



# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

*Nuclear Medicine Seminars*

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ  
Turkish Society of Nuclear Medicine

November 2022 Cilt: 8 Sayı: 3 [www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)

# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

## Nuclear Medicine Seminars



### İmtiyaz Sahibi / Association Owner

Tevfik Fikret Çermik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Editör / Editor

Tamer Özülker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Yardımcı Editör / Associate Editor

Özlem Özmen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

### Danışma Kurulu/Advisory Board

Gülin Uçmak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Abdurahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Murat Fani Bozkurt

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

M. Özdeş Emer

Güven Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Elif Özdemir

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ankara Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği

Elgin Özkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin resmi yayın organıdır.  
The Nuclear Medicine Seminars is an official journal of the Turkish Nuclear Medicine Society.



#### Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25 Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27 E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

Yayıncı Sertifika No: 14521

Yayın Tarihi/Publication Date: Aralık 2022/December 2022

E-ISSN: 2149-6447

Dört ayda bir yayımlanan süreli yayındır.

The international scientific journal is published every four months.

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ  
Turkish Society of Nuclear Medicine



# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

## Nuclear Medicine Seminars

### Amaç Kapsam

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin sürekli tıp eğitimi faaliyetleri kapsamında elektronik-dergi olarak yayınlanan, bilimsel içerikli resmi yayın organıdır. Derginin yayın dili Türkçedir. Mart, Temmuz, Kasım aylarında yılda 3 sayı olacak şekilde yayınlanmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri dergisinin yayın hedefi uluslararası medikal yayıncılık standartları ve etik ilkelere uygun olarak nükleer tıp alanında görev yapan hekimlere, fizikçilere, radyofarmasistlere ve diğer sağlık profesyonellerine yönelik hakemli eğitim materyallerinin oluşturulmasıdır. Kanıt dayalı tıp literatürüne yansımış güncel bilgileri içeren Derleme, İlginç Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi eğitim amaçlı yazılar ve görsel materyaller derginin içeriğini oluşturmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, **CINAHL Complete, EBSCO, Embase, Gale, ProQuest, DOAJ, Index Copernicus, ARDI, GOALI, Hinari, OARE, J-Gate, IdealOnline**, ve **Türk Medline** tarafından indekslenmektedir.

Derginin yayın politikası Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi kapsamında Türkiye Nükleer Tıp Derneği Yönetim Kurulu tarafından atanan bir Editör ve bir Editör yardımcısından oluşan Editörler Kurulu tarafından uluslararası tıbbi yayıncılık standartları ve etik prensiplere bağlı kalınarak belirlenir ve denetlenir. Editörler Kurulu her sayı için Nükleer Tıp çalışmaları konularından bir veya iki ana başlık belirler ve içerik planlaması ve koordinasyonu için bir konuk Editör atanır. Editörler Kurulu, konuk Editör ile birlikte alt başlıkları ve yazarları planlarlar. Yazıların basım öncesi denetimi ve içerik düzenlemeleri konuk Editör ve Editörler Kurulu tarafından yapılır. Konuk Editörlerin görev ve sorumlulukları ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)) internet adresinde yayınlanan Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi ile belirlenmiştir. Çalışma gruplarının başkan ve çekirdek üyeleri Dergi Danışmanlar Kurulu'nu oluşturmaktadır. Uygulama kılavuzları için konuk Editör atanmaz.

Reklam vermek isteyen kuruluşlar Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne başvurmalıdır.

#### Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative(BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

#### Baskı İzinleri

CC BY-NC-ND lisansı altında yayınlanan materyalin ticari amaçlı kullanım (satış vb.) için telif hakkı sahibi ve yazar haklarının korunması için izin gereklidir. Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.

#### Telif Hakkı

Yazar (lar) makalesinin telif hakkını, makalenin yayına kabul edilip edilmediği durumlarda geçerli olacak şekilde Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'ne devreder. Telif hakkı, herhangi bir çoğaltma biçiminde (baskı, elektronik ortam veya başka herhangi bir şekilde) makalenin çoğaltılması ve dağıtılması için münhasır ve sınırsız hakları kapsar; ayrıca tüm diller ve ülkeler için çeviri haklarını da kapsar. ABD yazarları için telif hakkı devredilebilecek ölçüde devredilmiştir.

Yayın kararını aldıktan ve kabul ettikten sonra, başvurulara "Telif Hakkı Devir Bildirimi" eşlik etmelidir. Form, derginin makale gönderme ve değerlendirme sitesinden indirilebilir. Telif hakkı devir formu katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından imzalanmalı ve ıslak imzalı belgenin taranmış bir sürümü sunulmalıdır.



# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

## *Nuclear Medicine Seminars*



### About

The Nuclear Medicine Seminars is a legal scientific publication, which is published as an electronic journal in context of continuing medical education activities of the Turkish Nuclear Medicine Society. The official language is Turkish, and it is being published three times a year, in March, July, November.

The aim for publishing the Nuclear Medicine Seminars is providing peer-reviewed educational materials in conjunction with the international medical publishing standards and ethical issues, to physicians, physicists, radiopharmacists, and other health professionals working in the field of nuclear medicine. The contents of the journal are educational and visual materials, such as Reviews that incorporates the updated information based on evidence-based medicine, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines.

The Nuclear Medicine Seminars is indexed in **CINAHL Complete, EBSCO, Embase, Gale, DOAJ, ARDI, GOALI, Hinari, OARE, ProQuest, Index Copernicus, J-Gate, IdealOnline, and Türk Medline.**

The publication policy of the journal is determined and audited by the Editorial Board that appointed by the Board of Directors of Turkish Nuclear Medicine Society, and which includes an Editor and an Assistant Editor, according to Nuclear Medicine Seminars directives and international medical publishing standards and ethical principles. The Editorial Board determines one to two main headings from the working area of Nuclear Medicine for each issue, and appoints a guest Editor for content planning and coordination. The Editorial Board plans the sub-headings and the authors, together with the guest Editor. The reviews and content revisions are conducted by the guest Editor and the Editorial Board prior to publication. The missions and the responsibilities of the guest Editors were determined by the directives of Nuclear Medicine Seminars that issued in ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)) internet address. The Advisory Board of the journal includes the president and the core members of study groups. A guest Editor is not appointed for the application Guidelines.

The institutions willing to advertise should make an application to the Turkish Nuclear Medicine Society.

#### Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on the rules of the Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>. By "open access" to peer-reviewed research literature, we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

#### Copyright

The author(s) transfer(s) the copyright to his/their article to The Nuclear Medicine Seminars effective if and when the article is accepted for publication. The copyright covers the exclusive and unlimited rights to reproduce and distribute the article in any form of reproduction (printing, electronic media or any other form); it also covers translation rights for all languages and countries. For U.S. authors the copyright is transferred to the extent transferable.

After receiving and accept decision for publication, submissions must be accompanied by the "Copyright Transfer Statement". The form is available for download on the journal's manuscript submission and evaluation site. The copyright transfer form should be signed by all contributing authors and a scanned version of the wet signed document should be submitted.





# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

## Nuclear Medicine Seminars

Yazarlara Bilgi

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisinde sadece Editörler Kurulu ve Konuk Editör tarafından belirlenen ve davet edilen yazılar yayınlanır. Bu sistem dışında dergiyeye gönderilen yazılar değerlendirilmeye alınmaz.

### YAZILARIN FORMATI

"Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" kurallarına göre düzenlenmelidir. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yazarlık, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu) uygun biçimde doldurarak Dergi Editörüne göndermelidir. Bu formlara dergi web adresinden ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiyeye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Yazarlar Derleme, İlginç Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi yazıları derginin online yazı kabul sistemi üzerinden gönderirler ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)). Yazılarının telif hakkını Nükleer Tıp Seminerleri'ne bıraktıklarını bildiren onay formunu doldurmaları gereklidir. Ayrıca yayında adı olan tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır.

Editörler Kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçime düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör, editör yardımcısı konuk editörün incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır. Makaleler yayınlanmadan önce intihal programı olan iThenticate ile taranmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri'nin isim hakkı ve yayınlanan içeriklerin telif hakları yazarların yazılı izinleriyle Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne, yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara aittir. Yazılar, tablolar, görseller ve diğer tüm içeriklerin kullanımı ve tıpkı basmaları için Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne müracaat edilmelidir.

### YAZIM KURALLARI

#### Kısaltmalar

Makalelerde kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Örneğin, ilk geçtiği yerde, Pozitron Emisyon Tomografi (PET); biçiminde verilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Ölçüm birimleri metrik sisteme uygun olarak verilmeli; örneğin, "mg" olarak yazılmalıdır. Nokta kullanılmamalı; ek alırsa (!) ile ayrılmalıdır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Système International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

#### YAZIM DİLİ

Derginin yayın dili Türkçe olup, Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya [www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr) adresi esas alınmalıdır. Makalelerin ve özetlerin, dergiyeye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kuralları yönünden profesyonelce gözden geçirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları düzeltilmektedir. Makalelerin yazım vedil bilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

### DERGİYE GÖNDERİLECEK MAKALE TÜRLERİ VE ÖZELLİKLERİ

\* Her makale için 3-4 kelimelik kısa başlık eklenmelidir.

\* Yazarların isimleri, kurumları, akademik ünvanları ve ORCID ID numaraları verilmelidir.

\* Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dahil), faks numarası ve e-posta adresi verilmelidir.

\* Metin, Times Roman yazı tipinde 12 puntluk yazı tipi kullanılarak her iki tarafta 2,5 cm kenar boşlukları olacak şekilde satırlar arasında çift boşluk bırakılarak yazılmalıdır.

Nükleer Tıp Seminerleri (International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE) hazırlanan ve yeniden düzenlenmiş 5. Baskısı 1997 yılında (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997;336:309-315); kısaca; "Vancouver stili" diye anılan kurallara göre düzenlenmiş yazıları yayınlar.

Aksi belirtilmedikçe gönderilen yazılarla ilgili tüm yazışmalar birinci isim yazarla yapılacaktır.

#### Derleme

Derlemeler en fazla üç yazar tarafından yazılmış olmalıdır. Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler içermelidir. Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı ve 400 kelime ile sınırlı olmalıdır. Şu alt başlıklar bulunacak şekilde bulunmalıdır;

Tam metin dosyası en fazla 4000 kelime olmalı, kaynak sayısı ise 70 adedi geçmemelidir.

Giriş: Derlemenin anahtarlarını içermeli ve konuyla ilgili daha önceki çalışmalardan bahsedilmelidir.

Derleme metni: Metin başlıklar ve konularla ilgili paragraflar içerir. Her bir başlık en az bir hükme ulaşmalıdır.

Sonuç: Derlemenin konusuyla ilgili çıkarımları içeren kısa bir paragraf hazırlanmalıdır. Uygunsuz, sonraki araştırmalarla ilgili önerilerde bulunulur.

#### İlginç Olgular

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme tedavîye etki açısından özellik ve bilimsel önem taşıyan, bir ya da birden çok olgunun özelliklerini sunan ve tartışan yazılardır.

Olgu sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/Şekil/Resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Olgu sunumlarının ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 1000 kelimeyi kaynak sayısı 10'ı geçmemelidir.

### Atlas

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme ve tedavîye etki açısından özellik ve önem taşıyan belirli bir konuya, lezyona veya antiteye odaklanmış güncel ve bilimsel önem taşıyan yazılardır.

Atlas sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumları ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/Şekil/Resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Atlasların Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Atlasların ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 2000 kelimeyi kaynak sayısı 20'ı geçmemelidir.

### Uygulama Kılavuzu

Türkiye Nükleer Tıp Derneği çalışma grupları tarafından Nükleer Tıp görüntüleme ve tedavileri konusunda hekimlere ve sağlıkçılara yol göstermek, metodolojiyi tanımlamak, bu uygulamaların doğru ve standart bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlamak amacıyla hazırlanır.

Çalışma grubunun her üyesi kılavuzun yazarlarından biridir. Çalışma grubunun başkanı tarafından kılavuz metninin oluşturulmasında görev verilen üyelerini başa yazılır, diğer üyeler yazar listesinde alfabetik sıra ile yer alırlar.

Kılavuzlar "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbeke D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7" de tanımlanan formata göre hazırlanır. Türkçe ve İngilizce W, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime) tanımlanmalıdır. Ana metin; giriş, amaç, tanımlar, endikasyonlar, hasta hazırlığı, radyofarmasötik, uygulama, radyasyon güvenliği, kaynaklar, Tablo/Şekil/Resim bölümlerini içerir.

### Kaynaklar

Kaynaklar ana metindeki geçiş sırasına göre numaraları ve metinde, tablolarda, tablo ya da şekil dipnotlarında parantez içinde gösterilir. Her kaynak, tüm yazar adları eklenerek sıralanabilir. Kaynak sayfa numaraları açık olarak yazılmalıdır. Kaynakların yazımında, aşağıdaki örnekler dikkate alınır. Burada örneği verilmemiş kaynakların yazım kuralları için "Ortak kurallar" a başvurulur. Dergi adları Index Medicus'taki biçime göre kısaltılır; burada bulunmayan bir dergi ise, kısaltılmadan yazılır. Dergi listesi A.B.D. Ulusal Tıp Kütüphanesi (USA-NLM; National Library of Medicine) web sitesinden (<http://www.nlm.nih.gov>) elde edilebilir.

Kaynakların ağırlıklı olarak son yıllarda yayımlanmış olanlardan seçilmesi önerilir.

Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.

Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması 2011;4:25-27.

Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Kitabın adı. Kaçıncı baskı olduğu. Editörler

Editör A, Editör B, Editör C. Yayınlanma yeri: Yayınevi; 2011. sayfa. 25-27.

Kaynak yazımı için örnekler:

### Dergi Yazıları:

Dergi: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Yazar kurum ise: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Ek sayı: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

### Kitaplar

Kitap yazar(lar) kişi ise: Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Kitap yazarı kurum ise: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Kitap bölümü: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editörler. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Çeviri kitap: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Koroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

### Şekil, Tablo ve Grafikler

\* Tüm figürleri (grafikler, çizelgeler, fotoğraflar ve çizimler) metindeki alıntı sırasına göre numaralandırın. Gönderim sırasında aşağıdaki dosya biçimleri kabul edilebilir: AI, EMF, EPS, JPG, PDF, PPT, PSD, TIF. Şekiller metin dosyasının sonuna yerleştirilebilir veya gönderilmek üzere ayrı dosyalar olarak yüklenilebilir. Tüm görüntüler aşağıdaki görüntü çözünürlüklerinde, hedeflenen boyutta veya üstünde olmalıdır ZORUNLU: Line Art 800 dpi, Kombinasyon (Line Art + Yarım Ton) 600 dpi, Yarım Ton 300 dpi. Görüntü dosyaları da gerçek görüntüye mümkün olduğunca yakın kırılmalıdır.

Şekil ve tablo seçiminde dikkatli karar verilmelidir. Derleme ve orijinal araştırmalar için en fazla 4 adet, olgu sunumları için 2 adet şekil/tablo kabul edilecektir. Tüm resimler "Şekil" olarak adlandırılmalı ve metin içinde numaralandırılmış olarak belirtilmelidir. Şekiller tanımlayıcı bir başlık ve açıklama içermelidir. Ana metinde bulunmayan ve şekillerde kullanılan tüm kısaltmalar, şekil açıklamalarında tanımlanmalıdır. Özellikle olan bir yazıda dörtten daha fazla şekil/tablo olması gerekiyorsa bu durumda yazar, Editörler Kuruluna bunu bildirmelidir. Bütün tablo ve şekiller metin içinde atıf yapılmalıdır.

Her bir tablo ayrı sayfaya basılacak, metin içinde geçtiği sıraya göre numaralandırılır. Her tablonun bir başlığı bulunur ve gerektiğinde (örneğin, tabloda geçen kısaltmalar) tablo altına açıklamaları yazılır. Her bir tablo ana metne başvurması gereği doğurmayacak biçimde anlaşılır olmalıdır.

Daha önce yayımlanmış bir şekil veya tablo kullanılmak istenirse, yazarlardan çizimlerin temin edilmesi ve kaynağın tüm detaylarının bildirilmesi gereklidir. Şekil üretimi için yayınevi izni araştırması yapılacaktır. Şekil ve çizimlerin ilgili izinlerinin alınmasından yazarlar sorumludur.

# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ



## Instructions to Authors

## Nuclear Medicine Seminars

Only the manuscripts that determined and invited by the Editorial Board and the Guest Editor are published in Nuclear Medicine Seminars. The other manuscripts that sent to the journal out of this concept are not taken into consideration.

The format of the manuscripts should be constructed according to "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" regulations. The authors should also complete a consent form properly for delivering the publication rights (Authorship, Delivery of Publication Rights, Financial Aid, and Acknowledgements-Consent Permission Form), and send the form to the journal Editor. These forms can be reached from the journal's web address ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)). By signing this document, all authors guarantee that the manuscript has not been published previously and/or under assessment for publishing in a journal, and declare their scientific contribution and responsibility on the manuscript. No fee or provision is paid for the manuscripts that published in the journal.

The authors send the Reviews, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines by the online submission system of the journal ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)). They should also complete the approval form, which states that they delivered the copyrights to the Nuclear Medicine Seminars. Also, all authors must participate to the manuscript by signing for their scientific contribution and responsibilities, and they do not have conflict of interest on the manuscript.

The Editorial Board has right to organize, send back to the author, arrange the format, or refuse the manuscript in cases when the manuscript do not comply with the publication requirements. The manuscripts are published after the reviews of the Editor, Assistant Editor, and Guest Editor, and after completion of the necessary revisions, if there is any, by the authors. The manuscripts are being evaluated prior to publication by the plagiarism detection software, iThenticate.

The royalty of the Nuclear Medicine Seminars, and the copyrights of the published content that delivered by the written permissions of the authors, are belonged to Turkish Nuclear Medicine Society, and the scientific and ethical responsibilities of the manuscripts are belonged to the authors. An appeal to the Turkish Nuclear Medicine Society is necessary for using and copying of the manuscripts, tables, visual materials, and all remaining content.

### RULES FOR WRITING

#### Abbreviations

The abbreviations that used in the manuscripts should be used according to their internationally accepted styles, should be written in unabbreviated forms and should be written as abbreviated in parenthesis at the first place in manuscript. For example, Positron Emission Tomography (PET) should be used in the first mention. If the drug names are used, the generic names should be written in Turkish pronunciation. The measurement units should be in metric scales, e.g. "mg". A period should not be used, and the attachments should be separated by ( ). The laboratory values should be reported by International System (Système International: SI) units.

#### LANGUAGE

The publication language of the articles is Turkish, and Turkish manuscripts should be based on the Turkish Dictionary or the [www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr) web page of the Turkish Language Society. If necessary, the manuscripts and the abstracts should be reviewed professionally for grammatical rules prior to submitting to the journal. Also, the typos and grammatical errors in the submitted manuscripts are being corrected. The appropriateness of the manuscripts to writing and grammatical rules are in responsibility of the authors.

#### ARTICLE TYPES AND PROPERTIES

- \* There must be a short title for each article containing 3-4 words
- \* There must be the author names, affiliations, education degrees and ORCID ids
- \* There must be the name, address, phone number, fax number and email address of the corresponding author,
- \* The text should be written in Times New Roman and 12 punto, and there must be 2,5 cm space (double space).

Nuclear Medicine Seminars publishes the manuscripts that prepared in conjunction with the rules of International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE, 5th edition, which was published in 1997 (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315), and which is called shortly as "Vancouver Style".

The articles should be written in PC based computers with Microsoft Word software. There should be 2 cm of space in both sides of the page, double line-spacing, and the font should be "Arial, Calibri, or Times New Roman". All of the correspondence for the articles should be made to the first author, unless otherwise stated.

#### Reviews

The reviews should be prepared by a maximum of three authors. It should contain Turkish title, Turkish abstract, Turkish keywords, English title, English abstract, and English keywords. The abstract should be one paragraph in reviews, and should not exceed 400 words. It should consist the following sub-headings:

The full-text should be maximum 4000 words, and the number of the references should be maximum 70.

**Introduction:** It should contain the mainframe of the review, and it should mention the previous work on the subject.

**Review body:** Text should include headings and paragraphs related to the subject. Each heading should reach to a conclusion.

**Conclusion:** A brief paragraph should be prepared to include the outcomes about the subject of the review. If appropriate, it should make recommendations for the future studies.

#### Interesting Cases

These are the manuscripts that present and discuss the properties of one or more cases, which have scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

**Case reports:** These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript. The Introduction and Discussion sections of the case reports should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. It is not necessary to prepare structured abstract. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 1000 words, and number of the references should not exceed 10.

#### Atlas

These are the texts that focused on a specific issue, lesion, or entity, which has recent or scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

**Atlas presentations:** These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript. The Introduction and Discussion sections of the atlases should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 2000 words, and number of the references should not exceed 20.

#### Application Guideline

These are prepared by the workgroups of Turkish Nuclear Medicine Society for the physicians and health professionals for guidance, defining the methodologies, and providing accurate and standardized applications about the imaging and treatment options of Nuclear Medicine.

Each member of the workgroup is also an author of the guideline. The names of the members, who were recruited for the preparation of the guideline, are presented in first order, and the names of the remaining members are presented in alphabetical order afterwards.

The guidelines are prepared according to the format that described in "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7". They include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words). Main text should contain Introduction, Aim, Definitions, Indications, Patient Preparation, Radiopharmaceuticals, Application, Radiation Safety, References, and Tables/figures/images.

#### References

References are numbered according to the order in the text, and presented in parenthesis in the text, tables, and footnotes of tables and images. Each reference may be ordered by mentioning all of the author names. The page numbers in references should be mentioned clearly. The following samples should be taken into consideration for the references. The "Common Rules" are applied for the references without samples. The names of the journals should be abbreviated according to Index Medicus; and unabbreviated names should be used for the journals which are not listed. The list of the journals can be obtained from the webpage (<http://www.nlm.nih.gov>) of the National Library of Medicine of USA.

It is recommended to choose the references from the publications in recent years.

The accuracy of the reference(s) is in the responsibility of the authors.

**Journal:** Author A, Author B, Author C. Title. Abbreviated Name of the Journal 2011;4:25-27.

**Book:** Author A, Author B, Author C. Chapter Title. In: Name of the Book. Edition Number. Editors Editor A, Editor B, Editor C. Place of Publication: Publisher; 2011. Pages. 25-27.

**Books for references**

#### Journal Articles

**Journal:** Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

**Institution as the Author:** The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

**Supplement:** Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

#### Books

**Person as the Author(s):** Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

**Institution as the Author:** Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

**Book Chapter:** Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editor. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde: 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

**Translation:** Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanınması ve Sayılması El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

#### Figure, Table, and Illustrations

\* Number all figures (graphs, charts, photographs, and illustrations) in the order of their citation in the text. At submission, the following file formats are acceptable: AI, EMF, EPS, JPG, PDF, PPT, PSD, TIF. Figures may be embedded at the end of the manuscript text file or loaded as separate files for submission. All images MUST be at or above intended display size, with the following image resolutions: Line Art 800 dpi, Combination (Line Art + Halftone) 600 dpi, Halftone 300 dpi. Image files also must be cropped as close to the actual image as possible.

Figures and tables should be selected carefully. A maximum of 4 figures/tables should be allowed for reviews and original articles, and 2 figures/tables should be allowed for case-reports. All images should be named as "Figure" and should be cited numerically in the text. Figures should have a descriptive title and explanation. All abbreviations which are not in the main text, and only in the figures, should be defined in the figure explanations. If more than 4 figures/tables are needed in a specified manuscript, authors should inform Editorial Board about it. All tables and figures should be cited in the text.

Each table should be printed on separate pages, and numbered according to the order in the text. Each table should have a title and footnotes, if necessary (e.g. abbreviations in the tables). Each table should be exploratory enough that there should be no need to check the text.

If a previously published figure or table is going to be used, all illustrations and all details of the references should be provided by the authors. Publisher permission will be sought for the production of the figures. The required permissions for the figures and illustrations are in responsibility of the authors.



# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

*Nuclear Medicine Seminars*

Editörden/Editorial

Değerli Meslektaşlarım,

Nükleer Tıp Seminerleri dergimizin 2022 yılı son sayısında konu başlığı olarak jinekolojik kanserleri seçtik. Jinekolojik kanserler, kadın popülasyonunda kanser ilişkili ölüm sebepleri arasında üst sıralarda yer almaktadır. Tedavi seçeneklerinin tanı anındaki evreye göre farklılık gösterdiği hastalıkta PET/BT görüntülemenin özellikle nodal ve uzak metastazların saptanmasında önemli role sahip olduğu bilinmektedir. Ayrıca jinekolojik kanserlerde tedavi sonrası nükslerin erken tanısında yöntemin başarısı kanıtlanmıştır. Ülkemizde ve dünyada F-18 FDG, onkolojik görüntüleme en sık tercih edilen PET radyofarmasötüğü olmakla birlikte Ga-68 FAPI, F-18 FES, F-18 FLT gibi yeni geliştirilen radyofarmasötükler jinekolojik kanserlerin PET ile görüntülenmesinde kullanılmaya başlamıştır. Son yıllarda yüksek duyarlılıktaki moleküler görüntüleme yapan PET sistemlerinin yüksek rezolüsyon ve yumuşak doku kontrastı sağlayan MR ile entegre edildiği PET/MR, jinekolojik kanserlerde primer tümör değerlendirilmesinde önemi artan, hassas ve tanısal avantajları gösterilmiş bir görüntüleme yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

"Jinekolojik Onkolojide PET/BT Görüntüleme" konusunun ele alındığı sayımızda over, endometrium, serviks, vajen, vulva kanserlerinde PET görüntüleme ve jinekolojik kanserlerde sentinel lenf nodu haritalama konuları deneyimli meslektaşlarımız tarafından ele alınmıştır. Ayrıca jinekolojik kanserde güncel radyoterapi uygulamaları radyasyon onkolojisi uzmanları tarafından titizlikle özetlenmiştir. Sizlerin de ilgi ile okuyacağınızı düşündüğümüz bu bölümün hazırlanmasında emeği geçen başta konuk editörümüz Prof. Dr. Yasemin Şanlı olmak üzere tüm davetli yazarlarımıza en içten teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla,

**Prof. Dr. Özlem Özmen**

# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

## *Nuclear Medicine Seminars*



Editörden/Editorial

Değerli Meslektaşlarım,

Günümüzde jinekolojik maligniteler kansere bağlı ölümlerin önemli bir nedeni olmaya devam etmekte ve halen ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda 18F-FDG (Flor-18 Floro-deoksi-glukoz) PET/BT (Pozitron Emisyon Tomografi ile entegre Bilgisayarlı Tomografi) görüntüleme pek çok malignitede olduğu gibi jinekolojik kanserlerde de evreleme, tedavi yanıtı değerlendirme, nüksün değerlendirilmesi ve radyoterapi planlaması amaçlı yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Jinekolojik malignitelerde tedavi yönetimine katkısı ile cerrahi, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisi yaklaşımında önemli değişikliklere neden olması PET/BT görüntülemeyi bir üst basamağa taşımış, klinik rutinde vazgeçilmez bir görüntüleme modalitesi haline getirmiştir.

Nükleer Tıp Seminerleri'nin bu sayısı jinekolojik malignitelerde PET/BT görüntülemeye ayrılmış olup, rutin pratikte PET/BT uygulamaları güncel literatür ışığında özetlenmiştir.

