kanserlerdendir. Kadınlarda genital kanserlerden ölümlerin yarısını oluşturmaktadır. Tanı konduğunda %70-75'i ileri evrededir (evre III-IV). Genellikle uzun süre semptomsuz seyrederek. Düzensiz kanama, batin alt kadranında ağrı, ileri evrede asit ve karında distansiyon en sık görülen semptomlardır. Risk faktörleri arasında çocuk doğurmamış kadınlar, aile öyküsü olması, geç menapoz, obezite ve diyet yer almaktadır. Over kanserinin 2/3'den çoğu postmenopozal dönemde görülür (ortalama yaş 63).<sup>[5]</sup> %5-10 arasında ailesel yatkınlık görülmektedir. BRCA1 ve BRCA2 tümör süpresyon gen mutasyonu hastalığın gelişiminde rol alır. Oral kontroseptif kullanımı, histerektomi, tek taraflı overektomi riski azaltan faktörlerdendir.<sup>[6]</sup>

Histolojik olarak epitelyal tümörler primer malign over tümörlerinin %90'ını oluşturur. Daha az sıklıkla miks tümörler veya germ hücreli tümörler görülür. Over kanserleri erken evrede çevre yapılarına direkt olarak uzanım gösterir. İleri evrede intraperitoneal yayılım, lenf nodlarına invazyon ve hematojen yolla uzak organlara metastaz gösterir. Prognozun ve tedavinin belirlenmesinde doğru evreleme oldukça önemlidir. Fakat kesin olarak evrelemeyi sağlayan bir teknik henüz mevcut değildir. Ayrıca nükslerin ve peritoneal metastazların erken tespiti seçilecek tedavi protokolünün belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. İlk tedavi sonrası izlemde biyokimyasal bir belirteç olan CA-125 düzeyinin yükselmesi nüks tespiti açısından oldukça faydalıdır. Buna rağmen serum CA-125 seviyesi

erken dönemde hastaların yarısından fazlasında yüksek seyredebilir, ayrıca yalancı pozitiflik de nadir olmayan bir durumdur.<sup>[7]</sup>

Pelvik kitlelerin kesin tanısı için cerrahi materyale ihtiyaç duyulmakta ancak hastaların tümüne cerrahi bir işlem yapılması mümkün olmamaktadır. Bu nedenle tanı ve evreleme için non-invaziv yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Günümüzde tanı ve evreleme için ultrasonografi (USG), BT, Manyetik Rezonans (MR) ve FDG-PET gibi görüntüleme teknikleri ile umut verici sonuçlar elde edilmektedir. USG primer adneksiyel kitlelerin tanısında kullanılır, duyarlılığı yüksektir ancak özgüllüğü düşüktür.<sup>[4,8]</sup> Abdomino pelvik BT, over kanserlerinin evrelemesinde ve takibinde güncel kılavuzlarda önerilmesine rağmen, uzak metastazları atlayabilmektedir. FDG-PET ve PET/BT'nin ise over kanseri tanısında primer yöntem olarak kısıtlı bir role sahiptir. FDG-PET tek başına kullanıldığında önemli oranda yalancı pozitifliğe ve yalancı negatifliğe yol açar. Bununla beraber fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olan PET, USG, BT ve/veya MR bulgularını tamamlayıcıdır ve tanı doğruluğunu artırır.

### **Primer Tümör Tanısı**

Over kanseri tanısında FDG-PET ve PET/BT'nin rutin klinik kullanım açısından henüz bir rolü bulunmamaktadır. Ancak başka nedenlerle FDG-PET yapılmış hastalarda insidental olarak overlerde artmış FDG tutulumu gösteren kitleler izlenebilir. Premenopozal kadınlarda overlerde izlenen artmış FDG tutulumu yüksek ihtimalle luteal veya ovulatuvar faz over foliküllerini veya korpus luteum kistinden temsil eder. Postmenopozal dönemde ise overlerde insidental olarak artmış FDG tutulumu izlenmesi, ilk planda malign prosesleri düşündürmelidir.

Adneksiyel kitlelerde benign-borderline over tümörlerinden malign over tümörlerinin ayırıcı tanısında FDG-PET'in başarıyla kullanılabilceğini belirten çalışmalar mevcuttur. Castellucci ve ark.<sup>[9]</sup> çalışmasında FDG-PET/BT'nin cerrahi öncesi tanının doğrulanmasında ve evrelemede BT'den daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca PET/BT uzak metastazları da göstererek hastaların önemli

bir kısmında evrelemeyi de değiştirmiştir. Benzer bulgular çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olup, Nam ve ark.<sup>[10]</sup> malign-benign ayrımında FDG-PET/BT'nin doğruluğunun (%92), pelvik USG (%83), abdomino-pelvik BT ve MR'dan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, FDG-PET ile hastaların %78'inde over kanseri evrelemesinin cerrahi evreleme ile uyumlu olduğu; hastaların %15'inde ise tespit edilemeyen ekstra abdominal lenf nodlarının tespit edildiği gösterilmiştir. Risum ve ark.nın<sup>[11]</sup> yaptığı diğer bir çalışmada ise USG'de pelvik kitle tespit edildiğinde ve cerrahi öncesi ilave bilgiye ihtiyaç duyulduğunda PET/BT ile görüntüleme önerilmektedir. Pelvik tümörlerde malignite tanısında FDG-PET/BT için duyarlılık %100, özgüllük %92.5 olarak bildirilmektedir. Ayrıca güncel bir çalışmada FDG-PET/ kontrast BT tekniği ile tanı doğruluğunun artırıldığı gösterilmiştir.<sup>[12]</sup>