Bu sayının hazırlanması sırasında büyük emekleri olan bölüm yazarları değerli meslektaşlarıma, Nükleer Tıp Seminerleri dergimizin değerli editörleri meslektaşlarım Prof. Dr. Tamer Özülker ve Prof. Dr. Özlem Özmen'e; yazım aşamasında desteğini esirgemeyen yayınevi ekibine en içten teşekkürlerimi sunuyorum. Dergimizin bu sayısının klinik pratiğimize katkısı olması dileğiyle,

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

**TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ**  
Turkish Society of Nuclear Medicine





# Serviks Kanserinde PET/BT Görüntüleme

## PET/CT Imaging in Cervical Cancer

© Duygu Has Şimşek

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

### Öz

Serviks kanseri dünyada en sık görülen jinekolojik kanserlerden biridir ve doğru tanı optimal tedavi yönetiminde oldukça önemlidir. Güncel kılavuzlarda belirtildiği üzere F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi (PET)/bilgisayarlı tomografi (BT) serviks kanserinin tanısında önemli rol oynamaktadır. Yeni tanı alan serviks kanserinin tedavi yönetimi klinik, histopatolojik ve görüntüleme bulguları ile birlikte Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu 2018 sınıflamasına göre planlanmaktadır. Serviks kanserinde erken evrede lokal tedaviler yeterli olurken, ilerlemiş hastalıkta sistemik tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. F-18 FDG PET/BT, lezyonların metabolik karakterini tanımlayarak servikal kanserin nodal-uzak metastazlarının saptanmasında, lokal nüks ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde tanısallığı ile avantaj sağlamaktadır. Ayrıca F-18 FDG PET/BT'nin hastaların yönetimini etkileyebilecek prognostik ve prediktif rolü vardır. F-18 FDG PET/manyetik rezonans (MR) serviks kanserinde her iki modaliteden gelen metabolik ve anatomik bulgulardan yararlanarak katkı sağlamaktadır. F-18 FDG dışında farklı PET radyofarmasötikleri de değişik endikasyonlar ile seçilmiş hastalarda kullanılmaktadır. Son zamanlarda, F-18 FDG PET/BT'nin tanısallığını artırmak amacıyla kullanılan yapay zeka uygulama sonuçları umut vericidir. Bu derlemede F-18 FDG PET/BT'nin serviks kanserindeki rolü tartışılmaktadır.

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

### Abstract

Cervical cancer is one of the most common gynecological cancer across the world and accurate diagnosis is crucial for optimal therapy management of patients. F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET)/computerized tomography (CT) has a significant role in diagnosis of cervical cancer, which was declared in recent guidelines. The therapy management of newly diagnosed cervical cancer is planned according to the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics 2018 classification by using clinical, histopathological and diagnostic findings. Local therapies are sufficient for early stage of cervical cancer, while systemic therapies are needed in advanced disease. F-18 FDG PET/CT has an advantage by defining metabolic characteristics of lesions which provides accurate diagnosis in detection of nodal-distant metastases, local recurrence and therapy response assessment of cervical cancer. Besides, F-18 FDG PET/CT has prognostic and predictive role which may impact the management of patients. F-18 FDG PET/magnetic resonance (MR) has also made contribution in diagnosis of cervical cancer by using the metabolic and anatomic findings of both modalities. Beyond F-18 FDG, several PET radiopharmaceuticals have also been used in selected patients with different indications. Recently, artificial intelligence implications are used to improve diagnostic power of F-18 FDG PET/CT with promising results. In the present review, the role of F-18 FDG PET/CT in cervical cancer is discussed.

**Keywords:** Cervical cancer, F-18 FDG, PET/CT

### Giriş

Serviks kanseri dünyada en sık görülen jinekolojik malignitelerden biri olup kadınlarda kansere bağlı ölümlerde 4. sırada yer almaktadır (1). Günümüzde

human papilloma virüs (HPV) aşılı ve smear tarama testlerinin yaygınlaşması ile olgu sayıları gelişmiş ülkelerde azalırken, olguların %85'i düşük-orta gelirli ülkelerde görülmektedir (2). Histopatolojik alt tip olarak

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Duygu Has Şimşek, İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 414 20 00 E-posta: dr.duyguhas@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6945-2003

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

olguların %85-95'ini oluşturan skuamöz karsinom ile HPV virüsü arasında direkt ilişki gösterilmiş, sadece HPV tip 16 ve 18'in tüm serviks kanserlerinin %70'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir (3). Skuamöz karsinom dışında ikinci sıklıkta adenokarsinom, daha az sıklıkla ise adenoskuamöz karsinom, küçük/büyük hücreli nöroendokrin karsinom alt tipleri görülmektedir (4). Erken tanı alan serviks kanserinde 5 yıllık sağkalım %92 iken, lokal ileri hastalıkta bu oran %56'ya, uzak metastaz varlığında ise %17'ye düşmektedir (5,6). Avrupa ve Amerika Medikal Onkoloji kılavuzlarına göre mikroinvaziv serviks kanserinde kolposkopi sonrası lazer loop eksizyon, konizasyon gibi konservatif tedaviler yeterli olmakla birlikte organ sınırlı lokal invaziv hastalıkta genellikle radikal cerrahi uygulanmaktadır. Lokal ileri hastalıkta ise kemoradyoterapi önerilmektedir (7,8). Serviks kanseri evrelemede 2018'de revize edilen Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (*The International Federation of Gynaecology and Obstetrics* - FIGO) sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 1) (9). Bu sınıflamada klinik muayene büyük önem taşımakla birlikte hastalığın evrelemede manyetik rezonans (MR) ve F-18 fluorodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) gibi görüntüleme yöntemleri tümör boyutları, çevre yumuşak dokulara yayılım, pelvik/ekstrapelvik metastazların tespiti açısından önemli rol oynamaktadır. Serviks kanserinde doğru evreleme tedavi seçimi ve hastalığın prognozunu büyük ölçüde etkilemektedir. Tümörün T evrelemede klinik muayene ile birlikte sıklıkla pelvik MR kullanılmakta olup tümör boyutu dışında parametrial invazyon, vajen tutulumu ve pelvik duvar invazyonu açısından MR yol gösterici olmaktadır (10,11). Evre IB2 ve üzeri hastalarda (IIA1 hariç) ise lenf nodu ve uzak metastaz sıklığının artması nedeniyle serviks kanseri evrelemede güncel kılavuzlar tarafından F-18 FDG PET/BT veya toraks/abdominal BT önerilmektedir (12,13). Lenfatik yayılım sıklıkla parametrial, internal iliak, eksternal iliak ve presakral lenf nodlarında görülürken daha ileri aşamada common iliak ve paraaortik lenfatik istasyonlara metastaz saptanmaktadır (14). Uzak metastaz ise sırasıyla en sık akciğer, kemik ve karaciğerde görülmektedir (15). Tedavi yönetimi multidisipliner yaklaşımla FIGO evrelemede ve tümör nod metastaz (TNM) sınıflaması temel alınarak planlanmaktadır.

Tablo 1. Serviks kanseri evrelemesi

Evre	Bulgular
I	Kanser servikse sınırlı (uterin korpuse uzanım göz ardı edilmeli)
IA	İnvaziv kanser yalnızca mikroskopik olarak tespit edilmeli (maksimum invazyon derinliği <5 mm olmalı <sup>a</sup> )
IIA1	Stromal invazyon derinliği <3 mm
IIA2	Stromal invazyon derinliği ≥3 mm ve <5 mm
IB	Kanser servikse sınırlı <sup>b</sup> , invazyon derinliği ≥5 mm
IB1	Stromal invazyon derinliği ≥5 mm ve kanser boyutu <2 cm
IB2	Kanser boyutu ≥2 cm ve <4 cm
IB3	Kanser boyutu ≥4 cm
II	Kanser uterusu infiltre ancak pelvik duvar ya da vajen alt 1/3'ü korunmuş
IIA	Vajinal yayılım 2/3 üst vajende sınırlı, parametriumlar korunmuş
IIA1	Kanser boyutu <4 cm
IIA2	Kanser boyutu ≥4 cm
IIB	Parametriumlar tek veya çift taraflı infiltre ancak pelvik duvar korunmuş
III	Kanser vajen alt 1/3'ünü infiltre etmiş ve/veya pelvik duvara yayılımı ve/veya pelvik-paraaortik lenf nodlarına metastaz saptanmış ve/veya kansere bağlı hidronefroz-böbrek fonksiyon bozukluğu saptanmış
IIIA	Kanser vajen alt 1/3'ünü infiltre etmiş ancak pelvik duvara yayılmamış
IIIB	Pelvik duvara yayılmış ve/veya kansere bağlı hidronefroz-böbrek fonksiyon bozukluğu saptanmış
IIIC	Pelvik-paraaortik lenf nodlarına metastaz saptanmış <sup>c</sup> (tümör boyutu ve yayılımından bağımsız)
IIIC1	Yalnızca pelvik lenf nodu metastazı
IIIC2	Paraaortik lenf nodu metastazı
IV	Kanser gerçek pelvisin dışına yayılmış veya mesane/rektum mukozasına infiltre (patoloji verifiye)
IVA	Kanser komşu organlara yayılmış
IVB	Uzak metastaz

\*Şüpheli durumunda alt evre kabul edilmelidir. <sup>a</sup>Görüntüleme ve patoloji, mümkün olduğunda, tümör boyutu ve yayılımı ile ilgili klinik bulguları desteklemek için tüm evrelerde kullanılabilir. <sup>b</sup>Vasküler/lenfatik boşlukların tutulumu evrelemeyi değiştirmez. Lezyonun lateral uzanımı artık dikkate alınmamaktadır. <sup>c</sup>Evre IIIC tanımlanmasında kullanılan bulguları belirtmek için r (görüntüleme) ve p (patoloji) notasyonu eklenir. Örneğin; pelvik lenf nodu metastazı görüntüleme bulguları ile tespit edilirse Evre IIIC1r, patolojik bulgularla doğrulanırsa Evre IIIC1p olur. Görüntüleme kullanılan modalite veya patoloji tekniği her zaman belgelenmelidir

## 1. Serviks Kanserinde Evreleme

### Evrelemede FIGO ve TNM Sınıflamasına Göre Tedavi Yönetimi

**Evre IA1 ve IA2 hastalık:** Kanserin yalnızca servikse sınırlı olduğu evre IA hastalıkta konizasyon/eksizyon materyalinde lenfovasküler alan invazyonu (LVSI), ekstraservikal uzanım ve stromal derinlik değerlendirmesi tedavi yönetiminde yol gösterici olmaktadır. Evre IA1 LVSI negatif hastalarda lenf nodu evrelemesi önerilmezken, pozitif hastalarda düşünülebilir. Evre IA2 hastalarda ise LVSI negatif ise sentinel lenf nodu örnekleme opsiyonel iken pozitif ise muhakkak uygulanması önerilmektedir (bknz; Jinekolojik Kanserlerde Sentinel Lenf Nodu Haritalama). Evre IA1'de konizasyon yeterli olup radikal histerektomi veya parametrektomi/radyoterapi yapılmamalıdır. Evre IA2'de ise konizasyon/basit histerektomi uygulanmakta ancak parametrektomi/radyoterapi önerilmemektedir (13).

**Evre IB1 ve IIA1 Hastalık:** Minimal invaziv radikal cerrahi önerilen tedavi yaklaşımıdır. Pelvik lenfadenektomi öncesi sentinel lenf nodu örnekleme sistematik diseksiyon açısından yönlendirici olarak uygulanmalıdır. İntraoperatif frozen örnekleme yapılmıyor ise sistematik pelvik lenf nodu diseksiyonu düşünülmelidir. İntraoperatif olarak mikro/makro lenf nodu metastazı saptanması veya radyolojik olarak lenf nodu metastazı tanımlanması halinde radikal cerrahi ve pelvik lenf nodu diseksiyonundan vazgeçilerek hastalar kemoradyoterapiye yönlendirilmelidir. Bu hastalarda evreleme amacıyla en azından inferior mezenterik artere kadar paraaortik alan diseksiyonu opsiyonel olarak uygulanabilmektedir. Tanı anında adjuvan tedavi gerektirecek risk faktörleri söz konusu ise radikal cerrahi yerine kemoradyoterapi + brakiterapi yapılması tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Cerrahi sonrası patolojide parametrijal tutulum veya pelvik lenf nodlarında mikro/makro metastaz saptanması halinde kemoradyoterapi, vajinal sınır pozitifliği saptanması halinde kemoradyoterapi + brakiterapi tamamlayıcı tedavi olarak düşünülmelidir (13).

**Evre IB2 ve IIA2 Hastalık (Radyolojik N0):** Tedavide moribiditeyi artırması ve sağkalıma belirgin katkı sağlamaması nedeniyle radikal cerrahi + postoperatif eksternal radyoterapi önerilmemektedir. Öncelikle brakiterapi ve platin bazlı kemoradyoterapi tercih edilmektedir. Pelvik lenf nodu diseksiyonu bu evrede önerilmemekle birlikte inferior mezenterik artere kadar paraaortik alan diseksiyonu evreleme amacıyla opsiyonel olarak uygulanabilmektedir. Radikal cerrahi negatif risk

faktörleri (tümör boyut, LVSI ve/veya stromal invazyon derinliği) bulunmayan hastalarda ise alternatif olarak uygulanabilmektedir. Tümör boyutu büyük hastalarda ek olarak parametrektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu tavsiye edilmektedir. Lenf nodlarının preoperatif/intraoperatif değerlendirilmesi ve tedavi yaklaşımı Evre IB1/IIA1 hastalık ile benzerdir (13).

**Evre IB2 ve IIA2 Hastalık (Radyolojik N+):** Görüntülemelerde pelvik nodal metastaz tanımlanan hastalarda cerrahi yerine kemoradyoterapi + brakiterapi yapılması tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Pozitif lenf nodlarına ek olarak boost radyoterapi uygulanması söz konusudur. Bu hastalarda evreleme amacıyla en azından inferior mezenterik artere kadar paraaortik alan diseksiyonu opsiyonel olarak uygulanabilmektedir (13).

**Evre IIB, IIIA-B, IVA:** Hastalara rutin olarak platin bazlı kemoradyoterapi + brakiterapi uygulanmakta, pozitif lenf nodlarına ek olarak boost radyoterapi verilmektedir. Bu hastalarda evreleme amacıyla en azından inferior mezenterik artere kadar paraaortik alan diseksiyonu opsiyonel olarak uygulanabilmektedir. Ek olarak şüpheli lenf nodlarının diseksiyonu ve T4N0M0 hastalarda pelvik egzenterasyon seçeneği düşünülmelidir (13).

**Evre IVB:** Uzak metastaz saptanan olgularda metastaz yükü fazla (organ metastazı +/- nodal metastaz) ise karboplatin + paklitaksel veya sisplatin/paklitaksel sistemik kombine kemoterapiler önerilmektedir. Ek olarak tolere edebilen hastalarda tedaviye bevacizumab eklenebilmektedir. Tanı anında paraaortik lenf nodu metastazı ile sınırlı uzak metastaz saptanan olgularda küratif brakiterapi + kemoradyoterapi tedavi seçeneği olarak sunulmakla birlikte alternatif olarak genişletilmiş lenf nodu diseksiyonun eklendiği cerrahi + kemoterapi tedavi seçeneği de uygulanabilmektedir (13).

### Serviks Kanseri Evrelemede Görüntüleme Yöntemleri

**Tranvaginal/Rektal USG:** Serviks kanseri evrelemede parametrijal invazyon, mesane/rektuma infiltrasyonun değerlendirilmesi dışında hidronefroza neden olan lokal invazyonların tespiti ve servikal kanal obstrüksiyonuna sekonder endometriyal kaviter dilatasyonların gösterilmesinde ultrasonografi (USG) bulguları önem taşımaktadır. Byun ve ark. (16) lokal ileri serviks kanserinde parametrijal invazyonun tespitinde 3D transvaginal USG için duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla %75, %90 ve %87,5 olarak tespit ederken, MR için bu oranlar sırasıyla %75, %55,6 ve %59 olarak raporlanmıştır. Ayrıca transvaginal USG'nin mesane infiltrasyonu tespitinde MR ile benzer tanısal

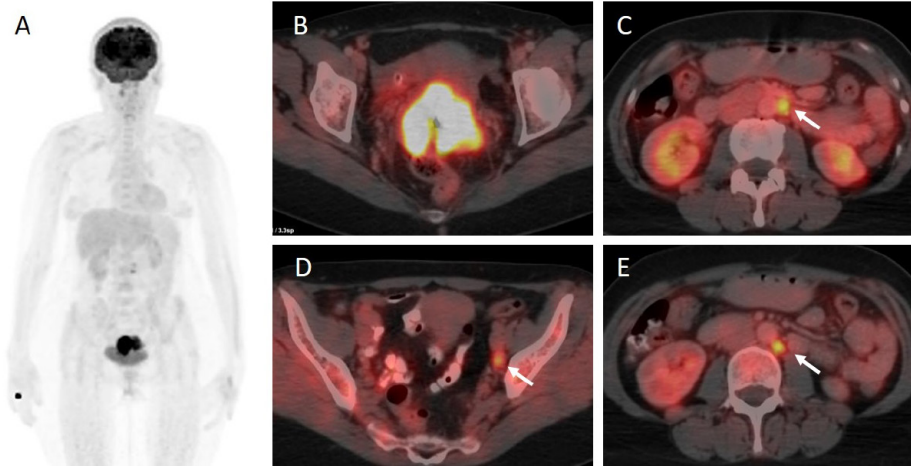
güce sahip olduğu bildirilmiştir (17). Fischerova ve ark. (18) 1 cm<sup>3</sup>'ün altındaki serviks kanserlerinin tespitinde transrektal USG'nin tanısal doğruluğu %90,5 iken MR'da bu oran %81,1 olarak bildirilmiştir (p<0,049).

**MR/BT:** Evrelemede evre 1B ve üzeri serviks kanserinde tümör boyutunun, parametrial/pelvik duvar invazyonunun tespitinde güncel kılavuzlar BT'ye göre üstün olan MR görüntülemeyi rutin olarak önermektedir (12,13). Toplam 14 çalışma ve 1.028 hastanın değerlendirildiği meta-analiz sonuçlarına göre MR'nin parametrial invazyon tespitinde duyarlılık ve özgüllüğü %76 ve %94 olarak bildirilmiştir (10). Mesane ve rektum infiltrasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada MR görüntülemenin duyarlılığı %71-100; özgüllüğü %88-91 olarak raporlanmıştır (19). Lenf nodu metastazlarının tespitinde MR'in duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla %37-90, %71-100 ve %67-95 olarak bildirilmiştir (20). Kısa aksı 1 cm'den küçük metastatik lenf nodlarının tespitinde MR'in tanısal gücü BT ile benzer şekilde sınırlıdır. Bu konuda daha avantajlı olan F-18 FDG PET ± BT ile MR ve BT görüntülemenin karşılaştırıldığı meta-analiz çalışmasında lenf nodu metastazının tespitinde F-18 FDG PET için duyarlılık %82, özgüllük %95 iken MR için duyarlılık %56, özgüllük %92, BT için duyarlılık %50, özgüllük %91 olarak raporlanmış ve F-18 FDG PET'in belirgin üstün olduğu gösterilmiştir (21). BT'nin nodal metastaz tespitinde yeri sınırlı olmakla birlikte güncel Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği lokal ileri serviks kanserinde veya lenf nodu metastaz şüphesi olan erken evre serviks kanserinde nodal ve uzak metastaz tespiti açısından F-18 FDG PET/BT ya da toraks/abdomen BT'yi önermektedir (13).

**F-18 FDG-PET/BT:** T evrelemede F-18 FDG-PET/BT'nin sınırlı yumuşak doku rezolüsyonu nedeniyle primer tümörün volümü, serviks dışı yayılımı gibi bulgular klinik muayene ve USG/MR ile belirlenmektedir. Hastaların tanısı sıklıkla konizasyon ile konulduğundan tümör volümünün tanımlanmasında postkonizasyon görüntülerdeki enflamatuvar değişiklikler F-18 FDG-PET/BT'de yanıltıcı olabilmektedir. Serviks kanseri evrelemede F-18 FDG-PET/BT özellikle nodal ve uzak metastazlarında belirlenmesinde yol gösterici olmaktadır. Güncel kılavuzlar evre IB2 ve üzeri serviks kanseri (IIA1 hariç) evrelemede F-18 FDG PET/BT veya toraks/abdominal BT önermektedir (12,13). Yapılan meta-analiz çalışmalarında serviks kanserinde nodal metastazın tespitinde F-18 FDG PET/BT için duyarlılık %65-82, özgüllük %93-97 olarak bildirilmiştir (21-23). Hastalık evresine göre değerlendirildiğinde F-18 FDG PET/BT'nin lokal ileri serviks kanserinde

nodal metastaz duyarlılığı %83 iken erken evre serviks kanserinde duyarlılığın %41'e düştüğü gösterilmiştir (22). Erken evre serviks kanserinde primer tedavi olarak sıklıkla cerrahi uygulanması ve bu hastalarda nodal metastazın düşük oranda ve çoğunlukla mikrometastatik hastalık olarak saptanması nedeniyle F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığının azaldığı düşünülmektedir. Nitekim SENTIREC çalışmasında erken evre serviks kanserinde tanımlanan metastatik lenf nodlarının yalnızca %18'inde metastazın >5 mm'den büyük olduğu ve F-18 FDG PET/BT'nin nodal metastaz tespitindeki duyarlılığın %14,8 olarak saptandığı bildirilmiş ve bu hastalarda PET/BT'nin nodal hastalıkta oldukça sınırlı katkısı olduğunu vurgulanmıştır (24). Leblanc ve ark. (25). F-18 FDG PET/BT negatif olan hastaların %15'inde paraaortik diseksiyonda metastaz saptandığını göstermiştir. Yayınlanan bir meta analiz çalışmasında F-18 FDG PET/BT'nin paraaortik nodal tutulumu %40 duyarlılık ve %93 özgüllük ile tespit edebildiği bildirilmiştir (Şekil 1) (26). Bu nedenle günümüzde paraaortik lenf nodlarının evrelemede kabul gören standart evreleme yöntemi olarak cerrahi diseksiyon opsiyonel olarak önerilmektedir (13).

Lokal ileri serviks kanseri ya da erken evre şüpheli lenf nodları tanımlanan serviks kanseri evrelemede uzak metastaz tespiti ve tümör volümünün belirlenmesinde F-18 FDG PET/BT güncel kılavuzlarca önerilen görüntüleme yöntemlerinden biridir (12,13). Yapılan 1.158 hastalık bir çalışmada evreleme amaçlı F-18 FDG PET/BT yapılan hastaların %6,2'sinde uzak metastaz saptandığı ve bu metastazların sıklıkla akciğer (%46), kemik (%22,5), omentum (%22,5) ve karaciğerde (%9) olduğu gösterilmiştir (27). Aynı çalışmada olguların %9,5'inde supraklavikuler lenf nodu metastazı bildirilmiştir. ACRIN 6671/GOG 0233 çok merkezli prospektif çalışmasında lokal ileri serviks kanseri olan hastaların %13,7'sinde uzak metastaz bulunmuş ve F-18 FDG PET/BT'nin bu metastazların saptanmasında duyarlılığı %54,8, özgüllüğü %97,7 olarak rapor edilmiştir (28). Uzak metastazların tespiti gereksiz cerrahilerin önlenerek morbiditenin azaltılmasında ve uygun tedavi yönteminin belirlenerek sağkalımın artırılmasında büyük önem taşımakta olup F-18 FDG PET/BT kabul gören tanısal duyarlılık ve az sayıdaki yanlış pozitiflik oranlarıyla bu konuda büyük rol üstlenmektedir. Fleming ve ark. (29) lokal ileri serviks kanseri nedeniyle evreleme F-18 FDG PET/BT yapılan hastaların üçte birinde tedavi yaklaşımında majör değişiklik gerçekleştiğini bildirmiştir. Salem ve ark. (30) yaptığı benzer bir meta-analiz çalışmasına göre F-18 FDG PET/BT ile evreleme



**Şekil 1.** Elli dört yaşında kadın hasta; serviks SCC tanısı ile evreleme amaçlı yapılan F-18 FDG PET/BT'de (A. MIP) servikste yoğun FDG tutulumu gösteren primer tümör (B. aksiyel füzyon) dışında sol paraaortik (C-E. aksiyel füzyon, beyaz oklar) ve sol eksternal iliak (D. aksiyel füzyon, beyaz ok) alanda metastatik hipermetabolik lenf nodları gösterilmektedir

SCC: Skuamöz hücreli karsinoma, FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MIP: Maksimum yoğunluk projeksiyonu

sonrası hastaların %11-19'unda radyoterapi sahası ya da dozunun arttığı gösterilmiştir.

## 2. Serviks Kanserinde Rekürrens

Güncel tedavi rejimleri her ne kadar sağkalım ve nüks açısından katkı sağlasa da hastaların %30'unda tedavi sonrası ilk iki yılda lokal ya da uzak metastaz nüksü gelişmektedir (31). Rekürrens hastalığın evresine göre artmakta olup evre 1A'da %0-3, evre 1B'de %13-16, evre 2A-B'de %22-31, evre 3'de %32-39 ve evre 4A'da %75 oranında görülmektedir (32). Rekürrens sıklıkla pelvis, vajinal kaf, paraaortik lenf nodları, supraklavikuler lenf nodları ve akciğerde saptanmaktadır (31). Sık rekürrensler nedeniyle hasta takibinde klinik muayene, tümör belirteçleri, smear kontrolleri ile birlikte görüntüleme yöntemleri de nüksün erken tespiti açısından büyük önem taşımaktadır.

### Serviks Kanseri Rekürrensinde Tedavi Yönetimi

Güncel kılavuzlar rekürrens tanısının mümkün ise tüm olgularda histopatolojik olarak doğrulanmasını önermektedir (12,13). Primer cerrahiden sonra santral lokal rekürrenste görüntüleme kılavuzluğunda brakiterapi ile kombine definitif kemoradyoterapi tedavi seçeneği olarak sunulurken brakiterapi yerine boost radyoterapi önerilmemektedir. Primer cerrahi sonrası pelvik yan duvar nüksü var ise öncelikle definitif kemoradyoterapi uygulanmalı, pelvik yan duvara ulaşan ancak invaze etmeyen olgularda genişletilmiş pelvik cerrahi de alternatif tedavi seçeneği olarak

düşünülmelidir. Pelvik cerrahide yan duvar cerrahi sınır negatif olamayan olgularda intraoperaif radyoterapi/ brakiterapi eklenmesi önerilmektedir (13).

Radyoterapi ya da kemoradyoterapi sonrası santral lokal rekürrens saptanan olgularda pelvik yan duvar korunmuş ve ekstrapelvik lenf nodu metastazı yok ise pelvik egzantrasyon önerilmektedir. Pelvik egzantrasyon uygulanamayan hastalarda deneyimli merkezlerde yapılmak şartıyla görüntüleme kılavuzluğunda brakiterapi de alternatif olarak uygulanabilmektedir. Pelvik yan duvar invazyonu olan hastalarda lateral genişletilmiş endopelvik rezeksiyon seçeneği de tedavi seçenekleri arasındadır (13).

Serviks kanserinde özellikle kemoterapiye ilk iki ayda belirgin tedavi yanıtı gösteren hastalar rekürren hastalıkta adjuvan kemoterapi için en uygun adaydır. Rekürrenste kemoterapi cerrahi ya da radyoterapiye ek olarak uygulandığında en fazla 2-4 kür önerilmektedir. Radyoterapi alanı dışında paraaortik, supradiyafragmatik lenf nodu metastazlarında kemoterapiye ek olarak eksternal beam radyoterapi uygulanması söz konusudur. Ayrıca rekürren lenf nodu diseksiyonunun radyoterapi ile tamamlanması gerekmektedir. İzole organ metastazı varlığında lokal tedavi seçenekleri multidisipliner konseylerde değerlendirilmektedir (13).

### Serviks Kanseri Rekürrensinde Görüntüleme Yöntemleri

Serviks kanseri nüksünde güncel kılavuzlar görüntüleme yöntemi olarak santral ve pelvik yan

duvar nüksünün tespitinde MR görüntüleme, lenf nodu ve uzak metastazların tespitinde ise F-18 FDG PET/BT'yi önermektedir (12,13). Ancak kemoradyoterapi sonrası izlenen fibrozis, enflamasyon, nekroz MR görüntülemeye rezidüel tümör ya da lokal nüks olarak yorumlanarak yanlış pozitifliğe neden olabilmektedir (33). F-18 FDG PET/BT'de tümörün artmış metabolizması nedeniyle fibrozis, nekroz ve rezidü/rekürrens ayrımı kolaylıkla yapılabilmektedir. Radyoterapi/cerrahiye sekonder enflamasyon nedeniyle F-18 FDG PET/BT'de oluşabilecek yanlış pozitiflikler ise rekürrens araştırılan olgularda nadiren görülmekte olup yapılan bir meta-analiz çalışmasında serviks kanserinde lokal rekürrens tespitinde F-18 FDG PET/BT'nin tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü %83 ve %96 iken uzak metastazda bu oranlar sırasıyla %90 ve %99 olarak bildirilmiştir (Şekil 2) (34). Serviks kanserinin bilinen en sık histolojik tipi olan skuamöz karsinomlarda, karsinoembriyonik antijen ve skuamöz hücreli karsinom antijeni tümör belirteci olarak rekürrenste faydalı olabilmektedir. Bu tümör belirteçlerinde açıklanamayan artış izlenen hastalar ile yapılan bir çalışmada F-18 FDG PET/BT'nin serviks kanseri nüksünü saptamada duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %100, %83,3, %82,4 ve %100 olarak bildirilmiş ve F-18 FDG PET/BT'nin rekürrensin erken tespitinde oldukça başarılı olduğu vurgulanmıştır (35).

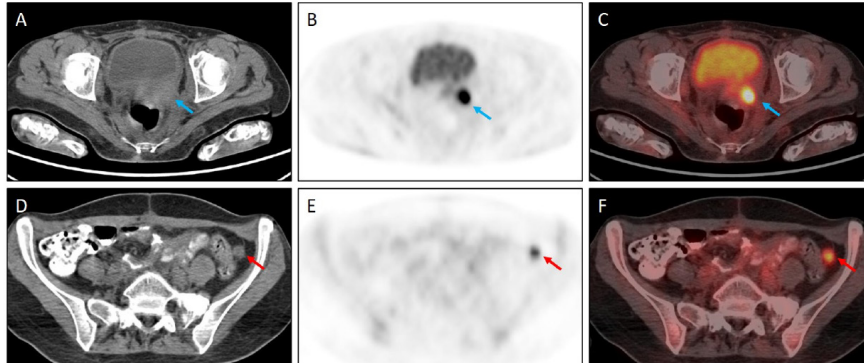
### 3. Serviks Kanserinde Tedavi Yanıtı Değerlendirme

Kemoradyoterapi sonrası primer tümör yanıtını değerlendirmede güncel kılavuzlar tedavi sonrası 3-6 ayda hem MR hem de F-18 FDG PET/BT görüntülemeyi

önermektedir (12,13). Kemoradyoterapi sonrası fibrozis MR'de rezidü hastalık olarak yorumlanabilirken F-18 FDG PET/BT'de bu alanlarda FDG metabolizması görülmediğinden fibrozis/rezidü hastalık ayrımı daha doğru yapılabilmektedir. MR ile F-18 FDG PET/BT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada kemoradyoterapi sonrası lokal yanıtın değerlendirilmesinde hastaların %22,5'inde PET ve MR bulgularının uyumsuz olduğu ve F-18 FDG PET/BT'nin tanısal doğruluğunun MR'dan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (%97,5 vs. %92,5) (36). Ayrıca F-18 FDG PET/BT ektrapelvik/uzak metastazların tespit edilmesini mümkün kılmakta olup yapılan bir çalışmada tedavi yanıtı değerlendirilen hastaların %10'unda F-18 FDG PET/BT ile MR'nin gösteremediği uzak metastazların saptandığı görülmüştür (36).

Schwarz ve ark. (37) yayınladığı 238 hastalık bir çalışmada kemoradyoterapi sonrası F-18 FDG PET/BT'de primer tümörde tam metabolik yanıt saptanan hastaların %23'ünde takipte nüks görülürken, parsiyel metabolik yanıt olan hastaların %65'inde, lokal progresyon tanımlanan hastaların ise tamamında tedavinin başarısız olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada parsiyel metabolik yanıt tanımlanan hastaların %35'inde takipte nüks izlenmediği bildirilmiştir. Kemoradyoterapi sonrası gelişen enflamasyona sekonder FDG tutulumu F-18 FDG PET/BT'de yanlış pozitifliğe neden olabilmektedir. Bu hastalarda parsiyel metabolik yanıtın klinik, histopatolojik/radyolojik bulgular ile korele edilmesi önerilmektedir. Ancak F-18 FDG PET/BT'nin negatifliği pozitifliği ile karşılaştırıldığında çok daha güvenilirdir.

Scarsbrook ve ark.'nın (38) yayınladığı bir çalışmada lenfoma ile benzer şekilde 5 puanlı vizuel skorlama sistemi ile F-18 FDG PET/BT tedavi yanıt bulguları



**Şekil 2.** Otuz altı yaşında kadın hasta; serviks SCC tanısı TAH + BSO öyküsü bulunan ve adjuvan kemoterapi alan hastada serviks lojunda lokal nüks şüphesiyle yapılan F-18 FDG PET/BT'de vajinal güdük sol yarımında lokal nüks ile uyumlu yoğun FDG tutulumu gösteren yumuşak doku lezyonu (A. aksiyel BT, B. aksiyel PET, C. aksiyel füzyon, mavi oklar) ile birlikte inen kolon distal komşuluğunda implant ile uyumlu hipermetabolik yumuşak doku lezyonu (D. aksiyel BT, E. aksiyel PET, F. aksiyel füzyon, kırmızı oklar) gösterilmektedir  
 SCC: Skuamöz hücreli karsinoma, FDG: Florodeoksiglikoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi

kalitatif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada servikste FDG tutulumu izlenmemesi (1) tam metabolik yanıt; mediastinal kan havuzundan düşük (2) ya da yüksek (3) ancak karaciğer aktivitesinden düşük fokal tutulumlar belirsiz yanıt; karaciğer aktivitesinden yüksek fokal tutulumlar (4) parsiyel metabolik yanıt; karaciğer aktivitesinden iki kat yüksek ya da yeni fokal tutulumlar (5) progresyon olarak tanımlanmıştır. Bu skora sisteminin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile birebir ilişkili olduğu gösterilmiştir. Skor 1-2 hastaların %95'i takipte (minimum: 18 ay) remisyonda iken, skor 3-4 hastaların %33'ünde takipte nüks, skor 5 hastaların tamamında ise progresif hastalık izlenmiştir.

Tanı anında ekstrapelvik/uzak metastazı bulunan hastalarda tedavi yanıt değerlendirmede F-18 FDG PET/BT diğer maligniteler ile benzer şekilde rutin olarak uygulanmaktadır (13).

#### 4. Serviks Kanserinde Radyoterapi Planlama

Bu bölüm detaylıca "Jinekolojik tümörlerde radyoterapi planlama" bölümünde anlatılmıştır (bkz; Jinekolojik tümörlerde radyoterapi planlama).

#### 5. Serviks Kanserinde Prognoz Tayini ve Prediktif Etki

Literatürde pek çok tümörün FDG aviditesi ve sağkalım arasındaki ilişki gösterilmiş olup yoğun FDG tutulumu agresif tümör biyolojisini gösteren kötü prognostik belirteçlerden biridir. Serviks kanseri evrelemesinde F-18 FDG PET/BT'nin prognostik etkisini araştıran 287 hastanın dahil edildiği bir çalışmada primer tümör maksimum standart tutulum değeri (*maximum standard uptake value* -  $SUV_{maks}$ ): <5,2 olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %95 iken,  $SUV_{maks}$  değeri 5,2-13,3 arasındaki olgularda sağkalım %70'e,  $SUV_{maks}$  değeri 13,3'ün üzerinde olan hastalarda ise sağkalım %44'e düşmektedir (39). Metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizisinin (TLG) prognostik etkisini araştıran meta analiz çalışmasına göre tanı anında yüksek MTV ve TLG tanımlanan olgularda olaysız sağkalımın 5,8 kat, genel sağkalımın ise yaklaşık 7 kat azaldığı gösterilmiştir (40). Yeni tanı alan 560 serviks kanseri hastasının dahil edildiği bir çalışmada PET pozitif metastatik lenf nodu tanımlanan olguların daha kötü sağkalımı olduğu gösterilmiştir (41). Bu çalışmada lenf nodları pelviste ise rekürrens riski 2,4 kat artarken, paraaortik lenf nodu varlığında risk 5,8'e, supraklavikuler lenf nodu varlığında ise risk 30,2 katına çıkmaktadır.

Tedavi sonrası yapılan F-18 FDG PET/BT görüntüleme rezidüel hastalık değerlendirmesi dışında hastalık gidişatı hakkında da yol göstericidir. Kemoradyoterapi sonrası F-18 FDG PET/BT bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada, tam metabolik, parsiyel metabolik yanıt ve progrese hastalık tanımlanan hastaların 3 yıllık progresyonsuz sağkalımı sırasıyla %78, %33 ve %0 olarak rapor edilmiştir (37).

#### Serviks Kanserinde F-18 FDG Dışı PET Radyofarmasötikleri

**1. Ga-68 Somatostatin Reseptör Hedefli PET Ajanları (Ga-68 SSTR PET):** Serviks kanserlerinin %2 kadarını nöroendokrin tümör alt tipi oluşturmakta olup bu tümörler lenfatik/hematojen yayılımları ile kötü prognoza sahiptir (4). Ga-68 SSTR PET ajanları SSTR 2 başta olmak üzere SSTR 2-3-5'e bağlanarak bu reseptörleri ekspres eden tümörlerin görüntülenmesi ve reseptör içeriğinin *in vivo* olarak tespitinde rol almaktadır. Nadir görülen bu tümörlerde F-18 FDG PET/BT değişen FDG aviditeleri ile birlikte primer ve metastazlarının tespitinde katkı sağladığı gösterilmiştir (42). Servikal nöroendokrin tümörlerin MR görüntülemesinde T2'de homojen sinyal ve kontrast tutulumu göstermesi ve düşük görünür difüzyon katsayısı değerleri tümör tespitini zorlaştırmaktadır (43). Bu tümörlerin SSTR ekspresyonu içeriklerine bağlı olarak Ga-68 SSTR PET ajanlarının lokal-uzak metastaz değerlendirme ve tedavi yönetiminde katkısı olabileceği bildirilmiştir (44).

**2. F-18 Florotimidin (FLT) PET:** F-18 FLT timidin analogu olup hücrelerde timidin kinaz aktivitesi ile bağlantılı olarak hücre proliferasyonunu tespit eden bir PET ajanıdır. F-18 FDG PET/BT ile karşılaştırıldığında F-18 FLT PET mitotik aktiviteyi hedef alması nedeniyle erken tedavi yanıtı değerlendirme şansı sunmaktadır. Özellikle RT sonrası tedavi yanıtının değerlendirilmesinde enflamasyon nedeniyle FDG PET/BT görüntüleme için 3 ay beklenen hastalarda tedavi sonuçlarının haftalar içerisinde tespit edilmesi etkin tedavi ve yan etkiler açısından hastalık gidişatını öngörmeye oldukça önemlidir (45). Serviks kanserinde ayrıca radyoterapi planlanmasında pelvik kemik iliği sahasının belirlenerek radyoterapi yan etkilerinin azaltılmasında katkı sağlayabileceği öngörülmektedir (46).

**3. F-18 Flormisonidazol (MISO) PET/F-18 Florozomisinabinosid (FAZA) PET:** Hipoksik hücrelerin radyoterapi ve kemoterapiye daha dirençli olduğu gösterilmiş olup kemoradyoterapinin refrakter hastaların belirlenmesinde hipoksik hücrelerin *in vivo* tespiti yol göstericidir. F-18 MISO/FAZA hücre içinde

çok basamaklı redüksiyon metabolizmasına sekonder hipoksik hücrelerdeki metabolitlere bağlanmaktadır. Literatürde serviks kanserinde F-18 MISO PET ile hipoksik alanların tespiti edilerek bu bölgelere daha yüksek radyoterapi dozları planlanmasının tedavi etkinliğini artırabileceği belirtilmiştir (47).

**4. Ga-68 Fibroblast Aktive Edici Protein İnhibitör (FAPI) PET:** Hücrelerde bulunan kanser ilişkili fibroblastların yüzeyinde bulunan FAP proteini hedef alan Ga-68 FAPI PET serviks kanserinde artan FAP ekspresyonu ile ilişkili olarak yüksek tümör/zemin aktivite tutulumu ile primer ve metastazların tespitinde katkı sağlayabileceği öngörülmektedir (48). Ayrıca literatürde FAP ekspresyon eden farklı metastatik tümörlerde teranöстик ajan olarak kullanımı bildirilmiş olup metastatik serviks kanserinde radyonüklid tedavi ajanı olarak potansiyel taşımaktadır (49).

#### F-18 FDG PET/MR

Entegre PET/MR cihazlarının geliştirilmesi ile birlikte F-18 FDG PET/MR'nin klinik kullanımı yıllar içerisinde artış göstermektedir. F-18 FDG PET ile tanımlanan metabolik tümör verilerinin ve MR'nin yüksek rezolüsyonlu anatomik görüntüleri birlikte kullanılması serviks kanserinin görüntülenmesinde tanısal doğruluğu artırmaktadır (50). PET/BT ile PET/MR'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda MR'den gelen anatomik verilerin özellikle yumuşak dokulara invazyonun belirlenmesinde tanısal üstünlük sağladığı gösterilmiştir (51). Gong ve ark. (52) preoperatif değerlendirmede servikste primer tümör tespitinde F-18 FDG PET/MR ve PET/BT için sırasıyla duyarlılık 2 cm'den küçük tümörlerde %94,4 ve %61,9; 2-4 cm arasındaki tümörlerde %89,7 ve %68,6, 4 cm'den büyük tümörlerde %100 ve %66,7 olarak bildirmiş ve PET/MR'nin duyarlılığının anlamlı ölçüde yüksek olduğunu vurgulamıştır. Aynı çalışmada vajinal infiltrasyonun tespitinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemekle birlikte mesane infiltrasyonunun tespitinde PET/MR'nin PET/BT'den daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (%80 vs. %14,3). Ayrıca lenf nodu metastaz tespitinde özellikle paraaortik alanda PET/MR'nin duyarlılığının PET/BT'den daha yüksek olduğu bildirilmiştir. PET/MR'de BT yerine MR'nin kullanılmasının verilen radyasyon dozlarının yaklaşık %20 oranında azalttığı bilinmektedir (53).

#### Serviks Kanserinde Yapay Zeka Uygulamaları

Günümüzde hızla gelişen yapay zeka teknolojileri tıbbi görüntüleme yöntemlerine entegre edilerek klinik uygulamaları gittikçe yaygınlaşmaktadır. Yapay

zeka teknolojilerinden derin öğrenme ve görüntü imajlarının dijital yorumlanması mevcut görüntüleme yöntemlerinin tanısal doğruluğunu artırmada önemli katkılar sunmaktadır. Bu uygulamalar ile özellikle PET, BT, MR ve USG gibi görüntüleme verilerinin işlenerek bilgisayar destekli tanı sistemini oluşturulmaktadır. Ming ve ark. (54) F-18 FDG PET/BT ile primer tümörün deteksiyonunda yapay zeka uygulamalarının tanısal doğruluğu %6-8,9 oranında artırdığını bildirmiştir. Shen ve ark. (55) ise serviks kanserinde kemoradyoterapi sonrası takip edilen hastalarda tedavi öncesi F-18 FDG PET/BT bulgularının derin öğrenme modeli ile değerlendirmesinin takipte lokal nüks ve uzak metastaz gelişen hastaları %89 ve %87 doğrulukla öngörebildiğini göstermiştir. İleride yaygınlaşan yapay zeka uygulamalarının serviks kanseri yönetiminde önemli etkisi olacağı öngörülmektedir.

#### Sonuç

Serviks kanseri gelişmiş toplumlarda her ne kadar azalsa da halen en sık görülen jinekolojik kanserlerden olup hastalık gidişatında görüntüleme yöntemlerinin tanısal gücü büyük önem taşımaktadır. F-18 FDG PET/BT serviks kanserinde farklı klinik endikasyonlar ile kullanımı vazgeçilmez bir görüntüleme yöntemi olup güncel kılavuzlar tarafından rutin olarak önerilmektedir. Tümör metabolizması hakkında verdiği bilgiler ile F-18 FDG PET/BT'nin gerek tanısal gerekse prognostik değeri literatürde pek çok çalışma ile kanıtlanmış olup tedavi yönetimini büyük ölçüde etkilediği gösterilmiştir. Gelişen teknolojiler ve yapay zeka uygulamalarının da yaygınlaşması ile birlikte F-18 FDG PET/BT'nin serviks kanserindeki katkısının artacağı düşünülmektedir.

#### Kaynaklar

1. Lin S, Gao K, Gu S, et al. Worldwide trends in cervical cancer incidence and mortality, with predictions for the next 15 years. *Cancer*. 2021;127:4030-4039.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global cancer observatory: cancer today. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France. 2020.
3. Reid R, Stanhope CR, Herschman BR, et al. Genital warts and cervical cancer. I. Evidence of an association between subclinical papillomavirus infection and cervical malignancy. *Cancer* 1982;50:377-387.
4. Moch H. Female genital tumours: WHO Classification of Tumours, Volume 4. WHO Classification of Tumours. 2020;4.
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
6. Bethesda M. SEER Cancer Stat Facts: Cervical Cancer. National Cancer Institute. 2019.



7. Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl 4):iv72-iv83.
8. Chuang LT, Temin S, Camacho R, et al. Management and Care of Women With Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J Glob Oncol* 2016;2:311-340.
9. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143 Suppl 2:22-36.
10. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Magnetic resonance imaging for detection of parametrial invasion in cervical cancer: An updated systematic review and meta-analysis of the literature between 2012 and 2016. *Eur Radiol* 2018;28:530-541.
11. Balcacer P, Shergill A, Litkouhi B. MRI of cervical cancer with a surgical perspective: staging, prognostic implications and pitfalls. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44:2557-2571.
12. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:64-84.
13. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. *Virchows Arch* 2018;472:919-936.
14. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, et al. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1996;62:19-24.
15. Carlson V, Delclos L, Fletcher GH. Distant metastases in squamous-cell carcinoma of the uterine cervix. *Radiology* 1967;88:961-966.
16. Byun JM, Kim YN, Jeong DH, Kim KT, Sung MS, Lee KB. Three-dimensional transvaginal ultrasonography for locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1459-1464.
17. Arribas S, Alcázar JL, Arraiza M, Benito A, Minguez JA, Jurado M. Three-Dimensional Transvaginal Sonography and Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Cervical Cancer: An Agreement Study. *J Ultrasound Med* 2016;35:867-873.
18. Fischerova D, Cibula D, Stenhova H, et al. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:766-772.
19. Sala E, Wakely S, Senior E, Lomas D. MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1577-1587.
20. Dappa E, Elger T, Hasenburg A, Düber C, Battista MJ, Hötter AM. The value of advanced MRI techniques in the assessment of cervical cancer: a review. *Insights Imaging* 2017;8:471-481.
21. Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. *Cancer Sci* 2010;101:1471-1479.
22. Liu B, Gao S, Li S. A Comprehensive Comparison of CT, MRI, Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/CT, and Diffusion Weighted Imaging-MRI for Detecting the Lymph Nodes Metastases in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis Based on 67 Studies. *Gynecol Obstet Invest* 2017;82:209-222.
23. He T, Sun J, Wu J, et al. PET-CT versus MRI in the diagnosis of lymph node metastasis of cervical cancer: A meta-analysis. *Microsc Res Tech* 2022;85:1791-1798.
24. Sponholtz SE, Mogensen O, Hildebrandt MG, et al. Sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer - A national prospective multicenter study (SENTIREC trial). *Gynecol Oncol* 2021;162:546-554.
25. Leblanc E, Katdare N, Narducci F, et al. Should Systematic Infra-renal Para-aortic Dissection Be the Rule in the Pretherapeutic Staging of Primary or Recurrent Locally Advanced Cervix Cancer Patients With a Negative Preoperative Para-aortic PET Imaging? *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:169-175.
26. Adam JA, van Diepen PR, Mom CH, Stoker J, van Eck-Smit BLF, Bipat S. [18F]FDG-PET or PET/CT in the evaluation of pelvic and para-aortic lymph nodes in patients with locally advanced cervical cancer: A systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 2020;159:588-596.
27. Lin A, Ma S, Dehdashti F, et al. Detection of distant metastatic disease by positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) at initial staging of cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:487-491.
28. Gee MS, Atri M, Bandos AI, Mannel RS, Gold MA, Lee SI. Identification of Distant Metastatic Disease in Uterine Cervical and Endometrial Cancers with FDG PET/CT: Analysis from the ACRIN 6671/GOG 0233 Multicenter Trial. *Radiology* 2018;287:176-184.
29. Fleming S, Cooper RA, Swift SE, et al. Clinical impact of FDG PET-CT on the management of patients with locally advanced cervical carcinoma. *Clin Radiol* 2014;69:1235-1243.
30. Salem A, Salem AF, Al-Ibraheem A, Lataifeh I, Almousa A, Jaradat I. Evidence for the use PET for radiation therapy planning in patients with cervical cancer: a systematic review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2011;4:173-181.
31. Li H, Wu X, Cheng X. Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2016;27:e43.

32. Perez CA, Grigsby PW, Camel HM, Galakatos AE, Mutch D, Lockett MA. Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA, and IIB carcinoma of uterine cervix: update of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:703-716.
33. Manganaro L, Lakhman Y, Bharwani N, et al. Staging, recurrence and follow-up of uterine cervical cancer using MRI: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology after revised FIGO staging 2018. *Eur Radiol* 2021;31:7802-7816.
34. Chu Y, Zheng A, Wang F, et al. Diagnostic value of 18F-FDG-PET or PET-CT in recurrent cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2014;35:144-150.
35. Chong A, Ha JM, Jeong SY, et al. Clinical Usefulness of (18) F-FDG PET/CT in the Detection of Early Recurrence in Treated Cervical Cancer Patients with Unexplained Elevation of Serum Tumor Markers. *Chonnam Med J* 2013;49:20-6.
36. Perrone AM, Dondi G, Coe M, et al. Predictive Role of MRI and 18F FDG PET Response to Concurrent Chemoradiation in T2b Cervical Cancer on Clinical Outcome: A Retrospective Single Center Study. *Cancers (Basel)* 2020;12:659.
37. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Metabolic response on post-therapy FDG-PET predicts patterns of failure after radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:185-190.
38. Scarsbrook A, Vaidyanathan S, Chowdhury F, Swift S, Cooper R, Patel C. Efficacy of qualitative response assessment interpretation criteria at 18F-FDG PET-CT for predicting outcome in locally advanced cervical carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:581-588.
39. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer* 2007;110:1738-1744.
40. Han S, Kim H, Kim YJ, Suh CH, Woo S. Prognostic Value of Volume-Based Metabolic Parameters of 18F-FDG PET/CT in Uterine Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2018;211:1112-1121.
41. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, et al. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. *J Clin Oncol* 2010;28:2108-2113.
42. Lin Y, Lin WY, Liang JA, et al. Opportunities for 2-[(18)F] fluoro-2-deoxy-D-glucose PET/CT in cervical-vaginal neuroendocrine carcinoma: case series and literature review. *Korean J Radiol* 2012;13:760-770.
43. Elsherif S, Odisio EGLC, Faria S, et al. Imaging and staging of neuroendocrine cervical cancer. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:3468-3478.
44. Damian A, Lago G, Rossi S, Alonso O, Engler H. Early Detection of Bone Metastasis in Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix by 68Ga-DOTATATE PET/CT Imaging. *Clin Nucl Med* 2017;42:216-217.
45. Cho LP, Kim CK, Viswanathan AN. Pilot study assessing (18) F-fluorothymidine PET/CT in cervical and vaginal cancers before and after external beam radiation. *Gynecol Oncol Rep* 2015;14:34-37.
46. Wyss JC, Carmona R, Karunamuni RA, Pritz J, Hoh CK, Mell LK. [(18)F]Fluoro-2-deoxy-2-d-glucose versus 3'-deoxy-3'-[(18) F]fluorothymidine for defining hematopoietically active pelvic bone marrow in gynecologic patients. *Radiother Oncol* 2016;118:72-78.
47. Georg P, Andrzejewski P, Baltzer P, et al. Changes in Tumor Biology During Chemoradiation of Cervix Cancer Assessed by Multiparametric MRI and Hypoxia PET. *Mol Imaging Biol* 2018;20:160-169.
48. Dendl K, Koerber SA, Finck R, et al. 68Ga-FAPI-PET/CT in patients with various gynecological malignancies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:4089-4100.
49. Ferdinandus J, Costa PF, Kessler L, et al. Initial Clinical Experience with 90Y-FAPI-46 Radioligand Therapy for Advanced-Stage Solid Tumors: A Case Series of 9 Patients. *J Nucl Med* 2022;63:727-734.
50. Nie J, Zhang J, Gao J, et al. Diagnostic role of 18F-FDG PET/MRI in patients with gynecological malignancies of the pelvis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0175401.
51. Schwartz M, Gavane SC, Bou-Ayache J, et al. Feasibility and diagnostic performance of hybrid PET/MRI compared with PET/CT for gynecological malignancies: a prospective pilot study. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:3462-3467.
52. Gong J, Liu H, Bao Z, Bian L, Li X, Meng Y. Relative clinical utility of simultaneous 18F-fluorodeoxyglucose PET/MRI and PET/CT for preoperative cervical cancer diagnosis. *J Int Med Res* 2021;49:3000605211019190.
53. Grueneisen J, Schaarschmidt BM, Heubner M, et al. Implementation of FAST-PET/MRI for whole-body staging of female patients with recurrent pelvic malignancies: A comparison to PET/CT. *Eur J Radiol* 2015;84:2097-2102.
54. Ming Y, Dong X, Zhao J, Chen Z, Wang H, Wu N. Deep learning-based multimodal image analysis for cervical cancer detection. *Methods* 2022;205:46-52.
55. Shen WC, Chen SW, Wu KC, et al. Prediction of local relapse and distant metastasis in patients with definitive chemoradiotherapy-treated cervical cancer by deep learning from [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Eur Radiol* 2019;29:6741-6749.