### Ameliyat Öncesi Evreleme

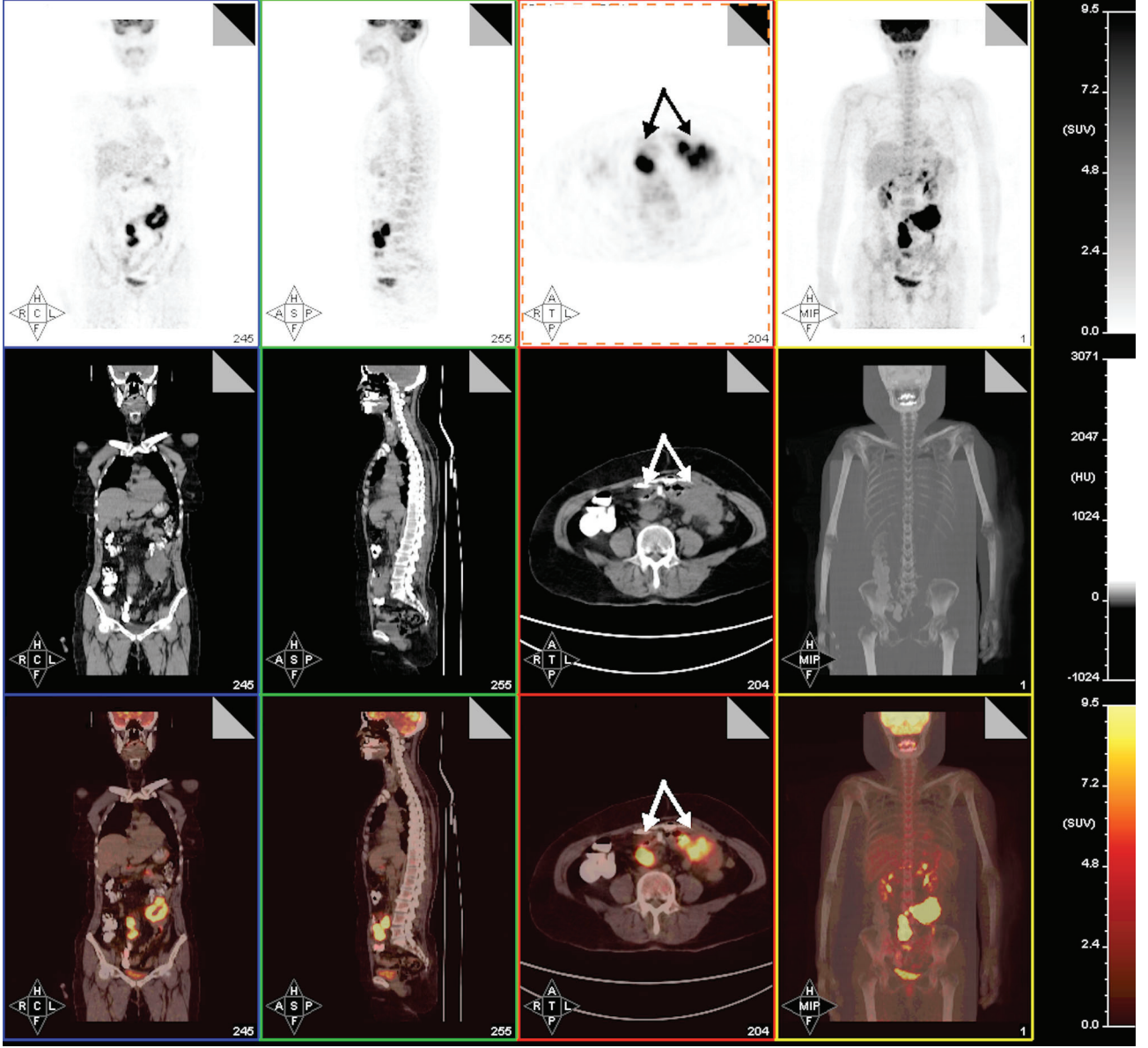
Over kanserinin evrelemesi FIGO sınıflamasına göre laparotomi bulguları baz alınarak yapılır.<sup>[13]</sup> Cerrahi bulgular ve cerrahi spesmenlerden çıkan patoloji tanısı hastalığın yaygınlığını belirler. Görüntüleme teknikleri evrelemede kullanılmamasına rağmen ileri hastalıktan şüphe edilen durumlarda tercih edilir. Over kitleleri genellikle başka bir sebeple yapılan USG veya BT incelemesinde insidental olarak tespit edilir. Doğru evreleme, doğru tedavi seçimi ve prognoz tayini açısından oldukça önemlidir. Erken evre tümörlerde (evre 1) sağ kalım oranı yaklaşık olarak %93 iken ileri evre tümörlerde bu oran %25'lere düşer. Over kanserinde tümör yayılım yollarını göstermek, cerrahi evreleme için önemlidir. Periton yüzeyi pelvis dışı tümör yayılımının en sık görüldüğü alandır. Peritonal implantlar sıklıkla pelviste, karaciğerde, sağ parakolik trase boyunca, sağ hemidiyafram altında, bağırsaklarda ve omentumda görülür. Bu nedenle, FIGO sınıflaması kriter alınarak abdomen ve pelvis gibi geniş anatomik alanların değerlendirilmesinde PET-BT gibi görüntüleme teknikleri önem kazanmaktadır.

Literatürde, preoperatif evrelemede FDG-PET'in katkısı ile ilgili kısıtlı veriler mevcuttur. PET-BT'nin katkısının değerlendirildiği prospektif bir çalışmada lezyon endeksli duyarlılık, özgüllük,

doğruluk, pozitif öngörü değeri (PPD) ve negatif ön görü değeri (NPD) BT için sırasıyla %46, %90, %83, %47 ve %90 olarak bulunurken PET/BT için %68, %92, %88, %65 ve %93 olarak bulunmuştur. Hasta endeksli doğruluk değeri ise BT için %53, PET/BT için %78 olarak bulunmuş olup BT'ye FDG-PET'in eklenmesinin preoperatif evrelemenin doğruluğunu artırdığı belirtilmiştir.<sup>[14]</sup> Bu konudaki ümit verici benzer sonuçlara rağmen, over kanserli hastaların tanısının sıklıkla ileri evrelerde konmasından dolayı bu durum neoadjuvan KT uygulamasını zorunlu kılmakta ve bu nedenle de primer evrelemede FDG-PET'in klinik önemini azaltmaktadır. Nodüler veya diffüz karakterde olmalarına göre peritoneal metastazlar PET görüntülerinde fokal veya yaygın artmış FDG tutulumu şeklinde görülebilirler.<sup>[15]</sup> (Şekil 1). Ancak çok küçük boyutlu (<8 mm) peritoneal lezyonların rezolüsyon kısıtlılığı nedeniyle PET imajlarında izlenemeyeceği unutulmamalıdır. MR görüntüleme, yumuşak doku kontrastının daha üstün olmasından dolayı hem tümörün tespitinde hemde özellikle pelvik organ invazyonlarının değerlendirilmesinde BT'ye göre daha üstün bulunmuştur.<sup>[16]</sup> Ek olarak, son yıllarda yapılan çalışmalarda, difüzyon ağırlıklı MR görüntüler, özellikle peritoneal implantların değerlendirilmesinde, BT ve PET/BT nin yetersiz olduğu durumlarda avantaj sağlayabilmektedir. BT ile karşılaştırmalı çalışmalarda MR'ın daha duyarlı olduğu gösterilmektedir (BTnin duyarlılığı %92 olarak bildirilirken, MR'ın %95 olarak bildirilmiştir).<sup>[17]</sup>

### Yeniden Evreleme ve Nükslerin Tespiti

Primer over kanserinde nükslerin belirlenmesinde FDG-PET/BT'in faydalı olduğu yapılan güncel çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle serum CA-125 seviyeleri yüksek, BT ve MRG negatif hastalarda, çıkarılabilir makroskopik nüks kitlelerin gösterilmesinde FDG-PET ile çok etkin sonuçlar alınmıştır.<sup>[18,19]</sup> Retroperitoneal lenf adenopatilerin tespitinde FDG-PET/BT'nin duyarlılığının ve PPD'in yüksek olduğu gösterilmiş ancak mikroskopik hastalıklarda duyarlılığın düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>[20]</sup> Bristow ve ark.'nın<sup>[21]</sup> çalışmasında 1 cm ve üzerindeki lezyonların saptanmasındaki PET/BT'nin duyarlılığı %83.3, PPD'i %93.8 olarak bulunmuştur. Nüks-metastatik over kanseri dü-



Şekil 1. Primer over ca tanılı hastada evreleme amaçlı yapılan FDG PET/BT görüntülerinde mezenterik ve peritoneal metastazlara ait nodüller artmış FDG tutulumu izlenmektedir.

Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir. ([www.onkder.org](http://www.onkder.org))

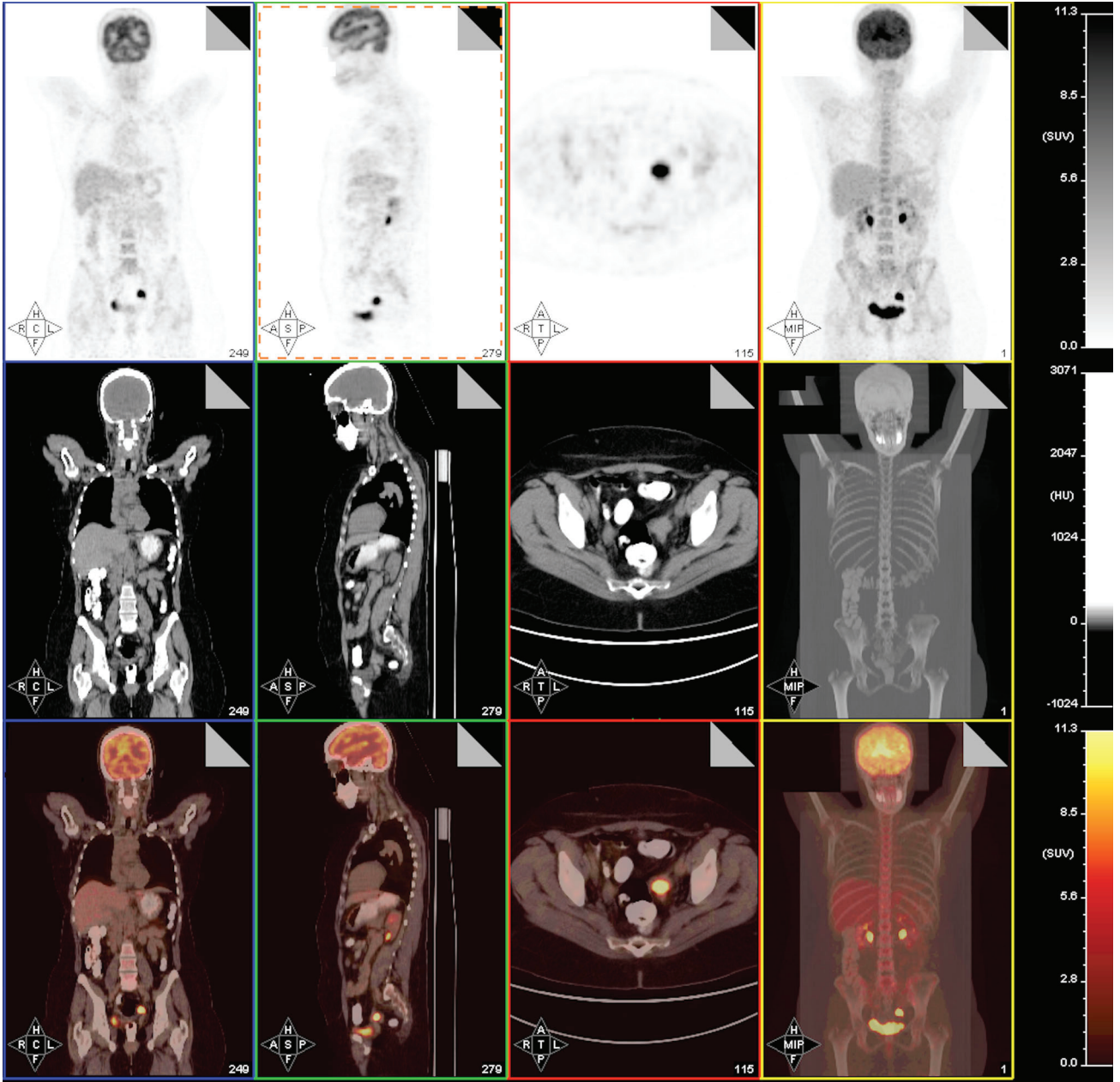
şünülen, BT ve PET/BT görüntüleme sonrası laparoskopinin uygulandığı bir çalışmada nüks tümör saptamada PET/BT'nin BT'den üstün olduğu ve olguların %44'ünde tedavi yaklaşımını değiştirdiği görülmüştür.<sup>[22]</sup> Kemoterapinin tamamlanmasından sonra second-look cerrahinin uygulandığı ve patoloji sonucu ile PET/BT bulgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada, lezyon boyutu eşik değeri olarak 5 mm alındığında PET/BT'nin duyarlılığı %78, özgüllüğü %75 bulunmuştur.<sup>[23]</sup> Serum CA-

125 seviyelerinin normal olduğu sınırlı sayıda hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmada ise 7 olgudan 4 tanesinde FDG-PET ile nüks tümör saptandığı bildirilmiştir.<sup>[24]</sup>

Peritoneal yayılımın erken teşhis edilememesi tanıda karşılaşılan diğer bir sorundur ve bu nedenle metastatik over kanserlerinin erken tedavisi sınırlı kalmaktadır. Peritoneal tümör tespiti için yapılan second look laparatominin duyarlılığı yetersizdir.

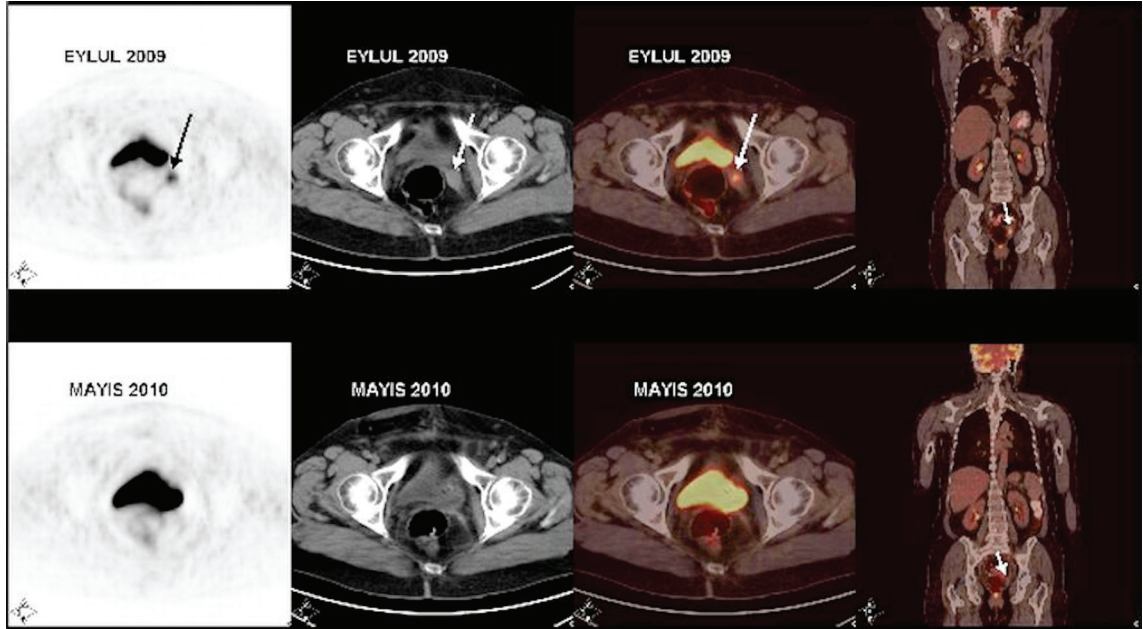
Periton üzerindeki küçük implantların non-invaziv görüntüleme yöntemleri ile gösterilmesi oldukça zordur. BT düşük maliyeti ve yaygın olması nedeniyle tercih edilmektedir.<sup>[25]</sup> Ayrıca MR inceleme postoperatif durumun değerlendirilmesinde ve nüksün değerlendirilmesinde üstün yumuşak doku rezolüsyonu nedeniyle kullanılmaktadır. Yapılan

çalışmalarda, PET/BT'nin konvansiyonel görüntüleme tekniklerine ilave bilgi katabildiği ve peritoneal karsinomatozlarda biyopsi yerini belirleyebildiği, duyarlılığı ve pozitif öngörüü artırdığı gösterilmiştir.<sup>[26]</sup> Sonuç olarak FDG-PET/BT nükslerin değerlendirilmesinde konvansiyel görüntüleme yöntemlerine ilave bilgi vermekte ve böylece



Şekil 2. Opere takipte over ca tanılı hastanın KT'den 6 ay sonra yapılan FDG PET/BT görüntülerinde (üst sıra) vajan güdük sol tarafında artmış FDG tutulumu gösteren nüks ile uyumlu kitlesel lezyon izlenmektedir.

Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir. ([www.onkder.org](http://www.onkder.org))



**Şekil 3.** Opere takipte over ca tanılı hastanın KT'den 6 ay sonra yapılan yeniden evreleme amacıyla yapılan PET/ BT görüntülerinde (üst sıra) vajen güdük sol tarafında artmış FDG tutulumu gösteren nüks ile uyumlu kitlesel lezyon izlenmektedir. Bunun üzerine tekrar yapılan KT sonrası yapılan PET/BT görüntülerinde (alt sıra) tam regresyon görülmektedir.

Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir. ([www.onkder.org](http://www.onkder.org))

tedavi planlanmasında (cerrahi veya kemoterapi) önemli bir katkı sağlamaktadır.<sup>[27]</sup> (Şekil 2).

### Tedavi Cevabının Değerlendirilmesi

Tedavi takibinde FDG-PET ve PET/BT'nin önemli giderek artmaktadır. FDG-PET/BT tedavi sonrasında rezidüel tümör doku varlığının göstermede BT'den daha üstündür. Picchio ve ark.nın<sup>[28]</sup> yaptığı çalışmada, FDG-PET/BT'nin duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu sırasıyla %83, %92 ve %86 olarak belirlenirken, BT'nin duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu %69, %83 ve %74 olarak belirlenmiştir.

Diğer bir önemli endikasyon ise interim PET uygulamasıdır. Tedavinin birkaç kürü sonrasında yapılan PET çalışması ile tümörün kemosensitivitesi belirlenerek, dirençli olgularda kemoterapi rejimi değiştirilebilmekte, böylece gereksiz ilaç toksisitesi azaltılabilmekte ve maliyet düşürülebilmektedir.<sup>[29,30]</sup> (Şekil 3).

### Serviks Uteri Kanserlerinde FDG-PET ve PET/BT

Servikal kanserler kadınlarda en sık görülen kanserlerdendir. Jinekolojik kanserler içerisinde

3. sıklıkta görülür ve jinekolojik kanserden ölüm nedenleri arasında 4. sırayı almaktadır. Endometriyum kanserlerinin aksine premenapozal kadınlarda sık görülür, yayılımları genellikle lokal ve lenfatik yolla olur. Serviks kanser etyopatolojisinde human papilloma virusün (HPV) rol oynadığı bilinmektedir. Pap smear ile erken tanı ve tedavi, mortalite hızını azaltmaktadır. Servikal intraepitelial neoplazm (CIN) olarak bilinen progenitör lezyon sıklıkla tip 2 HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir. HPV alt tiplerinin (tip 16,18,51,52) invaziv skuamöz hücre gelişiminde yüksek riske sahip olduğu bilinmektedir. Diğer etyolojik faktörler arasında sigara içimi, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve immünsüpresif hastalıklar yer alır.<sup>[31]</sup> Servikal kanserlerin büyük çoğunluğunu (yaklaşık %80'i) skuamo-kolumnar bileşkeden gelişen skuamöz hücreli karsinom oluşturur. İkinci sıklıkla endo servikten kaynaklanan adenokarsinomlara (%10-20) rastlanır. Adenokarsinomlar genellikle geç tespit edilirler ve skuamöz hücreli tipe göre daha kötü prognozludurlar. Diğer hücre tipleri adeno-skuamöz tip, miks epitelyal tip, nöroendokrin ve sarkomatöz tipdir. Prognoz ve tedavi şansı klinik evreye bağlıdır. Beş yıllık yaşam,

evre I hastalarda %90-95 iken evre II'de %50-70, evre III'de %30 ve evre IV'de %20 olarak bildirilmiştir.<sup>[32]</sup> Sitoloji ve kolposkopi ile mikroskopik hastalık tanısı konan evre I hastalar, basit histerektomi ile tedavi edilir. Klinik olarak tespit edilebilir tümörü olan evre IA hastaların tedavisinde ise pelvik lenf nodu diseksiyonu ile beraber radikal histerektomi ve akabinde eksternal beam ve intrakaviter radyoterapi uygulanmaktadır. Evre II'de ise eksternal ve intrakaviter radyoterapi ve arkasından histerektomi yapılmaktadır. Bölgesel lenf nodu invazyonu olan evre III ve IV serviks kanserinin tedavisinde radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu uygulanmaktadır.

Serviks kanserinde tedavi planını belirlemek amacıyla FIGO sınıflaması baz alınmasına rağmen, bu sınıflama pelvik ve paraaortik lenf nodlarının değerlendirilmesinde yetersiz kalan bir klinik evreleme yöntemidir. Günümüzde net olarak bilinmemektedir ki, FIGO evrelemesine ek olarak pelvik ve paraaortik lenf nodlarının varlığı ve boyutu önemli prognostik göstergelerdendir. Evre 1B serviks karsinomunda lenf nodu metastazının varlığı sürvinin %85-95 oranından %45-55 oranına düşmesine neden olur. Paraaortik lenf nodu veya uzak organ metastazının saptanması tedavi stratejisinin (radyoterapi alanının genişliği, kemoterapi rejimi gibi) belirlenmesinde oldukça önemli bir role sahiptir. Optimal bir tedavi için hastalığın evresinin tam ve doğru olarak saptanması gerekir. Paraaortik lenf nodlarının saptanmasında noninvaziv yöntemler rol oynamaktadır.

Nodal evrelemede en sık kullanılan BT ve MRG'nin duyarlılık değerleri beklenen seviyelerin çok altındadır (BT'de %34, MRI'de %38-89). Nodal evrelemede hem MR hemde BT görüntülemesinde en büyük sorun lenf nodlarının tespitinde zorlukların olması ve tespit edilen lenf nodlarının ise reaktif mi yoksa patolojik mi olduğunun tespitinin zor olmasıdır. Son zamanlarda yapılan difüzyon ağırlıklı MR çalışmalarında bu ayırım kısmen yapılabilmiş ancak sensitivitesi hala düşük olarak bulunmuştur.<sup>[33]</sup> Bu nedenle FDG-PET alternatif bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır. Kerr ve ark.nın<sup>[34]</sup> yaptığı retrospektif bir çalışmada çalışmaya alınan hastaların tümünde PET görüntüleme pozitif bu-

lunmuş ve serviks kanserli hastaların değerlendirilmesinde FDG-PET tetkikinin kullanılabileceği önerilmiştir

### Tümör Evreleme

Görüntüleme yöntemlerinin, servikal kanserlerin başlangıç tanısındaki rolü düşüktür. Tanı temelde, histoloji ve kolposkopik biyopsi ile konur. Primer tümör çapı ve lenf nodu tutulumu, önemli prognostik faktörlerdendir. Tanı esnasında nodal tutulumun olması hastalık nüksünü ve kanserden ölüm hızını belirleyen önemli bir prognostik faktördür.<sup>[35-37]</sup> Beş yıllık sağ kalım lenf nodu invazyonu olmayan vakalarda %74-75, mikroskopik nodal invazyonlu olgularda %43-58, makroskopik lenf nodu tutulumu olanlarda %39-50 oranında bildirilmiştir.<sup>[38]</sup> Paraaortik lenf nodu invazyonu sağ kalımı %30'lara düşürmektedir.<sup>[39]</sup> Tutulan lenf nodu sayısı da önemli prediktördür ve prognoz ile ters orantılıdır.<sup>[1]</sup> Diğer önemli prognostik faktör tümör hacmidir. Tümör boyutu arttıkça prognoz ve sağ kalım azalmaktadır. Bununla birlikte tümör boyutunun lenf nodu tutulumuyla direk bir ilişkisi yoktur.<sup>[31]</sup> İnvaziv servikal kanserlerin %35'inde nüks ve tedaviye dirençli hastalık gelişir, bu durumda 1 yıllık sağ kalım %10-15, 5 yıllık sağ kalım %5'in altındadır.