# Endometrium Kanserinde PET Görüntüleme

## PET Imaging of Endometrial Cancer

Caner Civan, Serkan Kuyumcu,

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

### Öz

F-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (PET)/bilgisayarlı tomografi (BT), endometriyal kanserde gelişmiş tanı ve tedaviyi kolaylaştırabilecek değerli bir tekniktir. Sınırlı uzaysal çözünürlüğü ve primer tümör tanısı performansının özellikle küçük lezyonları saptamada ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntülemeyle daha düşük olması nedeni ile PET, endometrial kanser taraması ve primer lezyonların tanısında önerilmemektedir. Ancak lenf nodu metastazlarının, uzak metastazların ve nüks endometriyum kanserinin teşhisinde konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre daha yüksek güvenilirliğe sahiptir ve en yararlı non-invaziv tanısı görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle PET, rutin olarak konvansiyonel görüntülemeye ek olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, tedavi yanıtını ve malignite derecesini daha iyi gösterebilmesi nedeni ile PET'in endometrial kanserdeki önemi artmaktadır. Bu derleme, endometrial kanser yönetiminde PET görüntülemenin mevcut durumunu, PET/MR görüntüleme ve yeni pozitron ajanlarındaki gelişmeleri özetlemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** F-18 FDG, endometrium kanseri, PET/CT, jinekolojik kanser

### Abstract

F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) is a valuable technique that may facilitate improved diagnosis and treatment in endometrial cancer. Due to its limited spatial resolution, the primary tumor diagnostic performance of PET is inferior to that of ultrasonography or magnetic resonance (MR) imaging particularly for detecting small lesions and is not recommended for early-stage screening and diagnosing primary lesions. PET has higher reliability in diagnosing lymph node metastases, distant metastases, and recurrence of endometrial cancer than conventional imaging modalities, and is considered most useful among non-invasive diagnostic imaging methods. Currently, PET is used as a supplement to conventional diagnostic imaging. However, the importance of PET in endometrial cancer is likely to increase with improved visualization of treatment response and degree of malignancy. This review summarizes the current status of PET imaging in the management of endometrial cancer and improvements in diagnostic technology, including PET/MR imaging and investigation of new positron tracers.

**Keywords:** F-18 FDG, endometrial cancer, PET/CT, gynaecological cancer

### Giriş

Endometrium kanseri (EK) gelişmiş ülkelerde kadınlarda en sık, gelişmekte olan ülkelerde ise serviks kanseri sonrası ikinci en sık görülen jinekolojik malignitedir (1). Obezite, metabolik sendrom ilişkili diyabet, polikistik over sendromu gibi risk faktörlerinin yanı sıra kalıtsal sendromlarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir (2). EK klinik, metabolik ve endokrin

özelliklere dayanan iki patogenetik tipte sınıflandırılabilir (3). Tip I, tüm EK olgularının çoğunluğunu oluşturan 1. veya 2. derece tipik endometrial adenokarsinomadır. Tip I EK östrojene duyarlı, genellikle endometrial hiperplaziye takiben gelişen, daha iyi prognozlu erken tanı konan tümörlerdir. Tip II ise daha az sıklıkla görülen 3. derece endometrial tümörleri, seröz veya şeffaf hücreli EK ve diğer nadir görülen yüksek dereceli histolojik alt tipleri

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Serkan Kuyumcu-İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 414 20 00 E-posta: serkan.kuyumcu@istanbul.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4745-3501

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

kapsayan, östrojene duyarlı olmayan kötü prognozlu tümörlerdir (Tablo 1).

Evreleme için en çok kullanılan Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (*The International Federation of Gynaecology and Obstetrics - FIGO*) sistemine (4) göre EK cerrahi olarak evrelendirilir (Tablo 2). Prognoz cerrahi evre ile doğrudan ilişkilidir ancak nüks ve/veya metastaz için histolojik tip ve derece, lenf-vasküler boşluk tutulumu ve tümör boyutu da risk faktörleri arasında yer almaktadır (2).

EK'nde görüntüleme, klinik remisyon veya şüpheli tümör nüksü ve/veya metastazının belirlenmesi için ameliyat öncesi değerlendirmede olduğu kadar ameliyat sonrası takipte de oldukça önemlidir. Transvajinal pelvik ultrasonografi (USG) vajinal kanaması olan postmenopozal hastada ilk görüntüleme tercihi olmalıdır. Endometrial kalınlığın 5 mm ve altında olduğu olgularda tekrarlayan kanama da yok ise malignite riski %1 olduğundan endometrial örnekleme genellikle gerekmez (5). Kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise myometrial invazyon veya servikal tutulumun değerlendirilmesinde değerlidir ancak mikroskopik tutulumu ekarte edememektedir (6). Ayrıca pelvik ve paraaortik lenf nodlarının değerlendirilmesinde duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. Jinekolojik malignitelere, F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) ile entegre bilgisayarlı tomografi (BT), hastalığın tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmesinde önemli role sahiptir. EK'nde FDG PET, genellikle uzak metastazların değerlendirilmesinde

tercih edilmekle birlikte; lenf nodlarının çıkarılmadığı, cerrahi evreleme yapılamayan hastalarda veya cerrahi aday olma olasılığı düşük hastalarda MRG ile birlikte kullanılabilir (7). Ancak esasen tedavi sonrası takip ile nüks ve uzak metastaz tespiti için tercih edilmektedir.

### Primer Tanı ve Evreleme

Primer tümörün tespitinde FDG PET'in rolü sınırlıdır. FDG PET, uzaysal rezolüsyonun düşük olması ve küçük

**Tablo 1. Endometrium kanseri sınıflaması**

	Tip I	Tip II
Sıklık	%60-70	%30-40
Menopoz başlangıcı	>50 yaş	<50 yaş
Endometrium	Hiperplazi	Atrofi
Östrojen ilişkisi	Evet	Hayır
Obezite, hiperlipidemi ve diyabet	Evet	Hayır
Tümör derecesi	Düşük (1-2)	Yüksek (3)
Myometrial invazyon	Yüzeysel	Derin
Lenfatik yayılım riski	Düşük	Yüksek
Prognoz	İyi	Kötü
5 yıllık sağkalım	%86	%59
Histolojik tip	Endometroid	Seröz
Tanı anında evre	Erken (FIGO evre I-II)	İleri (FIGO evre III-IV)

FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

**Tablo 2. FIGO evrelemesi ve beklenen 5 yıllık sağkalım oranları**

EVRE		5 yıllık sağkalım (%)	
I	<b>Tümör korpus uteri ile sınırlı</b>		
	IA	Myometrial invazyon yok veya %50'den daha az	90
	IB	Myometrial invazyon %50 veya daha fazla	78
II	<b>Servikal stromaya invazyon var ancak uterusu sınırlı</b>		74
III	<b>Tümörün lokal ve/veya bölgesel yayılımı</b>		
	IIIA	Korpus uteri ve/veya adneks serozasında tümör invazyonu	56
	IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum	36
	IIIC	Pelvik ve/veya para-aortik lenf nodu metastazı	
	IIIC1	Pelvik lenf nodu tutulumu	57
	IIIC2	Paraaortik lenf nodu tutulumu ± pelvik lenf nodu tutulumu	49
IV	<b>Mesane ve/veya barsak mukozasında invazyon ± uzak metastazlar</b>		
	IVA	Mesane ve/veya barsak mukozasını invazyon	22
	IVB	Uzak metastazlar (batın metastazlar ± inguinal lenf nodları)	21

FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

lezyonları tespit edememesi nedeni ile maligniteyi fizyolojik aktivite tutulumundan (8) ayırt etmekte yetersiz kalır. Bu nedenle, MRG ve USG ilk tanı için daha uygun görüntüleme yöntemleri olarak kabul edilmektedir. Ancak farklı endikasyonlarla PET görüntüleme yapılan hastalarda rastlanılan endometrial bulgular, rastlantısal olarak tespit edilebilecek EK'ni gözden kaçırmamak adına büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle jinekolojik organlarda PET görüntüleri değerlendirilirken fizyolojik süreçler başta olmak üzere malignite dışında FDG tutulumuna sebep olabilecek durumlar iyi bilinmelidir. Premenopozal bir hastada, endometriumda erken proliferatif faz ve adet sırasında fizyolojik artmış aktivite gözlenmesi normaldir (9). Ayrıca rahim içi araçlar varlığında endometrial aktivite izlenebilir. Postmenopozal hastada ise atrofi gibi benign süreçler metabolik endometrial aktivitenin artmasına neden olabilmekle birlikte, premenopozal kadınlarda sıklıkla rastlanılan bir bulgu olan hipermetabolik endometrial kalınlık artışı, postmenopozal bir kadında en iyi ihtimal ile hiperplaziyi düşündürmelidir. Uterus malignitelerinde tümöral lezyonun BT görüntülerde ayırt edilmesi zor olsa da PET görüntülerde tümöre ait belirgin metabolik aktivite tespit edilebilir. Ancak menopoza öncesi ve sonrası dönemde uterus leiomyomları gibi benign kitlelerin de FDG tutulumu gösterebildiği unutulmamalıdır. Bu nedenle, FDG tutulumu malignite tanısı için tek başına yeterli olmamalı ve malign transformasyon ayırıcı tanısı için PET görüntüleri raporları iken BT veya MRG'deki morfolojik özelliklerle korelasyon esas olmalıdır. Ek olarak meme kanseri nedeni ile FDG PET görüntüleme yapılan hastalarda görüntüleri değerlendirilirken tamoksifen kullanımının uterusu hiperplazi, polip, karsinom ve sarkom riskini artırdığı unutulmamalıdır.

EK'nde FIGO cerrahi evreleme sistemine göre klasik yöntem, total abdominal histerektomi, bilateral salpingooforektomi, periton yıkama ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonunu kapsamaktadır (1). Son yıllarda sağkalımı etkilemeden ameliyat sonrası oluşabilecek yan etkileri ciddi şekilde azaltması ve cerrahi sonrası kısa dönemde hayat kalitesini de artırması sebebiyle minimal invaziv cerrahi teknikler oldukça önem kazanmaktadır (10,11). Güncel yaklaşımda cerrahi olarak lenf nodunun değerlendirilmesine hastalığın risk seviyesine göre karar verilmektedir. Erken evre hastalıkta lenf nodu örneklemesi yapılmadan primer cerrahi yapılmakta veya gerekirse sentinel lenf nodu örneklemesi eklenmekte iken; yüksek riskli hastalarda pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu diseksiyonu standart cerrahiye eklenmektedir. Avrupa Medikal Onkoloji Derneği'nin (*European*

*Society For Medical Oncology* - ESMO) son kılavuzunda ameliyat öncesi değerlendirmede görüntüleme yöntemi olarak transvajinal US ve pelvik MRG rutin olarak önerilmektedir (12). Pelvis dışı metastaz riski yüksek olan hastalarda ise FDG PET yüksek özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri sebebiyle ek görüntüleme yöntemi olarak önerilmektedir. Lenf nodu metastazları hem en sık görülen metastaz hem de rekürren hastalık ve sağkalımı ön görmede önemli bir belirteç olması sebebiyle tanısal görüntüleme yöntemleriyle tespit edilmesi oldukça önemlidir. Yüksek dereceli tümörlerde, %50'den fazla myometriyum invazyonu, lenfovasküler invazyon ve serviks infiltrasyonunda lenf nodu metastaz riski oldukça yüksektir. Erken evre lokalize hastalıkta sağkalım %90-95'lerin üzerinde iken lokal lenf nodu metastazlarında bu oran %57'lere, paraaortik lenf nodu metastazlarında ise %49'lara düşmektedir (13). MRG'de metastatik lenf nodu için kriterler kısa aks boyutu pelviste 8 mm, retroperitonda ise 10 mm olarak belirlenmiştir (14). Yapılan çalışmalarda MRG'nin lenf nodu metastazlarını tespit etmede duyarlılığı %50, özgüllüğü ise %95 olarak gösterilmiştir. Bollineni ve ark. (7) meta-analiz çalışmasında FDG PET'in duyarlılığını %72 ve özgüllüğünü %94 olarak bildirmektedir. Atri ve ark. (15) yaptığı çalışmada tanısal BT ile karşılaştırıldığında metastatik lenf nodu tespitinde FDG PET'in batin ve pelvis için duyarlılığının %63'e %54, özgüllüğünün %83'e %85 ve eğri altında kalan alan değerlerinin %75'e %70 olduğu görülmektedir. Okuyucular arasındaki uyuma bakıldığında da *k* değerleri FDG PET için 0,84 tanısal BT için 0,73 olarak gösterilmiştir. Pelvik MRG ve FDG PET'in karşılaştırıldığı bir başka çalışmada özellikle MRG'de yüksek risk özellikleri taşıyan hasta gruplarında FDG PET'in metastatik lenf nodunu ön görmede klasik risk sınıflandırmalarından daha yüksek bir başarı gösterdiği tespit edilmiştir (16). FDG PET'in maliyetinin yüksekliği ve her merkezde ulaşımının bulunamaması sebebiyle bu yaklaşımın FDG PET'in gereksiz kullanımının önüne geçebileceği belirtilmiştir.

Pelvik bölge dışı uzak metastaz tespit edilmesi hastalığın prognozunu ciddi şekilde düşürmektedir. Uzak metastazların tespit edilmesi hem hedefe yönelik tedavi seçiminin değiştirilmesi, hem de gereksiz yere yapılacak cerrahinin veya lokal tedaviler kaynaklı potansiyel morbiditelerin de önüne geçmesi açısından katkı sağlamaktadır. FDG PET uzak metastazları %90'dan fazla duyarlılık ve özgüllük ile göstermektedir. Prospektif ve çok merkezli yapılan bir çalışmada %11,8 hastada uzak metastaz tespit edilmiştir (17). En sık uzak metastazlar periton, supraklaviküler, torasik ve inguinal lenf

nodu metastazları, akciğer, kemik ve karaciğer olarak gösterilmiştir.

### Yeniden Evreleme

EK'nde cerrahi sonrası karşılaşılan en önemli sorun pelvik nüksdür. Nükslerin sıklıkla semptomatik olması nedeni ile takipler genellikle 6 aylık aralıklarla fizik muayene ve jinekolojik değerlendirme ile yapılmaktadır (12). Özellikle yüksek riskli EK olgularının yaklaşık %20'sinde ilk üç yıl içinde nüks gelişir. Nüks sıklıkla vajinal kubbe veya pelvik ve/veya para-aortik lenf düğümlerinde meydana gelir. BT görüntüleme nüks hastalığın sadece %15'ini tespit edebilmesi sebebiyle rutin pratikte önerilmemektedir (12). FDG PET tekrarlayan lenf nodu metastazlarının tanısında yüksek (%92-93) duyarlılığı ve özgüllüğü (%93-100) (18) ve tüm vücudu değerlendirme kapasitesi ile tekrarlayan hastalığın saptanmasında tek başına BT'den daha duyarlı kabul edilmektedir (19). Ryu ve ark. (20) ameliyat sonrası takipte hastaliksız olarak kabul edilen olguların %15'inde FDG PET görüntüleme ile nüks tespit edildiğini göstermişlerdir. Ancak rutin takipte kullanımı ile ilgili çalışmalar yetersiz olup endikasyonu hasta bazında değerlendirilmelidir (21).

EK tanılı hastalarda ileri evre veya nüks hastalık durumunda 5 yıllık genel sağkalım %20-25'lere düşmekte olup, rekürren veya metastatik hastalıkta tedavi seçimi multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Bu hasta grubunda genellikle kemoterapi seçeneği olarak karboplatin ve paklitaksel tercih edilmektedir. Nüks hastalık genellikle yüksek dereceli tümörlerde, tanı anında ileri evre hastalıkta ve tip II EK tanılı hastalarda görülmekte olup en sık lokal lenf nodlarında ve vajinal güdük bölgesinde tespit edilmektedir (22). MRG, operasyon lojunda nüks hastalığı tespit etmekte kullanılmakta iken BT görüntüleme ise genellikle yüksek riskli hastalarda akciğer başta olmak üzere uzak metastaz tespitinde tercih edilmektedir (5). FDG PET ise hem pelvik bölgedeki nüks tespitinde hem de uzak metastazları göstermede oldukça yüksek duyarlılık (%90-100) ve özgüllüğe (%78-93) sahiptir (23,24). Kadkhodayan ve ark. (21) yaptığı toplam 11 çalışmanın (10 retrospektif, 1 prospektif) dahil edildiği vajinal kubbe nüksünün değerlendirildiği meta-analiz çalışmasında duyarlılığın %95,8, özgüllüğün %92,5, pozitif olabilirlik oranının 9,53, negatif olabilirlik oranının 0,075 olduğu gösterilmiştir. Lokal nüks, pelvik lenf nodu ve uzak metastaz tespitinde duyarlılık ve özgüllükler benzer olmakla birlikte paraaortik lenf nodu tespitinde

duyarlılık %80'lere düşmektedir (21). Ayrıca tüm hasta grubunda %22-35 arasında hastada tedavi planının değiştiği tespit edilmiştir (25,26).

### Prognostik Değeri

EK'nde ameliyat öncesi değerlendirmede en önemli risk faktörleri biyopsi sonucundaki histolojik tip ve tümörün derecesi olmakla birlikte görüntüleme yöntemleriyle birlikte hastalığın yayılımı da prognoz açısından önemli fikir sağlamaktadır. Evreleme amacıyla kullanılan PET görüntülemede elde edilen maksimum standart tutulum değeri (*maximum standart uptake value* -  $SUV_{maks}$ ) hastalığın agresiflik derecesini ön görmede yardımcıdır. Yapılan çalışmalarda primer tümörde izlenen yüksek SUV değerlerinin agresif tümör karakterini yansıttığı ve kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (27,28,29). Ayrıca SUV değerinin yanında metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizisi (TLG) gibi metabolik parametreler yüksek dereceli tümörlerde, invazyonda ve metastatik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur (29). Kitajima ve ark.'nın (29) yaptığı çalışmada MTV ve TLG'nin  $SUV_{maks}$ 'a göre yüksek riskli hastalar ile düşük riskli hastaların ayırımında daha kullanışlı olabileceği gösterilmiştir. Husby ve ark. (30) da derin myometriyum invazyonu ve lenf nodu metastazı bulunan hastaların ön görülmesinde MTV değerinin kullanılabileceğini; MTV eşik değerini kullanarak preoperatif belirlenecek yüksek riskli hastalar sayesinde düşük riskli hastalarda gereksiz olabilecek lenfadenektominin önlenileceğini vurgulamıştır (30). Bir başka çalışmada ise Chung ve ark. (31) lenf nodlarının  $SUV_{maks}$  değerinin primer tümör  $SUV_{maks}$  değerine oranının nüks hastalığı ön görmede kullanılabileceğini bildirmiştir.

### Gelecekte Endometrium Kanserinde PET

#### PET/MR

PET/MR, MRG'nin yumuşak doku kontrastını PET'in moleküler görüntüleme kapasitesiyle birleştiren oldukça hassas, jinekolojik malignitelerin yönetiminde tanısav avantajları gösterilmiş bir görüntüleme yöntemidir. PET/MR'nin kanser tespiti için daha duyarlı olduğunu veya lokal evrelemede tek başına MRG'den daha doğru olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (32). PET/MR, tümör yayılımının derecesini anatomik olarak daha hassas ve kesin olarak gösterebilmektedir. FDG PET/BT'nin EK'nde lenf nodu ve uzak metastazların tespitindeki yüksek duyarlılığı bilinmektedir (15,17). MRG, BT'den daha fazla yumuşak doku kontrastı sağladığından, PET/

MR, primer tümörün sınırlarını belirlemede ve EK için lokal infiltrasyonu saptamada PET/BT'den üstündür (32). Ayrıca PET/MR ile SUV değerinin yanı sıra MRG sayesinde difüzyon katsayısını (ADC) da elde etmek mümkündür. Uterus karsinomlarında, SUV ve görünür difüzyon katsayısı (*apparent diffusion coefficient* - ADC) değerlerinin kombinasyonu, hücresel proliferasyon (Ki-67) ile korele bulunmuştur (33). Yapılan bir çalışmada EK'nde,  $SUV_{maks}$  değerlerinin ADC minimum değerlerine oranı, yüksek dereceli tümörler, ileri evre, lenfovasküler tutulum, myometrium ve servikal invazyon ile ilişkili olarak bulunmuştur (34). SUV ve ADC değerleri farklı fizyolojik süreçlerin belirteçleri olduğu için tedavi yanıtı ile farklı ilişkileri olabilir. Bu nedenle, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde PET/MR ile elde edilen kantitatif parametrelerin kombinasyonu, bağımsız olarak değerlendirilen SUV ve ADC değerlerine göre daha faydalı olabilir. Ancak bu konuda henüz literatürde yeterli veri bulunmamaktadır.

**F-18 FES PET:** 16 $\alpha$ -[F-18]floro-17 $\beta$ -östradiol (FES), [F-18] işaretli östradiol analogu olup östrojen reseptör alfaya (ER- $\alpha$ ) yüksek afinite göstermektedir. EK'nde izlenen yüksek ER- $\alpha$  ekspresyonunun prognostik değeri ve sağkalım ile ilişkisi çalışmalarda gösterilmiştir (35,36). Nüks veya metastatik hastalıkta, endokrin tedavilerin özellikle düşük dereceli ve östrojen reseptör (ER) pozitif hastalarda fayda potansiyeli bulunmaktadır. Tümör biyolojisinin heterojenite gösterdiği ve tüm metastatik lezyonlardan histopatolojik örnekleme alınamayacağı da dikkate alındığında FES PET görüntüleme hem ER pozitif metastazların tespitinde hem de prognostik açıdan önem kazanmaktadır. Yamada ve ark.'nın (37) yaptığı çalışmada FES PET/BT'de primer lezyonda izlenen SUV değerinin progresyonsuz sağkalımda bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte FES-SUV değerinin evre, histoloji, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazları ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (37).

**Ga-68 FAPI PET:** Fibroblast aktive protein (FAP), kanser ilişkili fibroblastlarda ekspresyon göstermektedir. FAP inhibitör molekülleri ile işaretlenerek elde edilen Ga-68 FAPI ajanları ile yapılan PET/BT görüntüleme birçok kanser türünde umut vaat eden sonuçlar göstermektedir (38). Ga-68 FAPI PET/BT'de kadınlarda uterusta fizyolojik olarak diffüz tarzda FAP ekspresyonunu yansıtan aktivite tutulumları gösterilmiştir. Uterusta izlenen FAP aktivitesi reproduktif ve premenopozal dönemde, postmenopozal döneme göre daha yüksektir (39). Ayrıca daha büyük uterusta daha kalın myometriuma bağlı olarak, uterus

cerrahi öyküsü bulunan olgularda yara iyileşmesine sekonder ve miyomu bulunan hastalarda daha yüksek tutulum izlenmektedir (40). Uterusta yoğun FAPI tutulumu izlenmesi sebebiyle primer uterus kaynaklı malignitelerin tespitinde Ga-68 FAPI PET/BT'nin tanısallık gücü azalmaktadır (40). Zhang ve ark. (40) çalışmasında EK tanılı bir hastada Ga-68 FAPI PET/BT görüntülemesinde  $SUV_{maks}$  değerinin F-18 FDG'ye göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise primer lezyonda jinekolojik maligniteler içerisinde en yüksek tutulumun EK'nde olduğu bildirilmiştir (39). EK'nde metastatik lezyonlarda yoğun FAP ekspresyonunu gösteren olgu sunumları, teranostik bir ajan olan FAPI'nin radyonüklid tedavi potansiyelini vurgulamaktadır. Ancak literatürde çok az sayıda yayın bulunması nedeni ile bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

### Kaynaklar

1. Kasius JC, Pijnenborg JMA, Lindemann K, et al. Risk Stratification of Endometrial Cancer Patients: FIGO Stage, Biomarkers and Molecular Classification. *Cancers* (Basel) 2021;13.
2. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:12-39.
3. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *The Lancet Oncology* 2014;15:e268-e278.
4. Pecorelli S, Benedet JL, Creasman WT, Shepherd JH. FIGO staging of gynecologic cancer. 1994-1997 FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;64:5-10.
5. Faria SC, Devine CE, Rao B, Sagebiel T, Bhosale P. Imaging and Staging of Endometrial Cancer. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 2019;40:287-294.
6. Andreano A, Rechichi G, Rebora P, Sironi S, Valsecchi MG, Galimberti S. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2014;24:1327-1338.
7. Bollineni VR, Ytre-Hauge S, Bollineni-Balabay O, Salvesen HB, Haldorsen IS. High Diagnostic Value of 18F-FDG PET/CT in Endometrial Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *J Nucl Med* 2016;57:879-885.
8. 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;45:266-271.
9. Prabhakar HB, Kraeft JJ, Schorge JO, Scott JA, Lee SI. FDG PET-CT of gynecologic cancers: pearls and pitfalls. *Abdom Imaging* 2015;40:2472-2485.

10. Janda M, Gebiski V, Brand A, et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:772-780.
11. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009;27:5331-5336.
12. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33:860-877.
13. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol* 2010;116:1141-1149.
14. Nougaret S, Horta M, Sala E, et al. Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol* 2019;29:792-805.
15. Atri M, Zhang Z, Dehdashti F, et al. Utility of PET/CT to Evaluate Retroperitoneal Lymph Node Metastasis in High-Risk Endometrial Cancer: Results of ACRIN 6671/GOG 0233 Trial. *Radiology* 2017;283:450-459.
16. Fasmer KE, Gulati A, Dybvik JA, et al. Preoperative pelvic MRI and 2-[18F]FDG PET/CT for lymph node staging and prognostication in endometrial cancer-time to revisit current imaging guidelines? *Eur Radiol* 2022.
17. Gee MS, Atri M, Bandos AI, Mannel RS, Gold MA, Lee SI. Identification of Distant Metastatic Disease in Uterine Cervical and Endometrial Cancers with FDG PET/CT: Analysis from the ACRIN 6671/GOG 0233 Multicenter Trial. *Radiology* 2018;287:176-184.
18. Lee SI, Catalano OA, Dehdashti F. Evaluation of gynecologic cancer with MR imaging, 18F-FDG PET/CT, and PET/MR imaging. *J Nucl Med* 2015;56:436-443.
19. Kilcoyne A, Chow DZ, Lee SI. FDG-PET for Assessment of Endometrial and Vulvar Cancer. *Semin Nucl Med* 2019;49:471-483.
20. Ryu SY, Kim K, Kim Y, et al. Detection of recurrence by 18F-FDG PET in patients with endometrial cancer showing no evidence of disease. *J Korean Med Sci* 2010;25:1029-33.
21. Kadkhodayan S, Shahriari S, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. Accuracy of 18-F-FDG PET imaging in the follow up of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol* 2013;128:397-404.
22. Sohaib SA, Houghton SL, Meroni R, Rockall AG, Blake P, Reznik RH. Recurrent endometrial cancer: patterns of recurrent disease and assessment of prognosis. *Clin Radiol* 2007;62:28-34; discussion 35-26.
23. Chung HH, Kang WJ, Kim JW, et al. The clinical impact of [(18)F]FDG PET/CT for the management of recurrent endometrial cancer: correlation with clinical and histological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1081-1088.
24. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Performance of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in the diagnosis of recurrent uterine cancer: comparison with PET and enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:362-372.
25. Saga T, Higashi T, Ishimori T, et al. Clinical value of FDG-PET in the follow up of post-operative patients with endometrial cancer. *Ann Nucl Med* 2003;17:197-203.
26. Park JY, Kim EN, Kim DY, et al. Clinical impact of positron emission tomography or positron emission tomography/computed tomography in the posttherapy surveillance of endometrial carcinoma: evaluation of 88 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:1332-1338.
27. Walentowicz-Sadlecka M, Malkowski B, Walentowicz P, et al. The preoperative maximum standardized uptake value measured by 18F-FDG PET/CT as an independent prognostic factor of overall survival in endometrial cancer patients. *Biomed Res Int* 2014;2014:234813.
28. Budak A, Beyan E, Inan AH, et al. PET Parameters are Useful in Predicting Endometrial Cancer Risk Classes and Prognosis. *Nuklearmedizin* 2021;60:16-24.
29. Kitajima K, Suenaga Y, Ueno Y, et al. Preoperative risk stratification using metabolic parameters of (18)F-FDG PET/CT in patients with endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1268-1275.
30. Husby JA, Reitan BC, Biermann M, et al. Metabolic Tumor Volume on 18F-FDG PET/CT Improves Preoperative Identification of High-Risk Endometrial Carcinoma Patients. *J Nucl Med* 2015;56:1191-1198.
31. Chung HH, Cheon GJ, Kim JW, Park NH, Song YS. Prognostic value of lymph node-to-primary tumor standardized uptake value ratio in endometrioid endometrial carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:47-55.
32. Ward RD, Amorim B, Li W, et al. Abdominal and pelvic 18F-FDG PET/MR: a review of current and emerging oncologic applications. *Abdom Radiol (NY)* 2021;46:1236-1248.
33. Surov A, Meyer HJ, Schob S, et al. Parameters of simultaneous 18F-FDG-PET/MRI predict tumor stage and several histopathological features in uterine cervical cancer. *Oncotarget* 2017;8:28285-28296.
34. Shih IL, Yen RF, Chen CA, et al. Standardized uptake value and apparent diffusion coefficient of endometrial cancer evaluated with integrated whole-body PET/MR: Correlation with pathological prognostic factors. *J Magn Reson Imaging* 2015;42:1723-1732.
35. Jongen V, Briët J, de Jong R, et al. Expression of estrogen receptor-alpha and -beta and progesterone receptor-A and -B in a large cohort of patients with endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009;112:537-542.
36. Tsujikawa T, Yoshida Y, Mori T, et al. Uterine tumors: pathophysiologic imaging with 16alpha-[18F]fluoro-17beta-estradiol and 18F fluorodeoxyglucose PET--initial experience. *Radiology* 2008;248:599-605.



37. Yamada S, Tsuyoshi H, Yamamoto M, et al. Prognostic Value of  $16\alpha$ -( $^{18}$ F)-Fluoro- $17\beta$ -Estradiol PET as a Predictor of Disease Outcome in Endometrial Cancer: A Prospective Study. *J Nucl Med* 2021;62:636-642.
38. Kuyumcu S, Sanli Y, Subramaniam RM. Fibroblast-Activated Protein Inhibitor PET/CT: Cancer Diagnosis and Management. *Front Oncol* 2021;11:758958.
39. Dendl K, Koerber SA, Finck R, et al. ( $^{68}$ Ga)-FAPI-PET/CT in patients with various gynecological malignancies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:4089-4100.
40. Zhang X, Song W, Qin C, et al. Uterine Uptake of  $^{68}$ Ga-FAPI-04 in Uterine Pathology and Physiology. *Clin Nucl Med* 2022;47:7-13.



# Over Kanserinde F-18 FDG PET/BT Görüntüleme

## F-18 FDG PET/CT Imaging in Ovarian Cancer

Edanur Topal, Yasemin Şanlı

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

### Öz

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

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

### Abstract

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

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

### Giriş

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

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

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

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Yasemin Şanlı, İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 212 414 20 00 E-posta: yasemin.sanli@istanbul.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1267-2379

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

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

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

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

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

- Başlangıç tanı ve evreleme
- Prognoz tayini
- Tedavi planlaması

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

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

## Over Kanserinde Evreleme

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

### 1. Primer Tanı ve Evreleme

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

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

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

Tablo 1. Over kanseri FIGO evrelemesi

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

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

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

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

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

## 2. Peritoneal İmplantların Tespiti

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

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

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

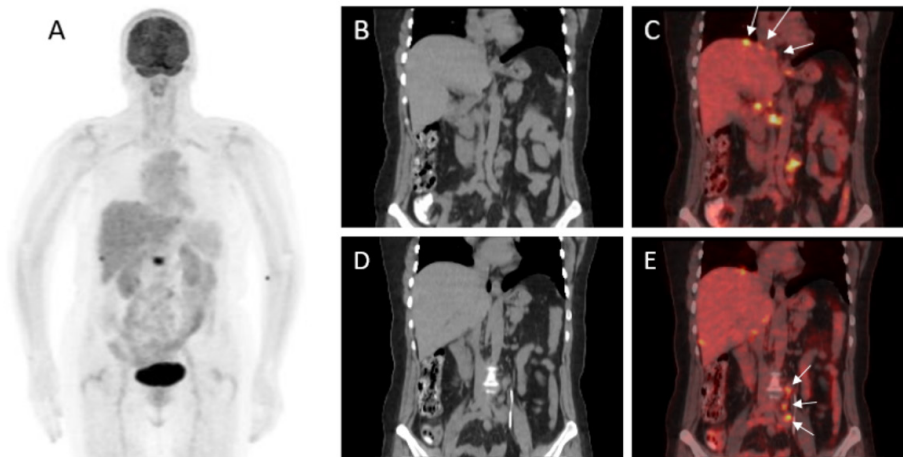
### Over Kanserinde Yeniden Evreleme

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

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

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

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



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

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

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

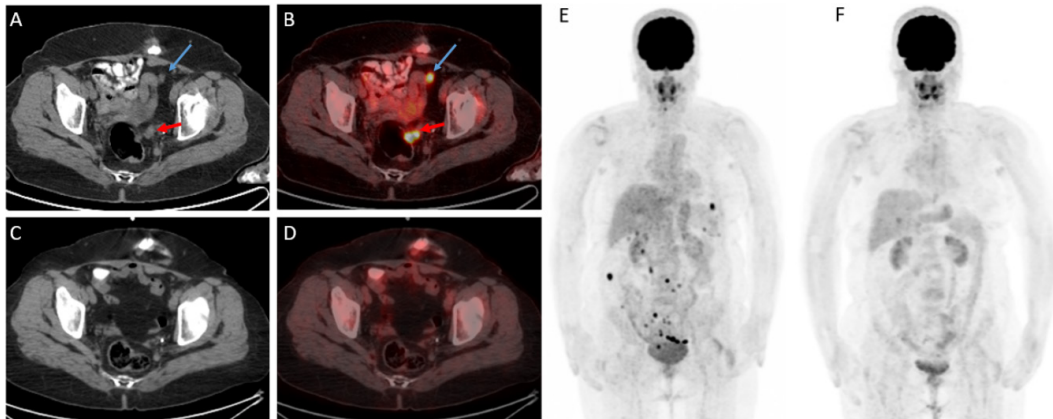
#### Over Kanserinde Tedaviye Yanıt Değerlendirme

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

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

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

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



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

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

#### Over Kanserinde Prognoz Tayini ve Prediktif Değeri

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

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

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

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

#### Over Kanserinde F-18 FDG Dışı PET Radyofarmasötikleri

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

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

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

## Kaynaklar

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



26. Cho H, Lee YS, Kim J, et al. Overexpression of glucose transporter-1 (GLUT-1) predicts poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *Cancer Invest* 2013;31:607-615.
27. Chung HH, Kwon HW, Kang KW, et al. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1966-1972.
28. Han S, Kim H, Kim YJ, et al. Prognostic value of volume-based metabolic parameters of (18)F-FDG PET/CT in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nucl Med* 2018;32:669-677.
29. Caobelli F, Alongi P, Evangelista L, et al. Predictive value of (18)F-FDG PET/CT in restaging patients affected by ovarian carcinoma: a multicentre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:404-413.
30. Beiderwellen K, Grueneisen J, Ruhlmann V, et al. [(18)F]FDG PET/MRI vs. PET/CT for whole-body staging in patients with recurrent malignancies of the female pelvis: initial results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:56-65.
31. Queiroz MA, Kubik-Huch RA, Hauser N, et al. PET/MRI and PET/CT in advanced gynaecological tumours: initial experience and comparison. *Eur Radiol* 2015;25:2222-2230.
32. Paleari L, Gandini S, Provinciali N, et al. Clinical benefit and risk of death with endocrine therapy in ovarian cancer: A comprehensive review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017;146:504-513.
33. van Kruchten M, de Vries EF, Arts HJ, et al. Assessment of estrogen receptor expression in epithelial ovarian cancer patients using 16 $\alpha$ -18F-fluoro-17 $\beta$ -estradiol PET/CT. *J Nucl Med* 2015;56:50-5.
34. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. (68)Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med* 2019;60:801-805.
35. Zhao L, Pang Y, Luo Z, et al. Role of [(68)Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in the evaluation of peritoneal carcinomatosis and comparison with [(18)F]-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:1944-1955.
36. Perumal M, Stronach EA, Gabra H, et al. Evaluation of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose- and 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine-positron emission tomography as biomarkers of therapy response in platinum-resistant ovarian cancer. *Mol Imaging Biol* 2012;14:753-761.
37. Munk Jensen M, Erichsen KD, Bjorkling F, et al. Imaging of treatment response to the combination of carboplatin and paclitaxel in human ovarian cancer xenograft tumors in mice using FDG and FLT PET. *PLoS One* 2013;8:e85126.



# Vulva-Vajina Kanserlerinde PET/BT Görüntüleme

## PET/CT Imaging in Patients with Vulvar and Vaginal Cancer

Emine Göknur Işık

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

### Öz

Vulva ve vajina kanserleri jinekolojik maligniteler içerisinde oldukça düşük bir oranda, çoğunlukla postmenopozal dönemde ve ileri yaşta görülmektedir. Birçok alt tipi insan papilloma virüs (HPV) ile ilişkili bulunmuş olmakla birlikte standart bir tarama testi yoktur ve genellikle semptomatik hale geldiğinde tanı konulmaktadır. Evreleme tedavi planı açısından önemlidir. Tedavide erken evrede cerrahi ilk tercihtir; ancak lokal ileri ve metastatik hastalıkta kemoterapi ve/veya radyoterapi kombinasyonları kullanılır. F-18 florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) primer tümörü belirlemekle birlikte lenf nodu ve uzak metastazı göstermede diğer görüntüleme yöntemlerine göre oldukça başarılıdır. Görüntülemeye özellikle lenf nodlarında pozitiflik saptanması durumunda tedavi kararı tamamen değişebilmektedir. Buna rağmen yanlış pozitiflikleri de göz ardı etmemek gerekir. Vulva kanserlerinde nispeten daha fazla sayıda çalışma olmakla birlikte vajinal kanserlerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bu derlemede vulva ve vajina kanserlerinde görüntülemeye PET/BT'nin katkıları ele alınacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Vulva kanseri, vajina kanseri, jinekolojik kanserler, PET/BT

### Abstract

Vulva and vagina cancers are seen at a very low rate among gynecological malignancies. They mostly appear in the postmenopausal period and in advanced age. Although many subtypes have been associated with HPV, there is no standard screening test and patients are usually diagnosed when become symptomatic. Staging is important for the treatment plan. Surgery is the first choice in the early stage, but combinations of chemotherapy and/or radiotherapy are used in locally advanced and metastatic diseases. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) not only detects the primary tumor, but also it is quite successful in showing lymph nodes and distant metastasis compared to other imaging methods. PET positivity can completely change the treatment decision be guided to primary chemoradiotherapy by avoiding surgery if positive nodes are detected due to its high specificity. However, false positive findings should not be ignored. Also, there are relatively rare studies in two groups of cancer, it is seen that more studies are needed in especially vaginal cancers. In this review, the contributions of PET/CT in the imaging of vulvar and vaginal cancers will be discussed.

**Keywords:** Vulva cancer, vaginal cancer, gynecological cancers, PET/CT

### Giriş

Vulva ve vajina kanserleri jinekolojik kanserlerin %1'i gibi oldukça küçük bir kısmını oluşturmaktadır (1). Her iki kanser grubunda olguların en az %80'inde bildirilen histopatolojik alt tip skuamöz hücreli kanserlerdir (SCC). Nadir görülen kanserler olmaları nedeniyle literatürde F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron

emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ile yapılan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte tümör evrelemesinde ve tedavi yönetiminin doğru bir şekilde yapılmasında klinik pratiğe ciddi katkı sağladığı gösterilmektedir. Yapılan bir çalışmada hasta yönetiminde %36, prognostik etki belirlemede %51 oranında bir değişime neden olduğu görülmüştür (2). Bununla birlikte yanlış pozitiflik ve uzak metastaz

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Öğretim Üyesi Emine Göknur Işık, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 414 20 00 E-posta: egoknur@istanbul.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3786-8052

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

bulgularının da nadir olmaması nedeniyle PET/BT bulgularının dikkatli yorumlanması gerekmektedir (3). Bu derlemede F-18 FDG PET/BT'nin vulva ve vajina kanserlerindeki rolü tartışılmaktadır.

### Vulva Kanseri

Vulva kanseri %4 gibi bir oranla nadir görülen jinekolojik malignitelerdendir. Tüm kanserler arasında görülme oranı ise %0,6 olarak bildirilmiştir (4). Vulva kanserinin en yaygın bilinen beş alt tipi vardır: SCC (olguların %95'ini oluşturur), adenokarsinom, melanoma (2. en sık vulva kanser nedeni), sarkom ve bazal hücreli karsinom.

Genellikle postmenapozal dönemde ve ileri yaş kadınlarda görülmekte olup, yavaş büyüyen ve bölgesel yayılım yapan kanserlerdir. Vulvanın preinvaziv kanseri serviks kanserinde olduğu gibi vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN) I: hafif displazi; VIN II: orta displazi ve VIN III: şiddetli displazi şeklinde sınıflandırılır. Karsinoma *in situ* evresi (VIN III) yıllarca sessiz kalabilir (5). Lezyonun konumu nedeniyle erken teşhis invaziv evreye geçmeden tedavi edilmesine olanak sağlayabilmektedir. VIN lezyonu bulunan kadınların %50'si asemptomatiktir. Diğer yarısı ise vulvada kaşıntı, yanma şikayetleri ile kliniğe başvurmakta ya da bir lezyonun bulunmasından şikayet edebilmektedir. Daha az görülen semptomlar vulvada kanama, akıntı ya da dizüridir (5,6).

Vulva kanserleri insan papilloma virüs (HPV) ilişkili ve HPV ilişkisiz olarak iki gruba ayrılabilir. HPV ilişkili olanlar kanserlerin %57'sini oluşturur. SCC özellikle HPV 16 ve HPV 18 ile ilişkilidir. Özellikle bir etiyolojik faktör olmamakla birlikte ileri yaş, postmenapozal dönemde görülen kronik östrojen eksikliğine bağlı oluşan vulva distrofisi, kronik tahriş, HPV, sigara, çok eşli cinsel yaşam, immün supresyon risk faktörleri arasında sayılabilir. HPV ilişkisiz olanlarda ise liken skleroz risk faktörü olarak sayılabilir (7).

Lezyonların %70'i labia majörden köken alır, bunu sırasıyla labia minör, perine, klitoris ve mons pubis takip eder. Lokal yayılım genellikle vajina, üretra ve anüse doğru olmaktadır. Yaygın lenfatik ağ nedeniyle bölgesel yayılım en yakın lenf nodları olan ipsilateral inguinal bölgeye, daha sonra pelvik lenf nodlarıdır. Orta hattı veya klitoris geçen tümörlerde bilateral inguinal lenf nodlarına yayılım görülebilmektedir. Primer tümör boyutu küçük olsa dahi lenf nodu yayılımı çok yüksek olabilen vulva tümörlerinde, 5 mm'nin altındaki tümörlerde dahi %20 oranında lenf nodu metastazı görülebilmektedir (8). Evreleme sistemi olarak FIGO

sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 1). Bu sınıflama tümör boyutu, invazyon derinliği, tümör yaygınlığı, inguinal ve pelvik lenf nodu durumu dikkate alınarak yapılmaktadır. Lenf nodu metastazı vulva kanseri için en önemli prognostik faktördür. Inguinal lenf nodu metastazı varlığı tümör evrelemesini Evre 1'den Evre 3'e yükseltmektedir. Pelvik lenf nodu tutulumu ise evre IVB, uzak metastaz olarak yorumlanmaktadır. Beş yıllık sağkalım evre I ve II'de %86 iken, evre III ve IVA'de %57 ve metastatik hastada (evre IVB) %17 olarak bildirilmektedir (9). Uzak metastazı nadir olmakla birlikte hematogen yol ile akciğerlerde görülmektedir.

Tedavide ilk tercih T1 ve T2 tümörlerde radikal geniş eksizyon ve inguinal lenf nodlarının diseksiyonudur. Lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu biyopsisi diseksiyonda tanısal doğruluğu artıran yöntemlerdir (Bkz; Jinekolojik Kanselerde Sentinel Lenf Nodu Haritalama). Vulva kanserinde lenf nodu haritalaması (radyonüklid lenfosintigrafi) lenfödem, yara yeri açılması gibi lenfadenektominin yarattığı komplikasyonlardan kaçınmak için tercih edilen bir yöntemdir. 4 cm'den küçük tek taraflı tümör ve klinik olarak NO hastalarda tercih edilir. Sentinel lenf nodu (SLN) yapılan ve cerrahisi buna göre düzenlenen olguların uzun dönem takiplerinde komplet lenfadenektomi olgularına göre toplam yaşam süresi aynı iken, postoperatif ve uzun dönem komplikasyonlarda ortalama 2/3 oranında bir azalma izlenmiştir. Lenf nodu metastazı bulunan hastalarda bölgesel hastalık kontrolünü sağlamada post-op RT tedavisi sağkalıma katkı sağlamaktadır (5).

Uzak metastazlarda SCC'lere etki ettiği bilinen cisplatin, metotreksat, siklofosamid, bleomisin ve mitomisin C gibi kemoteröpatikler tercih edilmektedir. Ayrıca yeni biyolojik ajanlar olan tirozin kinaz inhibitörleri (gefitinib ve erlotinib) tedavide kullanılabilir. Gefitinib'in trastuzumab ile kombine kullanıldığı bir çalışmada insan vulva kanseri hücresinde radyosensitiviteyi artırdığı gösterilmiştir (10).

Hastalığın standart bir tarama testi yoktur. Tarama PAP smear test ve fizik muayene ile yapılabilir. Ancak tümör tespit edildikten sonra tümör yayılımını değerlendirmek ve evreleme amaçlı görüntüleme yapılmalıdır. MR tümör boyutu ve yayılımı değerlendirmede yumuşak doku rezolüsyonunun yüksek olması nedeniyle tercih edilebilir. PET/BT görüntülemenin lenf nodu metastazında duyarlılığı düşük olmakla birlikte uzak metastaz değerlendirilmesinde negatif öngörü değerinin (NÖD) yüksek olması nedeniyle tercih edilmektedir (3,11). F-18 FDG PET/BT'nin primer tümör belirlemede duyarlılığı konvansiyonel radyolojik yöntemlere göre düşük

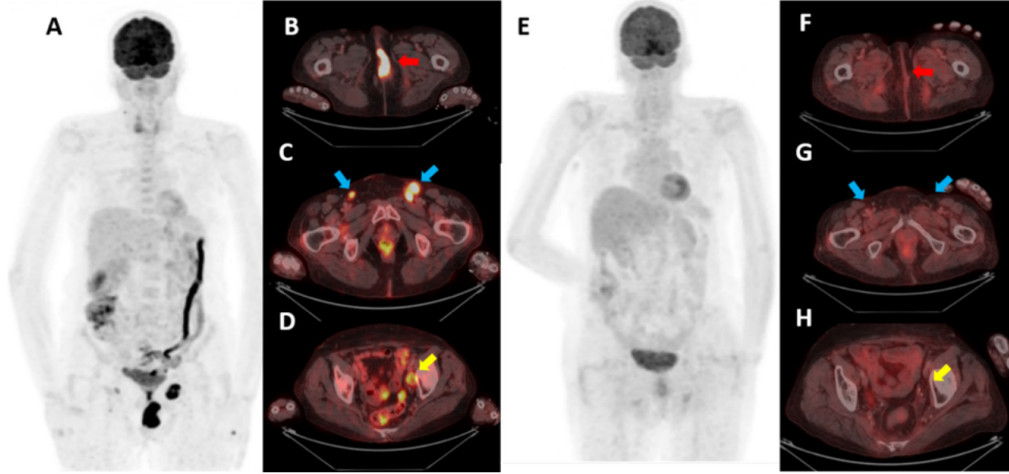
olmakla birlikte lenf nodlarının değerlendirilmesinde özgüllüğünün yüksek olması nedeniyle tedavi yönetiminde -morbiditesi yüksek olabilecek cerrahi işlemler ya da kemo-radyoterapi kararının belirlenmesinde- önemli rol oynar (Şekil 1). Preoperatif negatif PET/BT bulgularının lenf nodu ve uzak metastazı dışlayabildiği için daha az invazif cerrahi gereken hastaları seçebildiği gösterilmiştir (12). Bu nedenle lokal ileri ve invazif tümörlerin evrelemede öncelikle tercih edilmelidir. F-18 FDG PET/BT ile primer tümörün SCC olması durumunda duyarlılık %100 olarak bildirilirken bu oran SCC dışı patolojilerde %60'lara düşmektedir (13). Özellikle vulva depositlerinin tespitinde -fizik muayenede deposit göstergesi olmamasına rağmen- primer tümörü saptamada daha duyarlıdır. Ancak PET öncesi yapılan biyopsi ya da tıbbi cerrahi prosedürler ve üriner kontaminasyonun yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği gibi primer tümörü de gizleyebileceği akılda tutulmalıdır. Yanlış negatif sonuçlar ise nodal mikrometastazlar ya da nekrozdan kaynaklanabilmektedir (12). Cohn ve ark.'nın (14) yaptıkları 15 hastanın değerlendirildiği çalışmada vulvar SCC saptanan en az 2 cm büyüklüğünde ve en az 1 mm invazyonu olan hastaların 6'sında pozitif görüntüleme verisi elde edilmiş ve yalnızca bir hasta

yanlış pozitif olarak değerlendirilmiştir. Lokal lenf nodu evrelemede hasta bazlı analizde duyarlılık %80, özgüllük %90, pozitif öngörü değeri (PÖD) %80, NÖD %90 olarak bildirilmiştir (14). Başka bir çalışmada F-18 FDG PET/BT'nin vulva kanseri ağırlıklı vulva ve vajina kanserlerini içeren bir seride hastalığın yaygınlığını belirlemede, doğru evrelemeye ve yeniden evrelemeye katkıda bulunmada yararlı bir görüntüleme modalitesi olabileceği gösterilmiştir (15). Kamran ve ark. (11) yaptıkları bir çalışmada vulva kanserinde evrelemede duyarlılık, özgüllük, PÖD, NÖD ve doğruluğu sırasıyla %50, %100, %100, %57 ve %70 olarak tanımlamışlardır. PET/BT'nin yüksek PÖD nedeniyle ileri evre hastalıkta tedavi planı belirlemek için kullanılabileceğini ancak düşük duyarlılığı nedeniyle lenf nodu evrelemesi için uygun olmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte Garganese ve ark.'nın (16) yaptığı başka bir çalışmada SLN için uygun olmayan ve klinik olarak NO kabul edilen 47 hastada inguinal bölge metastazlarını tespit etmede PET/BT'nin duyarlılığı %56, özgüllüğü %88, NÖD %93 ve PÖD %38 olarak bulunmuştur. Collarino ve ark. (17) ise evreleme hastalarında PET/BT'nin lenf nodu metastazı saptamada duyarlılığını %95, özgüllüğünü %75 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca 3. saatte alınan geç görüntülemenin duyarlılık ve

**Tablo 1. Vulva kanserinde revize edilmiş (2021) FIGO sınıflaması**

Evre	Tanımlama ve TNM sınıflaması	5 yıllık sağkalım
Evre I	Vulva ya da perinede yerleşimli <2 cm lezyon (T1), Lenf nodu metastazı yok (N0)	%78
Evre I A	≤2 cm lezyon vulva ya da perinede yerleşimli ancak ≤1 mm stromal invazyon mevcut Lenf nodu metastazı yok (N0)	
Evre I B	2 cm'den küçük lezyon vulva ya da perinede yerleşimli ancak >1 mm stromal invazyon mevcut Lenf nodu metastazı yok (N0)	
Evre II	2 cm'den büyük vulva ya da perinede yerleşimli lezyon (T2) Lenf nodu metastazı yok (N0)	%58
Evre III	Herhangi bir boyutta tümör, alt üretra veya vajina veya anüs tutulumu (T3) veya ipsilateral lenf nodu metastazı (N1)	%43
Evre III A	Üst üçte ikisine hastalık yayılımı olan herhangi bir boyuttaki tümör üretra, vajinanın üst üçte ikisi, mesane mukozası, rektal mukoza veya bölgesel lenf nodu metastazı ≤5 mm	
Evre III B	Bölgesel lenf nodu metastazı >5 mm	
Evre III C	Ekstrakapsüler yayımlı bölgesel lenf düğümü metastazları	
Evre IV A	Üst üretra mesane mukozası, rektal mukoza, pelvik kemik tutulumlarından biri olması (T4), Bilateral bölgesel lenf nodu tutulumu (N2)	%13
Evre IV B	Pelvik lenf nodları da dahil olmak üzere herhangi bir uzak metastaz olması (M1)	

T1: Vulva ile sınırlı, T2: Bitişik perineal yapılarla genişleme ± pozitif inguinal lenf nodları, T3: Herhangi birine yayılma: Üretra, vajina, mesane, rektum, pelvik kemik  
N0: Nodal metastaz yok, N1: 1 lenf nodu met ≥5 mm veya en fazla 2 lenf nodu mets <5 mm, N2: ≥2 lenf nodu mets ≥5 mm veya ≥3 lenf nodu mets <5 mm, N3: Sabit veya  
ülsere bölgesel lenf düğümleri, M0: uzak metastaz yok, M1: Uzak metastaz (pelvik lenf nodu metastazları dahil)



**Şekil 1.** Postmenopozal dönemde, 74 yaşında kadın hasta, kaşıntı ve karın ağrısı şikayeti ile yapılan tetkiklerinde vulva kanseri saptanmış olup evreleme amacı ile yapılan F-18 FDG PET/BT'de MIP (A) ve aksiyel (B, C ve D) görüntülerinde primer tümörde yoğun metabolizma artışı (kırmızı ok), bilateral inguinal lenf nodları (mavi ok) ve sol eksternal iliak (sarı ok) hipermetabolik lenf nodlarına ait görünüm izlenmektedir. Lenf nodu metastazı nedeniyle kemo-radyoterapi alan hastada tedavi sonrası yanıt değerlendirme görüntülerinde (E, F, G ve H) tedaviye tama yakın metabolik ve anatomik yanıt saptanmıştır

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MIP: Maksimum yoğunluk projeksiyonu

PÖD'yi iyileştirmedeğini belirtmişlerdir. Lin ve ark.'nın (3) yaptığı 17 hastanın dahil edildiği bir çalışmada F-18 FDG PET/BT'nin evrelemede lenf nodu metastazlarını %92 duyarlılık, %91 özgüllük, %95 NÖD ve %85 PÖD ile gösterebildiği bildirilmiştir. Evrelemede lenf nodlarının semi-kantitatif değerlendirmesine baktığımızda ise farklı  $SUV_{maks} / SUV_{mean}$  değerleri elde edildiği görülmektedir. Crivellaro ve ark. (18) bu değeri 6,1 verirken Dolanbay ve ark. (19) da benzer şekilde 8,0 değerini bulmuşlardır. Bununla birlikte 1,32, 1,89 ve 2,8 gibi kesme (cut-off) değerlerinin bildirildiği çalışmalar da mevcuttur (11, 17, 20). Mevcut çalışmalarda metastatik lenf nodlarının daha yüksek SUV değeri gösterdiği görülmekle birlikte, semi-kantitatif parametrelerin görsel analize sadece destekleyici katkısı olduğunu söylemek mümkündür. Ekstra nodal hastalıkta ve uzak metastazda ise yüksek duyarlılık ve doğruluk oranları bildirilmiştir. Peiró ve ark.'nın (13) yaptıkları 13 PET görüntüsünün değerlendirildiği bir başka çalışmada PET/BT'nin tedavi yaklaşımını %61,5 oranında değiştirdiği gösterilmiştir.