Lenf nodlarının durumunun tanımlanmasında lenfanjiografi, BT ve MR en iyi yöntemlerdir. Lenfanjiografi önceden geniş kullanımı olan bir yöntem olmakla birlikte teknik problem ve yüksek yalancı pozitiflik nedeni ile günümüzde tercih edilmemektedir.

Lenf nodu metastazı varlığı FIGO sınıflamasında yer almamasına rağmen tedavi planının belirlenmesi ve prognoz açısından öneme sahiptir. Servikal kanserlerin evlendirmesinde PET/BT'nin önemli bir faydası lenf nodu metastazını non-invaziv olarak tespit edebilmesidir. Patolojik lenf nodları için BT kriteri 1 cm'den büyük olması ve santral hipodansite içermesidir. Bu bulgu malignite açısından anlamlıdır. Yapılan çalışmalarda metastatik lenf nodunun BT ile tespit edilmesinde BT'nin duyarlılığı %44, özgüllüğü %93, doğruluğu %70-80 olarak bulunurken, PET/BT'nin nodal evrelemede BT'den daha üstün olduğu bulunmuştur (duyarlılık %89,

**Tablo 1**

Literatür verilerine göre, serviks kanserlerinde FDG-PET'in lenf nodu tespitinde başarısı

Vücut bölgesi	Sensitivite (%)	Spesivite (%)	PPV (%)	NPV (%)
Paraaortik lenf nodu	100	99	94	100
Pelvik lenf nodu	75	96	75	96

özgüllük %95, doğruluk %93).<sup>[40-42]</sup> FDG-PET, mikroskobik veya boyut olarak 5 mm'nin altındaki nodal lezyonları atlayabilmektedir.<sup>[43]</sup> Güncel literatür sonuçları, nodal değerlendirmede PET/BT'nin konvansiyonel görüntüleme tekniklerinden üstün olduğunu ve paraaortik lenf nodu metastazlarını pelvik lenf nodu metastazlarından daha iyi tespit ettiğini göstermiştir (Tablo 1).<sup>[44-46]</sup> PET/BT ile serviks kanserli %25 hastada tedavi stratejisinin değiştirildiği bildirilmiştir.<sup>[47]</sup> Pozitif bir PET ve kombine BT veya MR çalışması tedavide radyoterapi veya cerrahi kararı alınması için yeterli olacaktır.

### Tekrar Evreleme ve Nüks Tespiti

Servikal kanserlerde, nüks sıklıkla ilk 2 yıl içerisinde görülür.<sup>[29]</sup> Nüks lokal veya uzak metastaz şeklinde olabildiği gibi her ikisi birlikte de gelişebilir (Şekil 4).

Servikal kanserlerin tekrar evrelendirilmesi ve nüks tespitinde FDG-PET'in yeri sınırlıdır. Ancak BT ve/veya MRG, cerrahi ve radyoterapi sonrası ortaya çıkan fibrozisi nüks dokudan ayırt edemezken FDG-PET ile nüks gösterilebilmektedir. Diğer bir kullanım alanı nispeten iyi prognozlu ve salvaj tedavi olanağı olan hastalarda nüks odağının doğru belirlenmesi, salvaj tedavisi ve kemoterapi arasında tedavi protokolüne karar verilmesinde yardımcı olmasıdır. Ayrıca PET uzak metastazların gösterilmesinde BT ve MR'dan daha duyarlıdır (%89 ve %39), ancak lokal lezyon tespitinde yöntemler arası fark yoktur.<sup>[43]</sup> Serum CEA antijeni yüksek olan asemptomatik hastalarda PET nüks saptanmasında yararlı olabilmektedir (sensitivite %95, doğruluk %94).<sup>[48]</sup>

### Tedaviye Yanıt ve Prognoz Değerlendirmesi

Serviks kanseri tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde PET/BT'nin etkinliğine ilişkin veriler kısıtlıdır. Morfolojik değişiklikler metabolik deği-

şikliklerin gerisinde olduğundan ve fibröz doku ile nüks/rezidü tümörü ayırmak zor olduğu için anatomik görüntüleme tek başına yeterli olamamaktadır. Primer tümörde ve metastatik odakta sebat eden veya radyoterapi tedavisi sonrası yeni odakta izlenen FDG tutulumu kötü prognoz göstergesidir.<sup>[49]</sup> Tedavi sonrası PET/BT'de metabolik aktif tümör yoksa 5 yıllık progresyonsuz yaşam %92, parsiyel cevap varsa bu oran %46'ya düşmektedir.<sup>[50]</sup>

### Uterus Kanserlerinde FDG-PET ve PET/BT

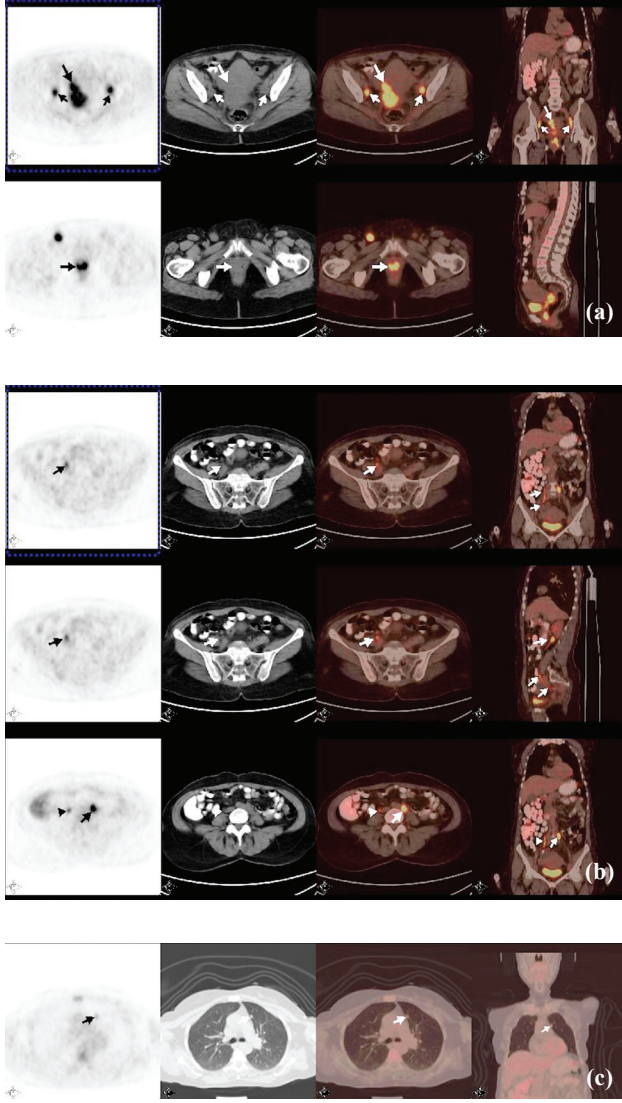
Endometrium kanseri uterusun en sık görülen kanseridir ve genellikle iyi prognoza sahiptir. Endometrium kanseri yaşamın ileri dönemlerinde görülür (%75'i postmenopozal dönemde). Histolojik tipin %90'nını endometroid hücrelerin hakim olduğu adenokarsinom oluşturur. Clear cell ve papiller seröz tip diğer histolojik tipleri oluşturur ve kötü prognoza sahiptirler.<sup>[34]</sup> Sarkom, uterus lenfoması ve metastazlar daha az sıklıkla görülen uterus kanserleridir.