Takipte PET/BT'nin kullanımına yönelik sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Rao ve ark.'nın (21) yaptıkları IMRT ile tedavi edilen 21 vulva kanseri tanılı hastanın değerlendirildiği çalışmada, PET/BT; hastaların %57'sinde tam metabolik yanıtı gösterirken, %43'ünde parsiyel yanıt ya da progresif hastalığı ortaya koymuştur. Çalışmada 2 yıllık loko-rejyonel kontrol ve genel sağkalım sırasıyla tam metabolik yanıtlu grupta %89 ve %100 iken, rezidüel veya ilerleyici hastalığı olanlarda %25 ve %42

olarak bulunmuştur. Yeniden evreleme ve nüks hastalık tespitinde ise yapılan bir çalışmada %100 duyarlılık, %92 özgüllük ve %98 doğruluk oranları gösterilmiştir. Hastaların %82'sinde nüks tespit edilmiş olup pozitif PET bulguları ile hastaliksız sağkalım ve toplam sağkalım kısalığı arasında ilişki tespit edilmiştir ( $p < 0,001$ ) (22).

HPV pozitif vulva kanserli hastalar, HPV negatif gruba göre daha iyi seyir göstermektedir (22,23). HPV pozitifliği gibi HIV pozitifliği de hastalığın gidişatını etkileyebilmektedir. HIV pozitif ve negatif vulva kanserli hastaları değerlendiren bir çalışmada vulva kanserinin HIV pozitif kadınlarda daha erken yaşlarda görüldüğü, lenf nodu rekürrensının daha sık olduğu %70'e %30 ( $p=0,027$ ), tüm vücut MTV ve TLG değerlerinin (sırası ile 103,3 ve 17,5; 852,6 ve 101,8) ( $p < 0,05$ ) anlamlı daha yüksek değerlerde olduğu gösterilmiştir (24).

PET/MR jinekolojik malignitelerde MR'in yumuşak doku rezolüsyonunun yüksek olması nedeniyle özellikle primer tümör değerlendirilmesinde tedavi sürecini yönlendirebilecek öneme sahiptir (6,25). Hastalık nüksünün ve tedaviye bağlı komplikasyonların izlenmesinde kullanılabilir, ancak vulva kanserinde olgu bazlı sınırlı bilgi nedeniyle daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (26,27).

Collarino ve ark. (28) tarafından tümör biyolojisi ve prognozunu tahmin etmeye yönelik radiomics modeller oluşturmak için preoperatif 40 vulvar kanser hastasına ait F-18 FDG PET/BT taramalarının kullanıldığı bir çalışmada, yaş, lenfovasküler alan tutulumu ve lenf

nodu özelliklerinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı öngörmede önemli prognostik parametreler olduğu gösterilmiştir. Ancak, radiomics özellikler ile histopatolojik ve klinik özellikler arasında bir ilişki bulunamamıştır (28).

### Vajina Kanseri

Vajina kanseri oldukça nadir görülen bir diğer jinekolojik malignitedir. Jinekolojik kanserlerin %3'ünü oluşturmaktadır. İleri yaş kadınlarda görülür, ortanca yaş 67 olarak bildirilmiştir (29). Vajinal kanserlerinin %85'ini SCC oluşturur. En çok vajina üst 1/3 kesimde görülür. Adenokarsinom %10 oranında görülmekte olup SCC'nin aksine genç erişkinlerde daha sık karşımıza çıkar. En sık görülen adenokanser türü ise berrak hücreli kanserdir. Bu türün ise dietilstilbestrol (DES) ile yakın ilişkisi bulunmaktadır (30). DES spontan düşük tehdidinin tedavisinde özellikle ABD'de yaygın olarak kullanılmış bir ilaçtır. İntrauterin 12. gebelik haftasından önce DES'e maruz kalan kız çocuklarında adenokarsinom genellikle menarş ile 30 yaş arasında ortaya çıkmaktadır. Bu popülasyonda riskin %18'e kadar yükseldiği tahmin edilmektedir (31). Diğer daha nadir histopatolojik alt tipler ise melanoma (%2-3) ve sarkom (%2-3) olarak sayılabilir. Çocukluk çağına ise embriyonel rabdomyosarkom ve endodermal sinüs tümörleri nadir de olsa vajina kanseri arasında sayılabilir. Sıklıkla serviks ve vulva karsinomlarının vajinaya metastatik yayılım yapması nedeniyle diğer tümörlerin dışlanması ile primer vajinal kanserlerden bahsetmek mümkün hale gelmektedir.

Vajinal intraepitelyal neoplaziler (VAIN) çoğunlukla HPV virüsü ile ilişkilidir. Olguların 2/3'ünün HPV 16 ve 18 ile yakın ilişkisi vardır (32). HPV ilişkisiz kanser ise genellikle ileri yaş kadınlarda görülmektedir ve p53 mutasyonu ile ilişkili bulunmuştur. VAIN asemptomatik bir lezyon olup olguların yaklaşık %7'sinde kanser gelişmektedir (33). VAIN üç kategoride incelenir. VAIN I hafif displazi; VAIN II orta displazi; VAIN III ciddi displazi ya da karsinoma in situ olarak tanımlanır. VAIN lezyonları bulunan kadınların büyük bir kısmında servikal kanser hikayesi bulunmaktadır. Vajinal kanser için risk faktörleri HPV dışında, erken koitus, çoklu partner, sigara ve intrauterin DES maruziyeti (30), düşük sosyoekonomik düzey, genital siğil öyküsü, daha önce alınan bölgesel RT olarak sayılabilir.

Vajina kanserinin nadir görülmesi nedeniyle rutin tarama testi yoktur (34). Servikal displazi ya da servikal kanser öyküsü varlığında PAP smear testi ve vajinal

muayene yapılabilir (34). HPV aşılması da HPV ilişkili kanser riskini azaltmak açısından önemlidir (33). Hastalar klinik olarak en sık anormal vajinal kanama şikayeti ile başvurmaktadır. Erken dönemde genellikle asemptomatik olması nedeniyle tanı sıklıkla daha ileri evrede konulabilmektedir. Özellikle inter menstrüel dönemdeki ve postmenapozal dönemde koitus sonrası kanamalar bu yönden araştırılmalıdır. Pelvik ağrı, vajinal kitle ve dizüri diğer semptomlar arasında sayılabilir. Posterior vajina tümörleri ise konstipasyon, melena gibi gastrointestinal semptomlara neden olabilmektedir (35). Pap smear skuamöz hücreli karsinomanın tanımlanmasında yardımcıdır fakat adenokarsinomların genellikle subepitelyal yerleşimli olması nedeniyle tanı biyopsi ile konulabilmektedir.

Tümör genellikle lokal invazyonla yayılım göstermektedir. Lokal hastalıkta lokal invazyonun değerlendirilmesinde MR görüntüleme ön plana çıkmaktadır (6). Hematojen yayılım en sık akciğer daha az sıklıkta karaciğer ve kemiklere görülebilmektedir. Orta ya da alt vajinal başlangıçlı tutulum olması kötü prognostik faktör olarak kabul edilir. Lokal yayılım para-vajinal dokulara, parametrium, mesane ve rektal mukozada izlenmektedir. Lenfatik metastaz tümörün lokalizasyonuna göre üst 1/3'lük kesimde ise obturator, internal ve eksternal iliak lenfatik istasyonlara olurken, alt 1/3'lük kesim yerleşimli tümörlerde femoral ve inguinal lenf nodlarına olmaktadır. Ayrıca posterior bölge tümör yerleşimlerinde ise derin pelvik lenf nodlarında metastatik tutulum görülebilmektedir. Lenf nodu ve uzak metastazların görüntülenmesinde en iyi yöntem F-18 FDG PET/BT'dir (2,36). Vajen kanserlerinde vulva kanserlerine göre daha çok kullanım alanı olmakla birlikte halen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır, yanlış pozitiflikleri göz önüne alınarak değerlendirme yapılmalıdır (37). Yapılan ilk çalışmalarda PET görüntüleri BT görüntüleri ile kıyaslanmıştır. Bir çalışmada primer tümörün PET'te %100 duyarlılık ile tespit edilebildiği, bu oranın BT'de %43 olduğu gösterilmiştir (38). Lenf nodlarında ise bu oran %35'e %17 ile PET lehine daha yüksek bulunmuştur (38).

Robertson ve ark. (2) ise 29 hastalık serisinde hekimin prognostik izleminin 29 olgunun 13'ünde (%45) F-18 FDG PET/BT'ye göre değiştiğini, 7 hastanın prognozunu daha iyi, 6'sının kötü olduğunu vurgulamıştır. F-18 FDG PET/BT vajina kanserinde primer tümörü neredeyse %100 duyarlılıkla tespit edebilmektedir. Lenf nodlarını göstermede de oldukça güçlü bir tetkiktir. Bununla birlikte, F-18 FDG PET'in vajinal kanserin saptanmasında

ve izlenmesindeki nihai rolü için daha fazla araştırma yapılması gerektiği açıktır.

Evreleme FIGO sınıflamasına göre yapılır (Tablo 2). En önemli prognostik faktör kanser evresi ve lenf nodu tutulumu olarak sayılabilir. Tümör yerleşim yeri bir faktör olmakla birlikte vajinal adenokanserlerin nüksünün SCC'den daha sık görüldüğünü tanımlayan yayınlar mevcuttur (39). Bölgesel lenf nodlarının durumu prognostik açıdan oldukça önemlidir. Yüz doksan üç hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 5 yıllık sağkalım evre I'de %85 iken, evre II'de bu oran %78'e, evre III ve IVA'da %58'e düşmektedir (40).

Evrelemede yumuşak doku rezolüsyon yüksekliği nedeniyle MRG ilk tercih olmakla birlikte tedavi planı ve uzak metastaz değerlendirilmesi açısından PET/BT önemli rol oynamaktadır (41) (Şekil2). Lamoreaux ve ark. (38) yaptıkları çalışmada F-18 FDG PET'in primer tümörü ve anormal lenf nodlarını BT'den daha sık saptadığı vurgulanmıştır. Başka bir retrospektif çalışmada ise, hastaların %45'inde tedaviye yaklaşımı değiştirdiği gösterilmiştir (2).

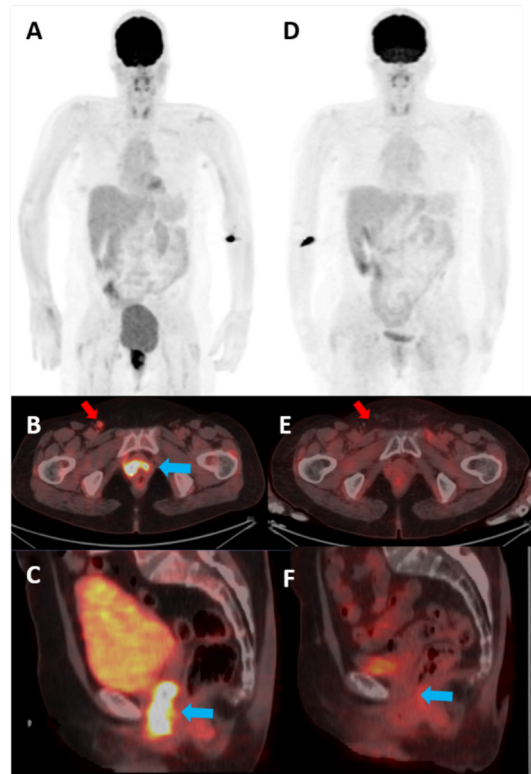
Tedavide tümörün evresine göre cerrahi, RT ve KT uygulanır. Evre 1 hastalık ve üst vajina yerleşimli tümörlerde parsiyel vajenektomi veya radikal vajenektomi, radikal histerektomi uygulanabilir. Vajinanın 1/3 alt bölge tutulumlarında inguinal lenfadenektomi prosedüre eklenmelidir. Sentinel Lenf Nodu Haritalama vajinal kanserde sıklıkla kullanılan sadece evreleme için değil aynı zamanda tedaviyi de yönlendirici etkisi nedeniyle tercih edilen bir nükleer tıp yöntemidir (Bkz. Jinekolojik Kanselerde Sentinel Lenf Nodu Haritalama). Evre II hastalıkta tedaviye neoadjuvan KT ile başlayıp ardından cerrahi yapılması önerilmektedir. Evre II ve III hastalıkta RT (EBRT ve brakiterapi) (Bknz. Jinekolojik Kanselerde Radyoterapi) tercih edilen bir diğer tedavi yaklaşımıdır (34). EBRT'de genellikle 45-50 Gy ışınlama yapılır. İleri evre hastalıkta ise KRT ilk tercihtir. Ancak ileri evre olgularda rektovajinal ya da vesikovajinal fistül varlığında veya RT sonrası nükslerde pelvik eksentasyon uygun hastalarda radikal bir operasyon olarak yapılabilir. Ancak unutulmamalıdır ki bu operasyon morbiditesi yüksek bir ameliyat olup hastayı ömür boyu kolostomi ve üriner diversionlu hale getirir. Eş zamanlı KRT için sınırlı bilgi mevcuttur. Buna rağmen ortalama sağkalımın KRT alanlarda yalnızca RT alanlara oranla daha yüksek olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (42).

Vajinanın nöroendokrin tümörleri (NET) oldukça nadirdir. Küçük hücreli nöroendokrin kanser tanısında sağkalım oldukça düşüktür, hastaların %85'i bir yıl içinde kaybedilmektedir (43). Ancak primer vajina NET tanısı

için başta akciğer olmak üzere diğer NET metastazlarının ekarte edilmesi gerekmektedir. Nadir olması nedeniyle hasta bazlı görüntüleme ve tedaviler tercih edilmelidir. Tedavide kemoterapi ve kombine cerrahi tedaviler uygulanabilir, ileri evre olgularda yalnızca kemoradyoterapi tercih edilmektedir (43). Evrelemede F-18 FDG PET/BT ve Ga-68 DOTA-peptit PET/BT hastalığın evresine göre birlikte kullanılabilir.

### Sonuç

Vulva ve vajina kanserleri daha az yaygın ve ileri yaş kadınlarda saptanmakla birlikte, ölüm oranları nedeniyle dikkatli değerlendirmeyi gerektirmektedir. HPV ve HIV ile ilişkili olanlar daha erken yaşlarda da görülebilmektedir. Bu nedenle HPV aşısının diğer



**Şekil 2.** Postmenapozal dönemde, 55 yaşında kadın hasta, vajinal kanama şikayeti ile yapılan tetkiklerinde vajinada kitle saptanmış ve biyopsi sonucu SCC tanısı alan hastaya evreleme amacı ile yapılan PET/BT görüntülemesinde MIP (A), aksiyel (B) ve sagittal (C) görüntülerde primer tümör (mavi ok) ve sağ inguinal bölgede metastaz açısından anlamlı lenf nodu (kırmızı ok) izlenmiştir. Kemoradyoterapi sonrası yanıt değerlendirme görüntülerinde (D, E ve F) tam metabolik yanıt ile uyumlu görünüm mevcuttur

SCC: Skuamöz hücreli karsinoma, FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MIP: Maksimum yoğunluk projeksiyonu

Tablo 2. Vajina kanserinde 2009 FIGO sınıflaması

Evre	Tanımlama	5 yıllık sağkalım
Evre 0	Karsinoma <i>in situ</i> , intraepitelial karsinoma VAIN I hafif displazi VAIN II orta displazi VAIN III ciddi displazi ya da karsinoma <i>in situ</i>	
Evre I	Karsinom vajina duvarında sınırlı 2 cm'den küçük (T1a) veya 2 cm'den büyük (T1b) Lenf nodu metatazi yok (N0)	%85-92
Evre II	Karsinom subvajinal dokuya yayılmış ancak pelvik duvara ulaşmamış 2 cm'den küçük (T2a) veya 2 cm'den büyük (T2b) Lenf nodu metatazi yok (N0)	%68-78
Evre III	Herhangi bir boyutta karsinom pelvik duvara yayılmış (T1-T3) N1: Bölgesel lenf nodu tutulumu	%44-58
Evre IV	Karsinoma küçük pelvis dışına ulaşmış (T4)	
Evre IV a	Gerçek pelvise uzanan tümör bulunması mesane ve rektum mukozasında tutulum olması (T4) Lenf nodları tutulu ya da değil (N0-N1)	%13
Evre IV b	Herhangi bir boyutta primer tümör Lenf nodları tutulu ya da değil (N0-N1) Akciğer ya da kemik gibi uzak organ tutulumu (M1)	

T1: Vajina duvarı ile sınırlı; T2: Subvajinal dokuya yayılmış ancak pelvik duvara ulaşmamış, T3: 2 cm'den büyük pelvik duvara yayılmış, N0: Nodal metastaz yok; N1: Bölgesel lenf nodu tutulumu, M0: Uzak metastaz yok; M1: Akciğer ya da kemik gibi uzak organ tutulumu var

yaygın jinekolojik kanserlerin önlenmesi amacı ile teşvik edildiği göz önüne alındığında vulva-vajina kanserlerinde de önleme potansiyeli olabilir. Hastalığın evresi tedavi rejimini belirlemekte olup F-18 FDG PET/BT evreleme ve tedavi yanıtını değerlendirmede oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Nüks hastalık takibinde ise daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir. Hastalıkta doğru evreleme ile hastaya göre spesifik cerrahiler yapılabilmekte, radyoterapi ile lokal hastalık kontrolü ve minimal morbidite ile de kür sağlanabilmektedir.

### Kaynaklar

- Creasman WT. Vaginal cancers. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:71-76.
- Robertson NL, Hricak H, Sonoda Y, et al. The impact of FDG-PET/CT in the management of patients with vulvar and vaginal cancer. *Gynecol Oncol* 2016;140:420-424.
- Lin G, Chen CY, Liu FY, et al. Computed tomography, magnetic resonance imaging and FDG positron emission tomography in the management of vulvar malignancies. *Eur Radiol* 2015;25:1267-1278.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics, 2017*. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7-30.
- Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health* 2015;7:305-313.
- Chow L, Tsui BQ, Bahrami S, et al. Gynecologic tumor board: a radiologist's guide to vulvar and vaginal malignancies. *Abdom Radiol (NY)* 2021;46:5669-5586.
- Scurry J. Does lichen sclerosis play a central role in the pathogenesis of human papillomavirus negative vulvar squamous cell carcinoma? The itch-scratch-lichen sclerosis hypothesis. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:89-97.
- Stehman FB, Look KY. Carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 2006;107:719-733.
- Bethesda M. SEER Cancer Statistics Factsheets: Vulvar Cancer. *Tamil Nadu: NIH*. 2021.
- Fukutome M, Maebayashi K, Nasu S, Seki K, Mitsuhashi N. Enhancement of radiosensitivity by dual inhibition of the HER family with ZD1839 ("Iressa") and trastuzumab ("Herceptin"). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:528-536.
- Kamran MW, O'Toole F, Meghan K, Wahab AN, Saadeh FA, Gleeson N. Whole-body [18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography scan as combined PET-CT staging prior to planned radical vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy for squamous vulvar cancer: a correlation with groin node metastasis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014;35:230-235.
- Triumbari EKA, de Koster EJ, Rufini V, Fragomeni SM, Garganese G, Collarino A. 18F-FDG PET and 18F-FDG PET/CT in Vulvar Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2021;46:125-132.
- Peiró V, Chiva L, González A, et al. Utilidad de la PET/TC en el manejo del cáncer de vulva. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular* 2014;33:87-92.
- Cohn DE, Dehdashti F, Gibb RK, et al. Prospective evaluation of positron emission tomography for the detection of groin node metastases from vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2002;85:179-184.
- Gouveia P, A SP, Violante L, et al. 18F-FDG PET/CT in Patients with Vulvar and Vaginal Cancer: A Preliminary Study of 20 Cases. *Acta Med Port* 2022;35:170-175.



16. Garganese G, Collarino A, Fragomeni SM, et al. Groin sentinel node biopsy and (18)F-FDG PET/CT-supported preoperative lymph node assessment in cN0 patients with vulvar cancer currently unfit for minimally invasive inguinal surgery: The GroSNaPET study. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:1776-1783.
17. Collarino A, Garganese G, Valdés Olmos RA, et al. Evaluation of Dual-Timepoint (18)F-FDG PET/CT Imaging for Lymph Node Staging in Vulvar Cancer. *J Nucl Med* 2017;58:1913-1918.
18. Crivellaro C, Guglielmo P, De Ponti E, et al. 18F-FDG PET/CT in preoperative staging of vulvar cancer patients: is it really effective? *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7943.
19. Dolanbay M, Özcelik B, Abdulrezzak U, Serin IS, Kutuk MS, Uludag S. F-18 fluoro-D-glucose (FDG)-positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) in planning of surgery and sentinel lymph node screening in vulvar cancers. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:1319-1324.
20. Rufini V, Garganese G, Ieria FP, et al. Diagnostic performance of preoperative [(18)F]FDG-PET/CT for lymph node staging in vulvar cancer: a large single-centre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:3303-3314.
21. Rao YJ, Hassanzadeh C, Chundury A, et al. Association of post-treatment positron emission tomography with locoregional control and survival after radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vulva. *Radiother Oncol* 2017;122:445-451.
22. Albano D, Bonacina M, Savelli G, et al. Clinical and prognostic (18)F-FDG PET/CT role in recurrent vulvar cancer: a multicentric experience. *Jpn J Radiol* 2022;40:66-74.
23. Rasmussen CL, Sand FL, Hoffmann Frederiksen M, Kaae Andersen K, Kjaer SK. Does HPV status influence survival after vulvar cancer? *Int J Cancer* 2018;142:1158-1165.
24. Mokoala KMG, Lawal IO, Lengana T, et al. 18F-FDG PET/CT imaging of vulva cancer recurrence: A comparison of PET-derived metabolic parameters between women with and without HIV infection. *Nuklearmedizin* 2020;59:419-427.
25. Sawicki LM, Kirchner J, Grueneisen J, 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;45:622-629.
26. Zhang W, Wang Y, Chen W, et al. Verrucous Carcinoma of the Vulva: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep* 2019;20:551-556.
27. Sadowski EA, Pirasteh A, McMillan AB, Fowler KJ, Kusmirek JE. PET/MR imaging in gynecologic cancer: tips for differentiating normal gynecologic anatomy and benign pathology versus cancer. *Abdom Radiol (NY)* 2022;47:3189-31204.
28. Collarino A, Garganese G, Fragomeni SM, et al. Radiomics in vulvar cancer: first clinical experience using 18F-FDG PET/CT images. *Journal of nuclear medicine* 2019;60:199-206.
29. Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina--population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer* 2008;122:2827-2834.
30. Noor MRM, Tay EH, Low J. *Gynaecologic Cancer: Pan Stanford*; 2014.
31. Taşkın L. *Doğum ve kadın sağlığı hemşireliği: Akademisyen Kitabevi*; 2019.
32. Rajaram S, Maheshwari A, Srivastava A. Staging for vaginal cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29:822-832.
33. Gauthreaux C, Kuan-Celariet A, Runowicz CD. *Vaginal Cancer. The American Cancer Society's Oncology in Practice: Clinical Management* 2018:304.
34. Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vagina. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2015;131:S84-S87.
35. Sam A, George J, Mathew B. Less Common Gynecologic Malignancies: An Integrative Review. *Semin Oncol Nurs* 2019;35:175-181.
36. Albuquerque KS, Zoghbi KK, Gomes NBN, et al. Vaginal cancer: Why should we care? Anatomy, staging and in-depth imaging-based review of vaginal malignancies focusing on MRI and PET/CT. *Clin Imaging* 2022;84:65-78.
37. Yen T-C, Lai C-H, editors. *Positron emission tomography in gynecologic cancer. Seminars in nuclear medicine*; 2006: Elsevier.
38. Lamoreaux WT, Grigsby PW, Dehdashti F, et al. FDG-PET evaluation of vaginal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:733-737.
39. Di Donato V, Bellati F, Fischetti M, Plotti F, Perniola G, Benedetti Panici P. Vaginal cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2012;81:286-295.
40. Frank SJ, Jhingran A, Levenback C, Eifel PJ. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 2005;62:138-147.
41. Adams TS, Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vagina: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):19-27.
42. Rajagopalan MS, Xu KM, Lin JF, Sukumvanich P, Krivak TC, Beriwal S. Adoption and impact of concurrent chemoradiation therapy for vaginal cancer: A National Cancer Data Base (NCDB) study. *Gynecologic Oncology* 2014;135:495-502.
43. Gardner GJ, Reidy-Lagunes D, Gehrig PA. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. *Gynecol Oncol* 2011;122:190-198.



# Jinekolojik Tümörlerde Radyoterapi

## Radiotherapy in Gynecological Cancers

© Selnur Özkurt, © Ali Osman Uysal, © Kamuran İbiş

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü, Klinik Onkoloji Anabilim Dalı, Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Radyoterapi (RT), radyasyonun tedavi amacıyla kullanılarak tümör hücrelerinin yok edilmesini hedefleyen tedavi yöntemidir. X-ışınlarının vücudun dışından ışınlanacak hedef bölgelere uygulandığı RT şekli eksternal RT olarak tanımlanmaktadır. Tedavi edilecek dokunun içine, yakınına veya vücut boşluklarına yerleştirilen aplikatör, tüp ya da iğnelerden radyoaktif kaynağın geçişiyle yapılan tedavi yöntemi ise brakiterapi (BrT) olarak tanımlanmaktadır. Eksternal RT ve BrT jinekolojik tümörlerin tedavisinde önemli tedavi yöntemleridir. RT jinekolojik tümörlerin tedavisinde preoperatif, postoperatif, küratif veya palyatif amaçla kullanılabilir. Adjuvant RT endometriyum, serviks, vajen ve vulva tümörlerinde; küratif RT serviks, medikal inoperabl endometriyum tümörlerinde, vulva kanserinde; palyatif RT ise kanama, vasküler yapı/sinir dokusu basısı oluşturan ve mevcut durumuyla daha radikal bir tedaviyi tolere edemeyecek tüm jinekolojik maligniteli hastalarda semptom palyasyonu amacıyla uygulanabilir. Jinekolojik tümörlerin tedavisinin belirlenmesinde lokal evreyi değerlendirmede sıklıkla manyetik rezonans görüntüleme kullanılırken sistemik durumu irdelemede pozitron emisyon tomografi (PET) tercih edilir. Jinekolojik tümörlerin tedavisinin muayene bulguları, görüntüleme ve patolojik veriler kullanılarak multidisipliner konseylerde değerlendirilerek karar verilmesi süreç yönetiminde önemlidir. RT uygulamalarında lenf nodu metastazı değerlendirmesi, uzak metastaz taraması ve primer tümörün lokalizasyonun saptanmasında PET/bilgisayarlı tomografi vazgeçilmez bir görüntüleme yöntemidir.

**Anahtar Kelimeler:** Radyoterapi, brakiterapi, jinekolojik tümör, PET/BrT

### Abstract

Radiotherapy (RT) is a type of cancer treatment that uses beams of intense energy to kill cancer cells. External RT is a type of radiation therapy that uses a machine to aim high energy X-rays at the cancer from outside of the body. Brachytherapy (BrT) is the method of treatment performed by passing a radioactive source through an applicator, tube or needle placed in or near of the tissue or in the body cavities to be treated. External RT and BrT are important treatment modalities in the treatment of gynecological tumors. For patients with gynecologic malignancies, RT is often an integral component of multi-modality management and can be delivered in the preoperative, definitive, adjuvant, and palliative setting. Adjuvant RT is used in endometrial, cervical, vaginal and vulvar cancers. Medically inoperabl endometrial cancer, cervical and vulvar cancers are mostly treated with definitive RT. On the other hand, palliative RT can be applied for symptom palliation in all patients with gynecological malignancies that cause bleeding, vascular structure or nerve tissue compression and can not tolerate more radical treatment options with their current condition. Imaging techniques may be used to assist in diagnosis, staging, and follow-up of oncology patients. Magnetic rezonans imaging and positron emission tomography (PET) play central and complementary roles in the care of patients with gynecologic cancer. While magnetic resonance imaging is frequently used to evaluate the local stage in determining the treatment of gynecological tumors, positron emission tomography (PET) is preferred to evaluate the systemic status. It is important in the process management to evaluate the treatment of gynecological tumors by evaluating the examination findings, imaging and pathological data in multidisciplinary tumor boards. PET/CT is an indispensable imaging method in RT applications for evaluation of lymph node metastases, distant metastasis scanning and localization of the primary tumor.

**Keywords:** Radiotherapy, brachytherapy, gynecological cancers, PET/CT

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Kamuran İbiş, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü, Klinik Onkoloji Anabilim Dalı, Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 414 24 34 E-posta: kamuran.ibis@istanbul.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0702-2830

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

## Giriş

Radyoterapi (RT), radyasyonun tedavi amacıyla kullanılarak tümör hücrelerinin yok edilmesini hedefleyen tedavi yöntemidir. X ışınlarının vücudun dışından ışınlanacak hedef bölgelere uygulandığı RT şekli eksternal RT olarak tanımlanmaktadır. Tedavi edilecek dokunun içine, yakınına veya vücut boşluklarına yerleştirilen aplikatör, tüp ya da iğnelerden radyoaktif kaynağın geçişiyle yapılan tedavi yöntemi ise brakiterapi (BrT) olarak tanımlanmaktadır. Eksternal RT ve BrT jinekolojik tümörlerin tedavisinde önemli tedavi yöntemleridir (1).

Günümüzde jinekolojik tümörlerin tedavisinde RT yoğunluk ayarlı ve görüntü kılavuzluğunda yapılmaktadır. Bu teknik özellikler ile tümörlü ve/veya risk altındaki doku hedef alınırken çevresindeki sağlıklı dokular korunabilmekte ve mesane, rektum gibi hareketli organların doluluk durumları takip edilebilmektedir. Böylece tümörlü dokular minimal yan etkiyle tedavi edilebilmektedir. Geçmişte kullanılan 2 boyutlu tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığında 3 boyutlu tedaviler ile RT sonrası görülebilen akut ve geç dönem toksisiteler belirgin olarak azalmıştır (2). Hastaların tedavi boyunca diyet programlarına, hijyen koşullarına olan uyumu da yan etkilerin azalmasına ve tedavinin hasta için daha olağan geçmesine yardımcı olur.

RT jinekolojik tümörlerin tedavisinde preoperatif, postoperatif, küratif veya palyatif amaçla kullanılabilir (3). Postoperatif (adjuvan) RT endometrium, serviks, vajen ve vulva tümörlerinde; küratif RT serviks, medikal inoperabl endometrium tümörlerinde, vulva kanserinde; palyatif RT ise kanama, vasküler yapı/sinir dokusu basısı oluşturan ve mevcut durumuyla daha radikal bir tedaviyi tolere edemeyecek tüm jinekolojik maligniteli hastalarda semptom palyasyonu amacıyla uygulanabilir. Jinekolojik tümörlerin tedavisinin belirlenmesinde lokal evreyi değerlendirmede sıklıkla manyetik rezonans (MR) görüntüleme kullanılırken sistemik durumu irdelemede pozitron emisyon tomografi (PET) tercih edilir. PET/bilgisayarlı tomografinin (BT) jinekolojik malignitelerin tanısında, evrelemede ve tedavi sonrası takipte kullanımı önem kazanmıştır (4). Bu yazıda jinekolojik malignitelere RT'nin yeri ve PET/BT kullanımının avantajları anlatılacaktır.

## Serviks Kanseri

Serviks kanseri 2020 yılında dünya genelinde 604.000 yeni olgu, 342.000 ölüm ile kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümler arasında 4. sırada yer

alır (5). Sıklıkla yassı epitel hücreli karsinom görülmekte olup adenokanserler, adenoskuamöz kanserler ve nöroendokrin tümörler de görülebilmektedir (6). Serviks, vajen ve vulva skuamöz hücreli kanserlerinde Human Papilloma virüs (HPV) teması etiolojide önemli bir etkidir. HPV 16, 18, 52, 58 tümör oluşumunda risk taşıyan, sık karşılaşılan subtiplerdir (7).

Serviks kanseri evrelemesi, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (*International Federation of Gynecology and Obstetrics* - FIGO) evreleme sistemine göre geçmişte anestezi altında muayene, histeroskopi, proktoskopi, sistoskopi, iv piyelografi, göğüs röntgeni tetkikleriyle, klinik olarak yapıldı. Klinik evrelemenin yetersiz kalması ve düşük evrelemeye neden olması sebebiyle FIGO, 2018 yılında evrelemeye patoloji ve radyoloji bulgularını da dahil etmiştir (8). Böylelikle MR görüntüleme ve PET/BT, evrelemede muayeneye birlikte önemli bir role sahip olmuştur. MR görüntüleme lokal tümör yayılımı, parametrium tutulumu vb. yumuşak dokuların tespitinde BT'den üstündür. PET/BT distal üreter invazyonu, hidronefroz ve pelvik yan duvar tutulumunu göstermede faydalı olabilirken, radyoaktif idrarın mesanede birikmesi ve rektumun değişen oranlardaki fizyolojik tutulumundan dolayı mesane ve rektum invazyonunda MR kadar başarılı değildir. Diğer yandan lokal ve uzak lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinde PET/BT öne çıkar (9). Sironi ve ark. (10) çalışmalarında PET/BT'nin, kısa aksı 5 mm'den büyük olan lenf nodlarının lokalizasyonunu tespit etmede duyarlılık ve özgüllüğünü %99 olarak bulmuşlardır. Choi ve ark.'nın (11) metastatik lenf nodlarının tespiti için görüntüleme yöntemlerini karşılaştırdıkları meta-analizde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla BT için %50 ve %92, MR için %56 ve %91 iken PET/BT için bu oranlar %82 ve %95 olarak tespit edilmiştir. Lokal ileri serviks kanserinde paraaortik lenf nodu tutulumu evreyi yükseltmenin yanında RT'de tedavi alanlarının da değişmesine neden olur. Ancak paraaortik lenf nodlarının tespitinde PET/BT'nin bazı olumsuzlukları izlenmiştir. Adam ve ark.'nın (12) derlemesinde yanlış pozitiflik oranı %6-85 arasında değişirken %20'lere varan yanlış negatiflik oranları olduğu görülmüştür.

Serviks kanseri tedavisi evrelere göre değişmektedir. Erken evre, uterusu sınırlı hastalıkta (IA, IB1, IB2) cerrahi yaklaşım yeterlidir. Cerrahi sonrası patoloji sonucuna göre adjuvan RT verilip verilmeyeceğine Sedlis kriterleri kullanılarak karar verilir. Tümör >4 cm, lenfovasküler boşluk invazyonu, derin stromal invazyon varlığı durumlarından ikisi mevcut ise adjuvan RT ile lokal rekürrens riski azalır ve progresyonsuz sağkalım

artar (13). Patoloji sonucunda lenf nodu metastazı varlığı, parametrial invazyon varlığı, ya da cerrahi sınır pozitifliği durumlarından bir tanesi mevcut ise olgu Peters kriterlerine göre yüksek riskli kabul edilir ve lokal rekürrens riskini azaltmak, sağkalımı artırmak için adjuvan kemoradyoterapi (KRT) önerilir (14).

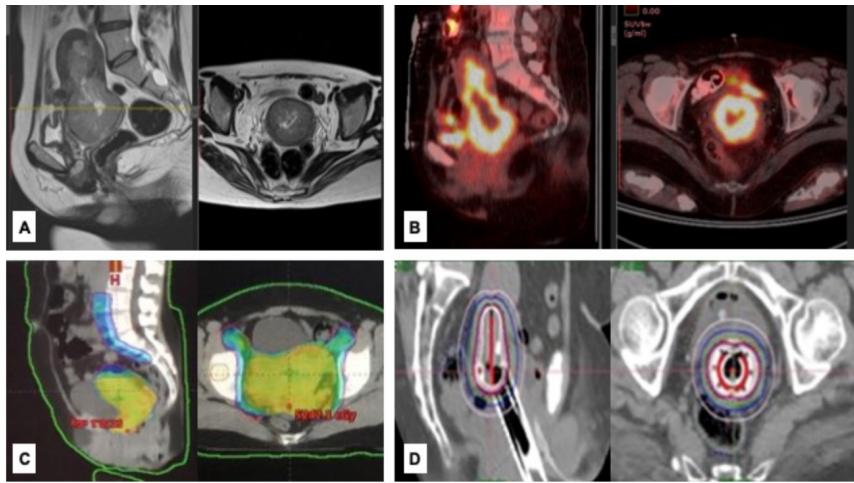
Lokal ileri evre yani FIGO evre IB3-IVA'da tedavi yaklaşımı cerrahi değil eş zamanlı sisplatin ile birlikte RT'dir ve bu yaklaşım küratif/definitif KRT adını alır. Hastalığın tutulum düzeyine göre paraaortik, pelvik, inguinal alan veya alanlara RT uygulanır. KRT'si tamamlanan olgular mutlaka fizik muayene ve pelvik MR ile değerlendirilir. Eksternal KRT sonrası uygulanan BrT serviks kanserinin küratif tedavisinin vazgeçilmez bir komponentidir (15). BrT uygulamalarında, tedavi sonrası MR görüntüleri, özellikle rezidü hastalık tespiti ve uygulanan aplikatörle hedeflenen yüksek dozun riskli bölgede oluşturulabilmesi için zorunludur (Şekil 1).

Uzak organ metastazı varlığında yani FIGO evre IVB olduğunda ana tedavi yaklaşımı platin bazlı bir kemoterapi ile bevacizumab kombinasyonudur (16). Ciddi pelvik ağrı, vajinal kanaması olan olgularda palyatif RT düşünülebilir (6). Ancak tanıda oligometastatik veya tedavi sonrası oligorekürren hastalıkta stereotaktik beden RT uygulamaları akciğer kanseri başta olmak üzere pek çok kanser türünde sağkalım katkısı gösterilen ve sıklıkla uygulanan tedavilerdir. Serviks kanserinde bu alanda çalışmalar devam etmekte olup oligometastatik hastalıkta küratif yaklaşım amacıyla hem lokal ve bölgesel hem de uzak metastatik odağın tedavisi önerilmektedir (17).

PET/BT, hastalığın evrelemesinde olduğu kadar PET/BT görüntülerinin RT planı için çekilen simülasyon BT görüntüleri ile füzyonlanması ile elde edilen görüntüler kullanılarak ya da daha etkin yöntem olarak hastanın tedavi pozisyonunda yatırılarak çekilen PET/BT görüntüleri kullanılarak RT alanlarının ve tutulu bölgelerin işaretlenmesinde de oldukça önemlidir (18). Bunların yanı sıra tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve klinik olarak şüpheli olan olgularda rekürrenslerin tespitinde de kullanılmaktadır. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*National Comprehensive Cancer Network - NCCN*) kılavuzları tedavi sonrası 3-6. aylar arasında kontrol PET/BT görüntülemesi önermektedir. Sanei ve ark.'nın (19) küratif KRT ile tedavi edilen olgularda primer tümör ve uzak metastaz yanıtının değerlendirilmesinde MR ve PET/BT'yi karşılaştırdıkları meta-analiz çalışmasında duyarlılık MR için %86 ve PET/BT için %83 olup anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada alt gruplara incelendiğinde metastazların tespitinde MR'nin duyarlılığı %31 iken PET/BT'nin %97 bulunmuştur. Rezidü hastalığın tayininde ise MR duyarlılığı %73 ve PET/BT'nin %86 olup anlamlı fark bulunmamıştır (19).

### Endometrium Kanseri

Endometrium kanseri 2020'de yıllık 417.000 yeni tanı 97.000 ölüm ile kadınlar arasında en sık görülen 6. kanserdir. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanser iken gelişmekte olan ülkelerde serviks kanserinin ardından 2. sırada gelmektedir (5). Evrelemede hem AJCC/8 hem de FIGO evrelemesi kullanılmaktadır. 2013 yılında Kanser Genom Atlası farklı prognostik özelliklere



**Şekil 1.** Lokal ileri serviks kanseri olgusu. **A.** T2-ağırlıklı sagittal ve aksiyal MR görüntüleme, **B.** Sagittal ve aksiyal PET/BT görüntüsü, **C.** Sagittal ve aksiyal simülasyon BT görüntülerinde eksternal radyoterapi planı, **D.** Eksternal kemoradyoterapi sonrası uygulanan intrakaviter brakiterapi planının sagittal ve aksiyal görüntüsü

MR: Manyetik rezonans, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi

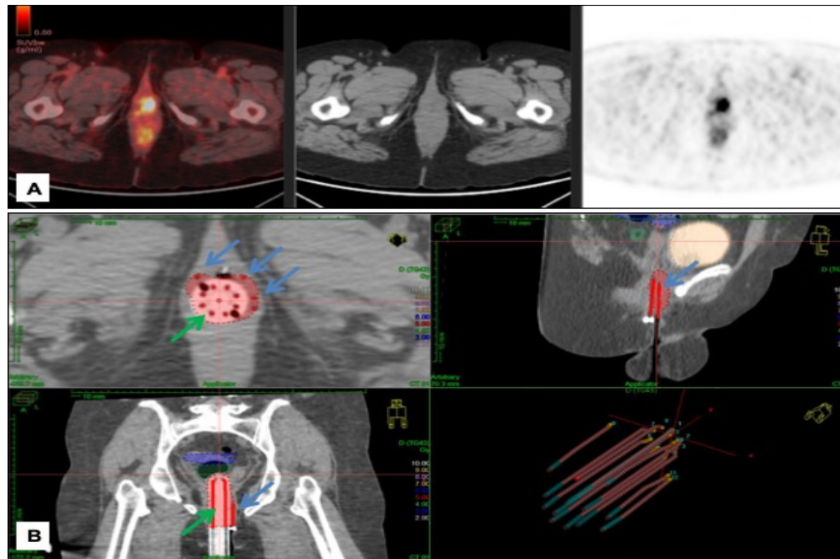
sahip 4 moleküler alt sınıf tanımlamıştır (20). Ülkemizde bu yeni sayılabilecek alt sınıf tiplendirmelerinin çalışıldığı merkezlerin sayısı bir hayli azdır. Endometrium kanseri çoğunlukla adenokarsinom histolojisindedir. En sık görülen adenokarsinom olguları endometrioid tiptedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün çeşitli belirteçlerle tanımladığı alt tiplere göre 4'e ayrılır: Düşük-grad endometrioid, yüksek-grad endometrioid, seröz ve berrak hücreli (21). Leiomyosarkom, endometrial stromal sarkom ve karsinosarkomlar; uterin sarkomlar grubunu oluşturur. Karsinosarkomlar erken ve agresif yayılım özellikleriyle kötü prognoza sahiptir.

Endometrium kanseri evrelemesi her ne kadar cerrahi bir evreleme olsa da, rekürrens risk gruplarını belirlemek ve hastanın cerrahi yönetimine yol göstermek amacıyla operasyon öncesi muayenesi ve radyolojik evrenmesi faydalı olabilir. Bu amaçla jinekolojik ultrason (USG) ve yumuşak doku rezolüsyonu en iyi olan MR preoperatif yapılması önerilen görüntüleme araçlarının başında gelir. Pelvis dışı yayılımın değerlendirilmesi amacıyla abdominal ve toraks BT kullanılabilir gibi, uzak metastazların tespitinde PET/BT yüksek özgüllüğe sahiptir (22). PET/BT preoperatif lenf nodu tutulumu ve postoperatif rekürrenslerin belirlenmesinde etkili olduğundan ilave tanısal yöntem olarak düşünülebilir (23) (Şekil 2).

Endometrium kanserinde temel tedavi total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomidir. Hastalığın preoperatif belirlenen evresine ve endometrial küretajdaki histopatolojik alt tipine göre cerrahi sentinel lenf nodu diseksiyonu, pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu diseksiyonu, omentektomi, batın yıkantı sıvısı örnekleme ilave ederek genişletmek gerekebilir. Avrupa Jinekolojik Onkoloji/Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji/Avrupa Patoloji kılavuzlarında belirlenen risk gruplarına göre adjuvan tedavi yaklaşımları farklılık göstermektedir. Orta risk grubunda adjuvan vajinal BrT yeterli olabilirken (Şekil 3), daha ileri risk gruplarında KT, RT, BrT kombinasyonları önerilmektedir (24).

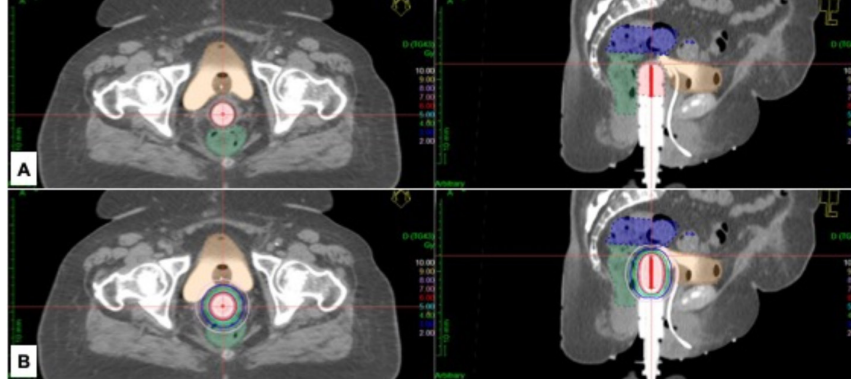
Medikal olarak inoperabl olan hastalarda eksternal RT endikasyonu varlığında lenf nodu tutulumu da mevcut ise, RT planlama aşamasında lenf nodu volümlerinin girilmesinde PET/BT ve MR'den faydalanılır. Bollineni ve ark.'nın (23) yayınladığı bir metaanaliz çalışmasında PET/BT'nin lenf nodu metastazlarının tespitinde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %72 ve %94 bulunmuştur. Aynı çalışmada endometrial kanser rekürrenslerinin belirlenmesinde PET/BT'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %95 ve %91 olarak bildirilmiştir.

Tedavi sonrası takipte PET/BT rutin olmamakla birlikte NCCN kılavuzları rekürrens veya metastaz



**Şekil 2.** Distal vajende nüks gelişen opere endometriyum kanseri olgusu, **A.** Vajen-üretra orifisi düzeyinde 12x20 mm boyutlarında artmış FDG tutulumu gösteren ( $SUD_{maks} :14,8$ ) malign lezyon, **B.** Multi-channel intrakaviter aplikatör ve doku içine yerleştirilen iğneler kullanılarak uygulanan intrakaviter ve interstisyel brakiterapi uygulaması (yeşil oklar muti-channel intravajinal aplikatörü, mavi oklar paravajinal alana uygulanan interstisyel tüpleri göstermektedir)

FDG: Florodeoksiglukoz, SUD: Standart tutulum değeri



**Şekil 3.** Erken evre endometrium kanseri olgusunda intrakaviter silindir aplikatörü kullanılarak uygulanan vajen tepesi ışınlaması. **A.** Brakiterapi planlama BT'si aksiyal ve sagittal görüntülerinde hedef hacim (kırmızı) ve risk altındaki organların (yeşil: rektum, sarı: mesane, lacivert: sigmoid) kontur görüntüleri, **B.** Brakiterapi planlaması sonrası doz dağılımları

şüphesi durumlarında PET/BT'nin düşünülebileceğini belirtmekte olup rutin takip jinekolojik muayene ve batin MR ile yapılmaktadır (25).

### Vulva Kanseri

Vulva kanseri 2020 global kanser istatistiklerine göre 45.240 yeni olgu ile kadınlar arasında %0,9 insidansa ve 17.427 ölüm ile %0,3 mortaliteye sahiptir (5). Vulva kanserleri histolojik olarak %90 oranında skuamöz hücreli karsinom iken, kalan %10'u melanom, bazal hücreli karsinom, sarkomlar ve adenokarsinomlar oluşturur (26,27). Vulva kanseri primer olarak lenfatik sistem aracılığıyla lokal olarak yayılır (28). Evrelemede FIGO 2009 evreleme sistemi data analizleriyle güncellenmiş olup 2021 yenilenmiş versiyonu kullanılmaktadır (29). Lenf nodu pozitifliği evrelemede büyük önem arz etmekte ve prognostik faktörlerin başında gelmektedir. Lenf nodu tutulumu tümörün büyüklüğü ve invazyon derinliği ile doğru orantılıdır. Jinekolojik Onkoloji Grubu çalışmalarında klinik olarak negatif olmasına karşın hastaların %24'ünde lenf nodu metastazı olduğu belirlenmiştir (30).

Tanıda fizik muayenenin yanı sıra en sık lenf nodu pozitifliğinin olduğu inguinal bölgeye yönelik USG sıkça kullanılmaktadır. Lokal olarak yumuşak doku yayılımının belirlenmesinde MR başta gelmektedir. PET/BT duyarlılığı %50-70 ve özgüllüğü %60-90 arasında değişmektedir. Cohn ve ark.'nın (31) çalışmasında PET/BT duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %80 ve %90 olarak bulunmuştur (31). Kamran ve ark.'nın (32) çalışmasında duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %50 ve %100 olarak tespit edilmiştir (32).

Tedavide altın standart cerrahi olarak kitle rezeksiyonu ve lenf nodu diseksiyonudur. Post-op RT endikasyonları

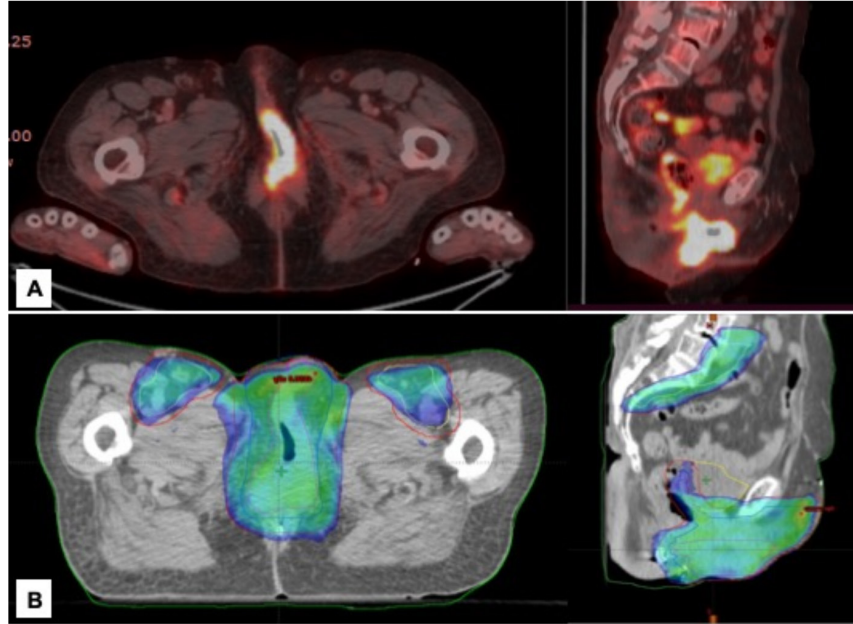
arasında en önemlileri yakın ya da pozitif cerrahi sınırlardır. Patolojik lenf nodu varlığında adjuvan KRT önerilmektedir. PET/BT, definitif RT verilecek hastalarda primer tümör ve lenf nodu volümlerinin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır (Şekil 4).

Vulvar bölgeye RT, sıklıkla hastanın kurbağa bacağı pozisyonunda vakumlu yatakla immobilize edildiği ve deri dozunun özellikle cerrahi sınır pozitif olgularda yeterli düzeye çıkarılabilmesi için bolus adı verilen doku eşdeğeri materyallerin kullanıldığı özellikli bir teknikte uygulanır. Hastalarda RT'ye bağlı inguinal ve vulvar bölgelerde deri reaksiyonları, vajinit ve rektit tabloları görülebilmektedir. Enfeksiyon açısından riskli bir alan olup hasta bakımı ve hijyen RT süresince oldukça önemlidir.

### Vajen Kanseri

Vajen kanseri 2020 global kanser istatistiklerine göre 17.908 yeni olgu ile kadınlar arasında %0,4 insidansa ve 7995 ölüm ile %0,2 mortaliteye sahiptir (5). Primer vajen kanseri jinekolojik kanserler arasında en nadir kanser olduğu için bilgilerimiz çoğunlukla serviks kanserinden elde edilen tecrübe ve verilere dayanmaktadır. Vajen kanseri histolojik olarak %90 oranında skuamöz hücreli karsinomdur (33). Evrelemede FIGO evrelemesi kullanılmaktadır. Tanı için tam bir jinekolojik muayenenin yanı sıra görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Primer tümörün tespitinde iyi yumuşak doku rezolüsyonu nedeniyle ince kesit MR tercih edilmektedir. NCCN kılavuzları tanıda nodal ve uzak metastazların tespitinde PET/BT kullanılmasını önermektedir (6).

Vajen 2 ayrı embriyonel yapıdan köken alan bir organ olduğu için, lenfatik akımı da iki ayrı şekildedir.



**Şekil 4.** Lokal ileri vulva kanseri olgusu, **A.** Aksiyal ve sagittal PET/BT görüntüsü, **B.** Vulva, bilateral inguinal lenfatik alanlar ve pelvik lenf nodu alanlarını içeren eksternal radyoterapi planını gösteren aksiyal ve sagittal BT görüntüleri  
PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

Üst 2/3 temel olarak pelvik lenf nodlarına, alt 1/3 ise inguinal lenf nodlarına drene olmaktadır. Hastalığın lokalizasyonunu doğru belirlemek, lenf nodu pozitifliği olmayan olgularda elektif nodal ışınlama sahasının belirlenmesi için oldukça önemlidir. Tedavide erken evrelerde cerrahi, lokal ileri evre olgularda definitif KRT ve ardından BrT uygulanmaktadır (34).

Takipte NCCN kılavuzlarında serviks kanserinde olduğu gibi tedavi sonrası 3-6. aylar arasında yanıt değerlendirme amaçlı PET/BT önerilmektedir (6). Hastanın düzenli olarak jinekolojik muayenesi, 6 aylık periyotlarda ince kesit MR görülmesi ve inguinal bölge USG görüntülemeleri ile takibi planlanmalıdır.