Endometrium kanserlerinin %75'i endometriumda sınırlı kalır ve cerrahi yaklaşıma servikal kanserlerden daha uygundur. Prognoz, myometrial invazyon ve histolojik grade'ye göre yapılan FIGO sınıflamasına bağlıdır. Endometriyum kanserinin tedavisi cerrahidir. Cerrahi açısından yüksek riskli hastalarda hormonal tedavi uygulanır. İleri evrede radikal cerrahi ciddi komplikasyonlara yol açar ve bu grup hastalarda nüks gelişme riski yüksektir. Görüntüleme teknikleri, yetersiz tedavi sonucu ortaya çıkan nüks ile yoğun tedavinin sebep olduğu morbidite ve mortalite arasındaki dengeyi oluşturmada önemli role sahiptir.<sup>[51]</sup>

### PET-BT'nin Tanıdaki Rolü

Endometriyum kanserinin major semptomu kanamadır ve biyopsi ile tanı konur. Tanı için PET





**Şekil 4.** Serviks karsinom tanısı ile kemoradyoterapi uygulanan 53 yaşındaki hastanın takiplerinde nüks lezyon saptanması üzerine yeniden evreleme amacıyla yapılan FDG PET/BT görüntüleri. Üst sırada (a) yoğun FDG tutan lokal nüks lezyon ve bilateral internal iliak ve sağ inguinal alanlarda yerleşimli yoğun FDG tutan metastatik LAP'lar izlenmektedir. İkinci sırada (b) sağ common iliak ve bifürkasyon düzeyinde sol paraaortik ve retrokaval yerleşimli artmış FDG tutulumu gösteren LAP'lar görülmektedir. Üçüncü sırada (c) ise sol akciğer üst lop anterior segmentte hafifçe artmış FDG tutumu gösteren metastatik nodüler lezyon mevcuttur.

görüntüleme gereksizdir. Asemptomatik hastalarda endoservikal USG ile tanı kolaylıkla konur. Anormal USG bulguları sonucunda biyopsi yapılmalıdır.

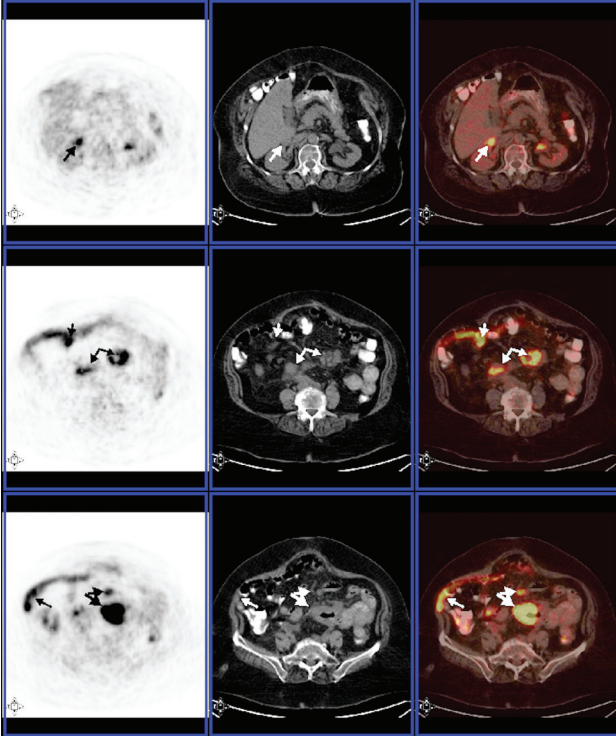
## Tümör Evreleme

Endometrium kanseri genellikle uterus korpusunun üst kısmında gelişir ve direkt invazyon yolu ile yayılım gösterir. İlk önce endometrial kaviteye sonrada myometriyuma yayılır. Serviks kanserinden farklı olarak endometriyumun lenfatik drenajı, farklı yayılım yollarına sahip olması nedeniyle değişkenlik gösterir. Endometrium kanserleri sıklıkla inguinal, iliak ve yüksek paraaortik lenfatik zincirlere yayılım gösterir. Hemotojen yayılım ise sıklıkla akciğer, karaciğer, beyin ve kemiklerde görülür.<sup>[34]</sup>

Başlangıç tedavide histerektomi ilk tercihtir. Uterus dışı tümör uzanımı ve lenf nodu invazyonu cerrahi girişim sırasında belirlenir.

Evre I-II uterus kanserinde görüntüleme tekniklerinin kullanımı kısıtlıdır. Evre IA ve IB tümörlerde MR ve BT'de tümör henüz görülmediği için imajlarda görüntülenemeyebilir. Ancak T2 ağırlıklı MR görüntülerinde junctional zon uzanımı görülebilir. Evre IIA ve IIB de tümörün parametrial invazyonu özellikle T2 ağırlıklı ve kontrastlı T1 ağırlıklı MR imajlarında değerlendirilebilir.<sup>[52]</sup> BT de korpus tümörü diffüz veya fokal anormal kalınlaşma şeklinde görülür. Kontrast ile normal myometriyum ayırt edilebilir. Servikte düzensiz kalınlaşma varsa servikal invazyondan şüphe edilir. PET görüntülerinde BT'ye katkı olarak artmış FDG tutulumunun gözlenmesi malignite açısından destekleyici olabilir.

Evre III-IV uterus kanserlerinde literatürde FDG-PET'in kullanımı ile ilgili yayınlanmış çalışma sayısı azdır. Bu grup hastaların çoğunluğunda evreleme ve tedavi için histerektomi uygulanmakta bu sebeple görüntüleme tekniklerine ihtiyaç kalmamaktadır. Buna karşın PET/BT ile konvansiyonel görüntüleme yöntemleri kıyaslandığında, PET/BT patolojik lenf nodu tespitinde ve tüm vücut görüntü imkanı sağlaması nedeniyle uzak metastaz odaklarını görüntülemeye daha avantajlıdır. Grisar ve ark.nın<sup>[46]</sup> yaptıkları bir çalışmada BT, MR ve USG gibi standart görüntüleme yöntemleri patolojik lenf nodu tespitinde %72 başarı gösterebilirken PET patolojik lenf nodlarının tümünü gösterebilmiştir.



**Şekil 5.** Opere uterus yerleşimli endometroid adenokarsinom tanılı, 3 seans brakiterapi gören, böbrek yetmezliği nedeniyle kontrast BT çekilemeyen hastaya yapılan FDG-PET/BT tetkikinde peritoneal ve serozal yüzeylerde çoklu artmış FDG tutulumu ile karakterize metastatik lezyonlar gözlenmektedir.

### Yeniden Evreleme

Tedavi yetersizliği genellikle ilk 3 yılda, %53 oranında lokal nüks şeklinde görülür. Vajinal kafa uzanım yaygındır ve klinik muayene ile kolaylıkla tespit edilir. Ca-125 seviyesinde yükselme nüks açısından anlamlıdır. BT ve MR gibi anatomik görüntüleme yöntemleri, cerrahi veya radyoterapinin neden olduğu fibrotik dokuyu nüks veya rezidü dokudan ayırmakta yetersiz kalabilmektedir. Zaman zaman tümör nüksü başlangıçtaki yayılım paternine uymayabilir. Nüks genellikle uzak metastaz veya atipik lokalizasyonlarda görülebilir (Şekil 5). Bu nedenle tüm vücut görüntüleme imkanının olmasından ve nüks veya metastatik endometrium kanserinin FDG affinitesinin yüksek olmasından dolayı FDG-PET/BT yeniden evrelemede güvenle kullanılabilir. Özellikle fibrotik doku tümör ayırımında diğer görüntüleme tekniklerine göre daha üstündür. PET'in düşük uzaysal rezolüsyonu BT

görüntüleri ile kompanse edilebilmektedir. Ayrıca PET/BT biyopsi yerinin belirlenmesinde ve radyoterapi planlanmasında da önemli katkı sağlar. Bazen PET/BT taramalarında insidental olarak 2. tümör odağı da tespit edilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda duyarlılık %100, özgüllük %94, doğruluk %92, PPD %100, NPD %97 bulunmuş buna ek olarak PET/BT'nin tedavi planını %22 oranında değiştirdiği tespit edilmiştir.<sup>[49]</sup>

### Tedavi Cevabının Belirlenmesi

Bu konuyla ilgili literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Temel prensip ve uygulama servikal kanserindeki gibidir. Fonksiyonel değişikliklerin yanı sıra morfolojik değişiklikler birlikte değerlendirilmelidir.

### FDG Dışı PET Radyofarmasötikleri

18F-FDG, jinekolojik kanserlerin değerlendirilmesinde kullanılan tek PET bileşiği değildir. Ancak diğer bileşiklerle ilgili literatürde yeterli yazı bulunmamaktadır. Tsujikawa ve ark.nın<sup>[53]</sup> jinekolojik kanserli 21 hastada 11C-kolin PET ile FDG-PET'i karşılaştırarak yaptıkları çalışmada, 11C-kolin PET ile daha fazla lezyonun tespit edilebildiğini göstermişlerdir. Benign ve malign tümürlü 38 hastalık diğer bir çalışmada FDG ile 16-[18F]fluoro-17-estradiol (FES) karşılaştırılmış olup benign lezyonlarda FES uptake'inin daha yüksek olduğu, buna karşın malign lezyonlarda FDG tutulumunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bölgesel hipertermi altında H2150-PET ile yapılan diğer bir çalışmada ise tümör oksijenasyonu ve perfüzyonu değerlendirilmiştir. Çalışmada hipertermi öncesi ve 1 saat sonrası PET tetkiki yapılmış ve kantitatif olarak perfüzyon ve oksijenasyon değerlendirilmiştir. Buna göre pelvik tümörlerdeki perfüzyon ve oksijenasyonun hipertermi ile birlikte artış gösterdiği belirtilmiştir.<sup>[54]</sup>

### Yeni Ufuklar

Kanserde oluşan biyokimyasal değişikliklere yönelik yeni radyofarmasötiklerin geliştirilmesi konusunda yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Yakın gelecekte yeni radyofarmasötiklerin devreye girmesi ile birlikte onkolojik amaçlı PET görüntülemenin klinik rolü ve etkinliği daha da artması kaçınılmaz gözükmemektedir.

Son bir yıl içerisinde PET görüntüleme MR entegrasyonunun sağlanması ve tüm vücut görüntüleme yapabilen entegre PET/MR tarayıcıların geliştirilmesi ile onkolojik görüntüleme yeni bir sayfa açılmıştır.<sup>[55]</sup> Jinekolojik tümörlerde olduğu gibi yumuşak doku kontrastının önemli olduğu malignitelere PET/MR'ın katkısının konvansiyonel PET ve PET/BT görüntülemeye göre daha fazla olacağı beklenmektedir. Henüz dünyada sayılı merkezlerde kurulmuş olan PET/MR cihazlarından toplanan verilerin yayınlanmasıyla bu konudaki ufkumuz yakın gelecekte açılacaktır.

Sonuç olarak, yukarıdaki bilgiler doğrultusunda jinekolojik malignitelere PET/BT kullanımı yalnızca PET kullanımından daha üstün olduğu söylenebilmektedir. Ayrıca metabolik-anatomik bilgilerin eş zamanlı kullanımı diğer görüntüleme yöntemlerini destekleme yönünde umut vaat etmektedir.

Yakın gelecekte çoklu konvansiyonel görüntülemenin yerine, PET/BT'nin zaman, maliyet ve hasta gerginliğinin düşüklüğü avantajları nedeniyle tercih edilebileceği düşünülmektedir. PET/BT'in jinekolojik kanserlerin evrelemede rolü henüz yaygınlaşmamış olmasına rağmen, belki de yakın zamanda TVUS'de belirlenemeyen adneksiyel kitlelerin benign-malign ayrımında kullanılacaktır. Ayrıca PET/BT kemo ve radyoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde faydalı olabilir ve prognostik bilgi verebilir. Bu konuda daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte, PET/BT özellikle over kanserlerinde tedavi için kılavuz olacaktır. Öte yandan, PET/BT'nin relaps tespitinde konvansiyel görüntülemelerin üzerinde bilgiye sahip olması nedeniyle, relapslarda ve yüksek CA-125 seviyeli over kanserinde karar mekanizması olması gerektiği görüşü kabul görmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Maffione AM, Piva M, Tsamita CS, Nanni C, Castellucci P, Ambrosini V, et al. Positron-emission tomography in gynaecologic malignancies. Arch Gynecol Obstet 2009;280(4):521-8.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol 2007;18(3):581-92.
3. Haie-Meder C, Morice P, Castiglione M; ESMO Guide-

- lines Working Group. Cervical cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:27-8.
4. Aebi S, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group. Newly and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:21-3.
5. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, Howe HL, Ward E, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. J Natl Cancer Inst 2005;97(19):1407-27.
6. Cannistra SA. Cancer of the ovary. N Engl J Med 2004;351(24):2519-29.
7. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. Hum Reprod 1989;4(1):1-12.
8. Outwater EK, Dunton CJ. Imaging of the ovary and adnexa: clinical issues and applications of MR imaging. Radiology 1995;194(1):1-18.
9. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, Ghi T, Farsad M, Nanni C, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. Nucl Med Commun 2007;28(8):589-95.
10. Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, Kim JW, Kim JH, Kim S, et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. Gynecologic Oncology 2010, 116(3):389-394.
11. Risum S, Høgdall C, Loft A, Berthelsen AK, Høgdall E, Nedergaard L, et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer--a prospective study. Gynecol Oncol 2007;105(1):145-9.
12. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y, Fukasawa I, Inaba N, 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):1912-20.
13. American joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer; 2010. p. 419-28.
14. Yoshida Y, Kurokawa T, Kawahara K, Tsuchida T, Okazawa H, Fujibayashi Y, et al. Incremental benefits of FDG positron emission tomography over CT alone for the preoperative staging of ovarian cancer. AJR Am J Roentgenol 2004;182(1):227-33.
15. Lerman H, Metser U, Grisaru D, Fishman A, Lievshitz G, Even-Sapir E. Normal and abnormal 18F-FDG endometrial and ovarian uptake in pre- and postmenopausal patients: assessment by PET/CT. J Nucl Med 2004;45(2):266-71.

16. Forstner R, Hricak H, Occhipinti KA, Powell CB, Frankel SD, Stern JL. Ovarian cancer: staging with CT and MR imaging. *Radiology* 1995;197(3):619-26.
17. Kyriazi S, Collins DJ, Morgan VA, Giles SL, deSouza NM. Diffusion-weighted imaging of peritoneal disease for noninvasive staging of advanced ovarian cancer. *Radiographics* 2010;30(5):1269-85.
18. Schoder W, Zimmy M, Rudlowski C, et al. The role of FDG-PET in diagnosis of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:117-22.
19. Nanni C, Rubello D, Farsad M, De Iaco P, Sansovini M, Erba P, et al. (18)F-FDG PET/CT in the evaluation of recurrent ovarian cancer: a prospective study on forty-one patients. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(7):792-7.
20. Bristow RE, Giuntoli RL 2nd, Pannu HK, Schulick RD, Fishman EK, Wahl RL. Combined PET/CT for detecting recurrent ovarian cancer limited to retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2005;99(2):294-300.
21. Bristow RE, del Carmen MG, Pannu HK, Cohade C, Zahurak ML, Fishman EK, et al. Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. *Gynecol Oncol* 2003;90(3):519-28.
22. Mangili G, Picchio M, Sironi S, Viganò R, Rabaiotti E, Bornaghi D, et al. Integrated PET/CT as a first-line re-staging modality in patients with suspected recurrence of ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(5):658-66.
23. Sironi S, Messa C, Mangili G, Zangheri B, Aletti G, Garavaglia E, et al. Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer: correlation with histologic findings. *Radiology* 2004;233(2):433-40.
24. Menzel C, Döbert N, Hamscho N, Zaplatnikov K, Vasvatekis S, Matic V, et al. The influence of CA 125 and CEA levels on the results of (18)F-deoxyglucose positron emission tomography in suspected recurrence of epithelial ovarian cancer. *Strahlenther Onkol* 2004;180(8):497-501.
25. Funicelli L, Travaini LL, Landoni F, Trifirò G, Bonello L, Bellomi M. Peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: the role of CT and [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT. *Abdom Imaging* 2010;35(6):701-7.
26. Turlakow A, Yeung HW, Salmon AS, Macapinlac HA, Larson SM. Peritoneal carcinomatosis: role of (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2003;44(9):1407-12.
27. Musto A, Rampin L, Nanni C, Marzola MC, Fanti S, Rubello D. Present and future of PET and PET/CT in gynaecologic malignancies. *Eur J Radiol* 2011;78(1):12-20.
28. Picchio M, Sironi S, Messa C, Mangili G, Landoni C, Gianolli L, et al. Advanced ovarian carcinoma: usefulness of [(18)F]FDG-PET in combination with CT for lesion detection after primary treatment. *Q J Nucl Med* 2003;47(2):77-84.
29. Avril N, Sassen S, Schmalfeldt B, Naehrig J, Rutke S, Weber WA, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7445-53.
30. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Kanenishi K, Ohno M, Hata T, Kushida Y, et al. Monitoring the neoadjuvant therapy response in gynecological cancer patients using FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(2):287-95.
31. Giesinger KR, Stanley MW, Raab SS, Silverman JF, Abati A. *Modern Cytopathology*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003.
32. Wright T, Ferenczy A, Kurman RJ. In: Kurman RJ, editor. *Carcinoma and other of the cervix Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 5th ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 346.
33. Low RN, Gurney J. Diffusion-weighted MRI (DWI) in the oncology patient: value of breathhold DWI compared to unenhanced and gadolinium-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2007;25(4):848-58.
34. Kerr IG, Manji MF, Powe J, Bakheet S, Al Suhaibani H, Subhi J. Positron emission tomography for the evaluation of metastases in patients with carcinoma of the cervix: a retrospective review. *Gynecol Oncol* 2001;81(3):477-80.
35. Boles SM, Hricak H, Rubin P. Carcinoma of the cervix and endometrium. In: Bragg D, Rubin P, Hricak H, editors. *Oncologic Imaging*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 523-48.
36. Narayan K, McKenzie AF, Hicks RJ, Fisher R, Bernshaw D, Bau S. Relation between FIGO stage, primary tumor volume, and presence of lymph node metastases in cervical cancer patients referred for radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(5):657-63.
37. Grigsby PW, Singh AK, Siegel BA, Dehdashti F, Rader J, Zoberi I. Lymph node control in cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(3):706-12.
38. Goff BA, Muntz HG, Paley PJ, Tamimi HK, Koh WJ, Greer BE. Impact of surgical staging in women with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1999;74(3):436-42.
39. Singh AK, Grigsby PW, Dehdashti F, Herzog TJ, Siegel BA. FDG-PET lymph node staging and survival of patients with FIGO stage IIIb cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(2):489-93.
40. Walsh JW. Computed tomography of gynecologic neoplasms. *Radiol Clin North Am* 1992;30(4):817-30.
41. Yeh LS, Hung YC, Shen YY, Kao CH, Lin CC, Lee CC. Detecting para-aortic lymph nodal metastasis by posi-

- tron emission tomography of 18F-fluorodeoxyglucose in advanced cervical cancer with negative magnetic resonance imaging findings. *Oncol Rep* 2002;9(6):1289-92.
42. Sun SS, Chen TC, Yen RF, Shen YY, Changlai SP, Kao A. Value of whole body 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of recurrent cervical cancer. *Anticancer Res* 2001;21(4B):2957-61.
  43. Yen TC, Ng KK, Ma SY, Chou HH, Tsai CS, Hsueh S, et al. Value of dual-phase 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in cervical cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(19):3651-8.
  44. Loft A, Berthelsen AK, Roed H, Ottosen C, Lundvall L, Knudsen J, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;106(1):29-34.
  45. Sironi S, Buda A, Picchio M, Perego P, Moreni R, Pellegrino A, et al. Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/CT. *Radiology* 2006;238(1):272-9.
  46. Grisaru D, Almog B, Levine C, Metser U, Fishman A, Lerman H, et al. The diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in patients with gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2004;94(3):680-4.
  47. Yildirim Y, Sehirali S, Avci ME, Yilmaz C, Ertopcu K, Tinar S, et al. Integrated PET/CT for the evaluation of para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer patients with negative conventional CT findings. *Gynecol Oncol* 2008;108(1):154-9.
  48. Chang TC, Law KS, Hong JH, Lai CH, Ng KK, Hsueh S, et al. Positron emission tomography for unexplained elevation of serum squamous cell carcinoma antigen levels during follow-up for patients with cervical malignancies: a phase II study. *Cancer* 2004;101(1):164-71.
  49. Belhocine T, Thille A, Fridman V, Albert A, Seidel L, Nickers P, et al. Contribution of whole-body 18FDG PET imaging in the management of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002;87(1):90-7.
  50. Chung HH, Jo H, Kang WJ, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Clinical impact of integrated PET/CT on the management of suspected cervical cancer recurrence. *Gynecol Oncol* 2007;104(3):529-34.
  51. Yau YY. Clinical PET-CT in radiology integrated imaging in oncology. Chapter 26. PET-CT of cervical and uterine cancer. Springer; 2011. p. 339-57
  52. Lee EJ, Byun JY, Kim BS, Koong SE, Shinn KS. Staging of early endometrial carcinoma: assessment with T2-weighted and gadolinium-enhanced T1-weighted MR imaging. *Radiographics* 1999;19(4):937-47.
  53. Tsujikawa T, Yoshida Y, Mori T, Kurokawa T, Fujibayashi Y, Kotsuji F, et al. Uterine tumors: pathophysiologic imaging with 16alpha-[18F]fluoro-17beta-estradiol and 18F fluorodeoxyglucose PET--initial experience. *Radiology* 2008;248(2):599-605.
  54. Lüdemann L, Sreenivasa G, Amthauer H, Michel R, Gellermann J, Wust P. Use of H(2) (15)O-PET for investigating perfusion changes in pelvic tumors due to regional hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2009;25(4):299-308.
  55. Sauter AW, Wehrl HF, Kolb A, Judenhofer MS, Pichler BJ. Combined PET/MRI: one step further in multimodality imaging. *Trends Mol Med* 2010;16(11):508-15.