### Sonuç

RT, jinekolojik tümörlerin tedavisinde küratif, postoperatif, preoperatif ve palyatif amaçla uygulanabilmektedir. Jinekolojik tümörlerin tedavisinin muayene bulguları, görüntüleme ve patolojik veriler kullanılarak multidisipliner konseylerde değerlendirilerek karar verilmesi süreç yönetiminde önem arz etmektedir. Eksternal RT ve BrT jinekolojik kanserlerin tedavisinde önemli tedavi yöntemleridir. RT uygulamalarında lenf nodu metastazı değerlendirmesi, uzak metastaz taraması ve primer tümörün lokalizasyonun saptanmasında PET/BT vazgeçilmez bir görüntüleme yöntemidir. Lenf nodu

metastazı varlığında RT alanlarının boyutunu belirlemede ve primer ve/veya metastatik odağın tespiti ile bu bölgelere daha yüksek doz uygulanmasında radyasyon onkologlarına rehber olmaktadır.

### Kaynaklar

1. Bradley KA, Petereit DG. Radiation Therapy for Gynecologic Malignancies. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2006.
2. Chopra S, Gupta S, Kannan S, et al. Late Toxicity After Adjuvant Conventional Radiation Versus Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Cervical Cancer (PARCER): A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 2021;39:3682-3692.
3. Elledge CR, Beriwal S, Chargari C, et al. Radiation therapy for gynecologic malignancies during the COVID-19 pandemic: International expert consensus recommendations. Gynecol Oncol 2020;158:244-253.
4. Rizzo S, Calareso G, De Maria F, et al. Gynecologic tumors: how to communicate imaging results to the surgeon. Cancer Imaging 2013;13:611-625.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021;71:209-249.
6. NCCN Guidelines - Cervical Cancer Version 1.2022 [Internet]. Available from: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical\\_blocks.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical_blocks.pdf)

7. Xiao S, Fan J, He S, Yu K, Deng X, Xue M. Analysis of human papillomavirus infection in 16 320 patients from gynecologic clinic. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2015;40:373-379.
8. Merz J, Bossart M, Bamberg F, Eisenblaetter M. Revised FIGO Staging for Cervical Cancer - A New Role for MRI. *Rofo* 2020;192:937-944.
9. Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *J BUON* 2016;21:320-325.
10. Sironi S, Buda A, Picchio M, et al. Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/CT. *Radiology* 2006;238:272-279.
11. Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. *Cancer Sci* 2010;101:1471-1479.
12. Adam JA, van Diepen PR, Mom CH, Stoker J, van Eck-Smit BLF, Bipat S. [18F]FDG-PET or PET/CT in the evaluation of pelvic and para-aortic lymph nodes in patients with locally advanced cervical cancer: A systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 2020;159:588-596.
13. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73:177-183.
14. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-1613.
15. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:5802-5812.
16. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, et al. NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18:660-666.
17. Mangaj A, Chopra S, Nout R. Defining the role of high-dose radiation in oligometastatic & oligorecurrent cervical cancer. *Indian J Med Res* 2021;154:303-318.
18. Tsai CC, Tsai CS, Ng KK, et al. The impact of image fusion in resolving discrepant findings between FDG-PET and MRI/CT in patients with gynaecological cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1674-1683.
19. Sanei Sistani S, Parooie F, Salarzaei M. Diagnostic Accuracy of 18F-FDG-PET/CT and MRI in Predicting the Tumor Response in Locally Advanced Cervical Carcinoma Treated by Chemoradiotherapy: A Meta-Analysis. *Contrast Media Mol Imaging* 2021;2021:8874990.
20. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67-73. Erratum in: *Nature* 2013;500:242.
21. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021;81:1145-1153.
22. Gee MS, Atri M, Bandos AI, Mannel RS, Gold MA, Lee SI. Identification of Distant Metastatic Disease in Uterine Cervical and Endometrial Cancers with FDG PET/CT: Analysis from the ACRIN 6671/GOG 0233 Multicenter Trial. *Radiology* 2018;287:176-184.
23. Bollineni VR, Ytre-Hauge S, Bollineni-Balabay O, Salvesen HB, Haldorsen IS. High Diagnostic Value of 18F-FDG PET/CT in Endometrial Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *J Nucl Med* 2016;57:879-885.
24. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:12-39.
25. NCCN Guidelines – Uterine Neoplasms 1.2022 [Internet]. Available from: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)
26. Fuh KC, Berek JS. Current management of vulvar cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26:45-62.
27. Stehman FB, Look KY. Carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 2006;107:719-733.
28. Kataoka MY, Sala E, Baldwin P, et al. The accuracy of magnetic resonance imaging in staging of vulvar cancer: a retrospective multi-centre study. *Gynecol Oncol* 2010;117:82-87.
29. Olawaiye AB, Cotler J, Cuello MA, et al. FIGO staging for carcinoma of the vulva: 2021 revision. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155:43-47.
30. NCCN Guidelines – Vulvar Cancer 2.2022 [Internet]. Available from: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/vulvar.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vulvar.pdf)
31. Cohn DE, Dehdashti F, Gibb RK, et al. Prospective evaluation of positron emission tomography for the detection of groin node metastases from vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2002;85:179-184.
32. Kamran MW, O'Toole F, Meghen K, Wahab AN, Saadeh FA, Gleeson N. Whole-body [18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography scan as combined PET-CT staging prior to planned radical vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy for squamous vulvar cancer: a correlation with groin node metastasis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014;35:230-235.
33. Gadducci A, Fabrini MG, Lanfredini N, Sergiampietri C. Squamous cell carcinoma of the vagina: natural history, treatment modalities and prognostic factors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;93:211-224.
34. Adams TS, Cuello MA. Cancer of the vagina. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143 Suppl 2:14-21.





# Jinekolojik Kanserlerde Sentinel Lenf Nodu Haritalama

## Sentinel Lymph Node Mapping in Gynecological Malignities

© Zeynep Gözde Özkan

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

### Öz

Sentinel lenf nodu (SLN) haritalama ve biyopsi yöntemleri birkaç dekattır jinekolojik malignitelerde de kullanıma girmiştir. Günümüze kadar oluşan tecrübe, özellikle endometrium, serviks ve vulva kanserlerinde bu prosedürün rutin klinik uygulamalar arasına girmesini sağlamıştır. Vajina ve over kanserinde de klinik çalışmalar yapıldıkça, bu prosedürün klinik kullanımı belirginleşecektir. Derlememizde, jinekolojik malignitelerde SLN haritalama ve biyopsi kullanımı teknik bilgiler ve klinik çalışmaların sonuçları ile birlikte incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Sentinel lenf nodu, vulva kanseri, serviks kanseri, endometrium kanseri, vajina kanseri, over kanseri

### Abstract

Sentinel lymph node (SLN) mapping and biopsy procedures have been used in gynecological malignities for some decades. Growing experience enables these procedures to get into clinical practice in endometrial, cervical, and vulvar carcinomas. For vaginal and ovarian cancers, more studies are needed. In this review, the evaluation of SLN procedures are handled through technical aspects and results of clinical studies.

**Keywords:** Sentinel lymph node, vulva carcinoma, cervix carcinoma, endometrium carcinoma, vagina carcinoma, ovarian carcinoma

### Giriş

Tümörün yerleştiği dokunun drene olduğu ilk lenf nodu, sentinel lenf nodu (SLN) olarak adlandırılır. Bu lenf nodunun lokalize edilmesine SLN haritalama, eksizyonuna ise SLN biyopsisi denir. SLN haritalama ilk olarak 1970'li yıllarda penis dokusunda yapılmış, 1990'lı yıllarda ilk tümöröl inceleme kütanöz melanomada gerçekleştirilmiş, 1990'lı yıllardan sonra özellikle meme kanserli hastalarda yapılan çalışmalarla SLN haritalama ve biyopsisinin cerrahi yöntem üzerine yapacağı yönlendirme belirginleşmiştir (1,2,3). SLN biyopsisi, gereksiz sistemik lenfadenektominin yaratacağı morbiditeyi azaltabilir, ayrıca SLN haritalama sayesinde atipik yerleşimli lenf nodları ve mikrometastazlar da tespit edilebilir.

İsosülfan mavisi, patent mavi V ve metilen mavisi gibi vital boyalar kullanılarak başlayan SLN haritalama ile ilgili çalışmalar, bu yöntemlerin operasyon öncesi görüntülemeye imkan vermemesi sebebiyle radyokolloid ajanların bu boyalarla birlikte kullanımı ile gelişmeye devam etmiş, son olarak yakın infrared (*near-infrared* -NIR) floresans uygulamaları SLN haritalama yöntemleri arasına yerleşmiştir.

Jinekolojik kanserlerde SLN haritalama ilk olarak serviks ve vulva kanserlerinde 1980'li yıllarda başlamış, endometrium kanserinde haritalama ise 1990'lı yıllarda tanımlanmıştır (4). Bu derlemede, jinekolojik kanserlerde SLN haritalamanın günümüzde ulaştığı nokta ve klinik pratikteki önemi açıklanacaktır.

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Zeynep Gözde Özkan, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 212 414 20 00 E-posta: zgozdeozkan@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0360-358X

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

### Endometrium Kanseri

Endometrium kanseri, jinekolojik kanserlerin en sık görülenidir. Olguların %90'ı erken evrede saptanırken, yaklaşık %10-15'lik bir grupta tanı anında metastatik nodal hastalık mevcuttur (5). Bu hastalarda lenfadenektomi sınırları değişkenlik göstermektedir. Bazı histopatolojik subtiplerde sol renal ven altına kadar paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılabilmekle birlikte endometrial kanserli hastalarda sık görülen obezite hem morbiditede hem de yetersiz diseksiyon oranlarında artışa sebep olabilmektedir (6). SLN uygulamaları sayesinde bu hasta grubunda gereksiz cerrahi girişimlerin ortadan kaldırılması ile morbidite oranlarında düşme olduğu saptanmıştır (7).

2022 yılında yayınlanan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*National Comprehensive Cancer Network - NCCN*) kılavuzuna göre endometrium kanserli hastalarda, görüntülemeler sonucunda metastaz lehine bulgunun saptanmadığı, uterusu sınırlı hastalık varlığında cerrahi evreleme için SLN haritalama önerilmektedir (8). Endometrium kanserli hastalarda, lenfatik zincir çevresinde fazla miktarda yağ dokusu bulunması sebebiyle SLN haritalama için mavi boyanın tek başına kullanımı önerilmemektedir (9). Radyokolloid enjeksiyonu için Avrupa Nükleer Tıp Derneği (*European Association of Nuclear Medicine - EANM*) kılavuzunda önerilen 3 teknik servikal enjeksiyon, histeroskopi eşliğinde yapılan endometrial peritümöral enjeksiyon ve miyometriyal/subserozal enjeksiyondur (10). Radyokolloid dozu 0,5-0,8 mL'de 40-185 MBq olarak bildirilmiştir. Servikal enjeksiyon, periorifisyal olarak 4 kadrana yapılır. Diğer yöntemlerle kıyaslandığında SLN tespit edilme oranı en yüksek olan yöntem olup, olguların %70-87'sinde SLN başarılı bir şekilde lokalize edilebilir (11,12,13,14). Güncel klinik kılavuzlar da endometrial kanserli hastalarda SLN haritalama için servikal enjeksiyon tekniğinin kullanılmasını önermektedir (8,15).

NCCN kılavuzu SLN haritalama için radyokolloidin yanında mavi boya preparatlarının herhangi birinin kullanılabilirliğini, ayrıca son yıllarda klinik kullanımı gittikçe artan, NIR floresans görüntülemeye imkan veren indosiyanın yeşilinin (*indocyanine green - ICG*) de SLN deteksiyonunda seçilebileceğini vurgulamaktadır (8). Ancak 2021 yılında yayımlanan, Avrupa Jinekolojik Onkoloji (*The European Society of Gynaecological Oncology - ESGO*), Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji (*European Society Radiation Oncology - ESTRO*) ile Avrupa Patoloji (*European Society of Pathology - ESP*) Dernekleri'nin ortak kılavuzunda ise endometrial

kanserli hastaların SLN haritalamasında önerilen yöntem ICG'nin servikal enjeksiyonudur (15). Literatürde ICG'nin mavi boyaya göre daha doğru lenf nodu tespiti yapabildiğini gösteren pek çok çalışma olmakla birlikte, radyokolloidin eş zamanlı kullanımı mavi boya ile yapılan lenf nodu haritalamanın başarısını yükseltmekte, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT)-bilgisayarlı tomografi (BT) kullanımı ile de yüksek SLN deteksiyon oranlarına ulaşılabilmektedir (16,17,18). Yüz hastanın incelendiği, prospektif başka bir çalışmada ise ICG'nin SLN deteksiyonunda mavi boyaya göre üstün olduğu, ancak radyokolloid ile deteksiyon oranlarının benzer olduğu vurgulanmış olup, yazarlar ICG-radyokolloid kombinasyonunun kullanılabilirliğini bildirmişlerdir (19). SLN deteksiyonu konusunda ilerlemeler devam etmekle birlikte %10-15 hastada lenf nodu deteksiyonu sağlanamamakta olup, bu hasta grubunda önerilen standart lenfadenektomi yapılmasıdır (8).

Prospektif ve retrospektif pek çok çalışma, patolojik ultrastaging ile birlikte yapıldığında SLN haritalamanın sistemik lenfadenektomiyegöre lenf nodu metastazlarının tespit edilmesini artırdığını göstermektedir (8). Buradaki anahtar durum SLN algoritmalarının takip edilmesi, lenf nodunun tespit edilemediği durumlarda taraf-spesifik nodal diseksiyon yapılması ve cerrahi prosedür esnasında şüpheli gözükken veya boyutları büyümüş lenf nodlarının da haritalamadan bağımsız olarak diseke edilmesidir (8). İki tane geniş hasta serili, randomize çalışmanın sonucu olarak, lenf nodu evrelemesinin endometrium kanserinde terapötik bir katkısı olmadığı, hastalık yaygınlığının doğru tespit edilmesini sağlayarak adjuvan terapi seçiminin doğru bir şekilde yapılabilmesini sağladığı vurgulanmalıdır (20,21).

### Serviks Kanseri

50'li yaşlardan önce en sık rastlanan jinekolojik kanser olan serviks kanserinde yayılım genellikle lokal olarak meydana gelmekle birlikte lenfatik yayılım hastalığın evre artışı ile birlikte sıklıkla ortaya çıkar. Serviks kanserinde önemli prognostik faktörlerden olan lenfatik metastazlar, hastalık yönetiminde de ciddi değişikliklere sebep olur. Tanı anında saptanan lenfatik metastaz varlığında hastaya radikal histerektomi yerine kemoradyoterapi uygulanır (22).

Serviks kanserli hastalarda SLN sıklıkla eksternal ve internal iliak damarların arasındaki interiliak bölgede ve obturator fossada saptanmakla birlikte, hastaların %1'inde ise direkt paraaortik drenaj tarif edilmiştir (23,24,25,26). Güncel NCCN kılavuzunda SLN biyopsi

haritalamanın kanserin servikal dokuya sınırlı ve tümör boyutunun da 4 cm'ye kadar olduğu evre 1 hastalarda uygulanabileceği, en iyi lenf nodu haritalamanın ise 2 cm'nin altındaki tümörlerde mümkün olduğu vurgulanmıştır (22).

Erken evre serviks kanserli hastalarda radikal histerektomi ile birlikte yapılan pelvik lenfadenektominin lenfödem, sinir veya üreter hasarı gibi olası komplikasyonlarının olması ve sistemik lenfadenektominin hastaya prognostik avantaj sağlayan bir yöntem olmaktan ziyade lenf nodu durumu için tanısıl bir girişim olması SLN haritalamanın bu hasta grubundaki önemini göstermektedir. 2018 yılında yayımlanan ESGO, ESTRO ile ESP Dernekleri'nin ortak kılavuzunda görüntüleme yöntemlerinde lenf nodu pozitifliğine dair bulgusu bulunmayan, mikroskobik invaziv karsinom (T1a) varlığında sadece SLN biyopsisinin lenf nodu evrelemesi için yeterli olduğu, uterusu sınırlı, parametrial invazyonu olmayan, 4 cm'nin altındaki tümörlerde (T1b1, T2a1) ise standart lenf nodu evrelemesi için gerekli metodun sistemik pelvik lenfadenektomi olduğunu vurgulamaktadır (27). Ancak kılavuzda T1b1, T2a1 tümörlü hastalarda sistemik pelvik lenfadenektomi öncesi mutlaka SLN biyopsisi yapılması önerilmektedir. SLN biyopsisi ile çıkarılan lenf nodlarının intraoperatif değerlendirmesinde (frozen inceleme) metastaz saptanması durumunda hastaya pelvik lenf nodu diseksiyonu ve radikal histerektomi yapılmadan operasyon sonlandırılması ve hastanın definitif kemoradyoterapiye yönlendirilmesinin uygun olduğu vurgulanmaktadır. Frozen incelemeye pelvisin iki tarafındaki sentinel nodların haricinde eksplorasyonda fark edilen şüpheli lenf nodlarının da gönderilmesi, SLN tespiti yapılamazsa veya frozen incelemede metastaz lehine bulgu saptanmazsa sistemik pelvik diseksiyon (obturator fossa, bilateral eksternal ve kommon iliak bölge ile presakral bölge) ile operasyona devam edilmesi de önerilmektedir.

Klinik kılavuzlar SLN haritalaması için tek başına mavi boya kullanımını önermemekte olup, mavi boya ile birlikte radyokolloid kullanımı veya ICG'nin tek başına kullanımı önerilmektedir (22,27). EANM kılavuzuna göre radyokolloid enjeksiyonu servikse peritümöral/periorifisyal olarak 4 kadranda yapılmalı ve daha önce konizasyon yapılmış olan hastalarda mümkünse perisikatriyel enjeksiyon seçilmelidir. Küçük tümörlerde submukozal (yüzeysel) enjeksiyon yapılması, büyük nekrotik tümörlerde ise nekroz alanına enjeksiyon yapılmaması gerekliliği de vurgulanmaktadır (10). Enjeksiyon sonrasında drenajın olacağı ilk lenf nodunun

tespit edilebilmesi için dinamik görüntüleme, ardından anterior ve her iki lateral pozisyonlardan statik görüntüler ve mümkünse SPECT-BT yapılması, lenf nodlarının doğru lokalize edilebilmesi açısından önemlidir (10). Kılavuz, SPECT parametreleri olarak 120 projeksiyon (60 projeksiyon/detektör), 3°, 15-25 sn/projeksiyon, 128x128 matriks ve 1 zoom faktörünü önermektedir (10). Otuz beş hastalık bir çalışmada, SLN deteksiyon oranının planar görüntüler ile %50 iken, SPECT/BT kullanımı ile bu oranın %91'e çıktığı, bilateral lenf nodu deteksiyonunda da planar ve SPECT/BT oranlarının sırasıyla %39 ve %53 olduğu bildirilmiştir (28). İster laparotomi ile yapılan ameliyatlarda standart gama prob kullanılsın, isterse de laparoskopik ameliyatlara için geliştirilmiş 30-35 cm uzunluğunda bir dış tüpün bulunduğu ve bu tüpün uç kısmında CdTe semikondüktör detektör yerleştirilmiş özel bir gama prob kullanılsın, ameliyat öncesinde alınmış özellikle SPECT-BT görüntüler sayesinde parametrial alanda, servikse yapılmış enjeksiyon sebebiyle gelişebilecek zorluklar kompanse edilebilir (10,18). İki yüz on bir erken evre serviks kanseri hastasının laparoskopik olarak ameliyat edildiği bir çalışmada da 35 hastada (%16,6) preoperatif dönemde yapılan lenfosintigrafik görüntüleme sayesinde rutinde örneklenmeyecek lokalizasyonlarda SLN tespit edildiği vurgulanmıştır (25). Kırk beş çalışmayı ve 538 hastayı içeren bir meta-analizde ICG'nin hem radyokolloid, hem de mavi boya ve radyokolloid kombinasyonu ile benzer SLN deteksiyon oranlarına sahip olduğu belirtilmiş olsa da, preoperatif görüntülemenin sağladığı bu avantajlar, radyokolloid sayesinde yapılan lenfosintigrafik görüntülemenin sağladığı pozitif klinik sonuçlara örnek teşkil etmektedir (29).

SLN patolojik inceleme prosedürlerinden olan ve ileri seviye değerlendirmeye olanak veren ultrastaging incelemede ilk değerlendirme hematoksilen-eozin boyama ile yapılmakta, ardından alınan 5 mcg kesitleri takiben immünohistokimya ile küçük tümöral odaklar saptanabilmekte ve SLN metastazlarının saptanma oranı artırılabilir. Cibula ve ark.'nın (30) 2012 yılında yayımladığı ve 645 hastanın değerlendirildiği çalışma, geleneksel lenf nodu histopatolojik incelemesi ile saptanamayan, ancak SLN için uygulanan ultrastaging yöntemi ile saptanabilen mikrometastazların sağkalıma olan etkisinin makrometastazlar kadar olduğunu göstermiş ve mikrometastaz grubunun da adjuvan tedavi alması sonucunu doğurmuştur. 2020 yılında yayımlanan prospektif, uluslararası, çok merkezli bir gözlemsel çalışma olan ve erken evre serviks kanserinde pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılmadan, SLN biyopsisi ile yapılan

nodal inceleme sonuçlarının değerlendirildiği SENTIX çalışmasında, Cibula ve ark. (31) SLN biyopsisi ile %91 hastada bilateral SLN deteksiyonunun yapılabildiğini göstermiş, 2021 yılında yayımlanan çok merkezli randomize bir çalışma olan ve erken evre serviks kanserli hastalarda sadece SLN biyopsisi yapılan hastalar ile SLN biyopsisini takiben pelvik lenf nodu diseksiyonu da yapılan hastaları karşılaştıran SENTICOL-2 çalışmasında sadece SLN biyopsisi ile değerlendirilen grupta erken lenfatik morbiditenin diğer gruba göre anlamlı oranda az olduğu saptanmıştır (32). SENTICOL-3 gibi, halen devam etmekte olan prospektif randomize çalışmalarda bu hasta grubunda SLN biyopsisi ile ilişkili uzun dönem sağkalım bilgisi gibi onkolojik sonuçların değerlendirilmesi ile daha net yorumlar yapabilmek mümkün olacaktır.

### Vulva Kanseri

Vulva kanseri nadir görülen bir jinekolojik malignite olup, en sık görülen histolojik tip skuamöz hücreli karsinomdur ve insidansı yüzbinde 2-3 arasındadır (33). Bu hasta grubunda en önemli prognostik faktörlerden biri lenf nodlarının durumudur. Beş yıllık sağkalım lenf nodları negatif olan hastalarda %94,7, lenf nodları pozitif olan hastalarda ise %62'dir (34). Erken evre hastalıkta lenf nodu metastazı sıklığı %35 iken, evrenin artması ile bu oranda da artış olur (33).

NCCN kılavuzunda çapı 4 cm'den küçük, vulva orta hattan en az 2 cm uzakta yerleşimli ve görüntülemelerde patolojik inguinofemoral lenf nodu saptanmayan hastalara unilateral inguinofemoral lenfadenektomi veya SLN biyopsisi yapılabileceğini, eğer tümör vulva orta hatta 2 cm'den daha yakınsa veya orta hattı geçiyorsa bilateral inguinofemoral lenfadenektomi veya SLN biyopsisi yapılabileceğini vurgulamaktadır (35). Unilateral veya bilateral inguinofemoral lenfadenektomi sonrasında %20-40 hastada yara yeri komplikasyonları ve %30-70 hastada lenfödem riski ortaya çıkmaktadır (36,37). Buna karşın SLN biyopsisi sonrasında postoperatif morbidite daha düşük oranlarda görülmekte, ancak lenf nodu metastazları benzer oranlarda saptanabilmektedir (33,38). Prospektif, çok merkezli çalışmaların sonuçlarına göre SLN yöntemi vulva kanserli hastalarda lenf nodlarına güvenli bir yaklaşım sağlamak ve düşük oranda kasık nüksü ile sonuçlanmaktadır (33,39).

NCCN kılavuzu, SLN prosedürünün vulvar tümör rezeksiyonundan önce yapılması gerektiğini vurgulamakta, tersi durumunda tümör ile lenf nodları arasındaki lenfatik kanallarda oluşabilecek bir kesintinin SLN biyopsi başarısını azaltacağını vurgulamaktadır (35).

Kılavuzda SLN biyopsisi için önerilen yöntem mavi boya ile radyokolloid birlikte kullanılmasıdır (35). EANM kılavuzunda vulvar lezyon çevresine herbiri 0,1 mL olan 2-4 adet radyokolloid enjeksiyonu yapılması önerilmekte ve toplam dozun 20-150 MBq arasında olması gerektiği vurgulanmaktadır (10). Vulva kanserinde normal lenfatik drenaj yolu inguinofemoral lenf nodları olsa da, hastaların %10-20'sinde pelvik bölgeye olabilmektedir ve bu sebeple kılavuzda lenfosintigrafik görüntünün alınması gerekliliği üzerinde durulmuştur (10). Enjeksiyonları takiben başlatılan 10 dakikalık, 10-30 sn/frame şeklinde alınan dinamik görüntülerden sonra, 3-5 dakikalık statik görüntüler kaydedilir. Gerekirse 2 saat sonra geç statik görüntüler alınabilir. Lenf nodlarının yüzeysel yerleşimi nedeniyle, bu hasta grubunda SPECT-BT yapılması gereklilik değildir (10). Ancak orta hat ile orta hattın 2 cm distaline kadar yerleşim gösteren tümörlerde bilateral drenaj beklenmesi sebebiyle, planar görüntülerde unilateral drenaj saptanması durumunda SPECT-BT yapılması ya da daha yüksek volümlü yeni enjeksiyonlar yapılması da bir diğer yöntem olabilir (9). Lenfosintigrafik görüntüleme ardından cerrahi prosedür esnasında gama prob kullanımı ve mavi boya enjeksiyonu ile lenf nodlarının lokalizasyonu kolaylıkla yapılabilir, ancak tüm bu prosedürlere rağmen vulva kanserli hastaların %1-3'ünde SLN saptanamaz. Böyle bir durumda yapılması gereken standart anatomik lenfadenektomidir (10).

ICG kullanımı, yüzeysel yerleşim nedeniyle jinekolojik tümörler içinde ilk olarak vulva kanserinde denenmiştir (40,41,42). Her ne kadar ICG'nin doku penetrasyonu mavi boyaya göre daha iyi olsa da, 10 mm'yi geçememektedir (9). Bu sebeple radyokolloidle kombine kullanımı da denenmektedir. SLN deteksiyonu için altın standart olarak mavi boya ile radyokolloid enjeksiyonunun alındığı, radyokolloid ile bağlı hibrid ICG ile izole ICG'nin SLN deteksiyon oranlarının bu grupla karşılaştırıldığı 24 hastalık bir çalışmada, detekte edilen 35 lenf nodunun tamamının floresans yaydığı ve radyoaktif olduğu saptanmış, ancak bu lenf nodlarının 27 tanesinde (%77) mavi boya olduğu tespit edilmiştir (43). Hibrid ve izole ICG arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Vulva kanserinde ICG ile ilgili çalışmalar devam etmekle birlikte, henüz klinik kılavuzlarda kendine yer edinememiştir (35).

### Vajina Kanseri

Vajina kanserleri tüm jinekolojik tümörlerin %1-2'sini oluşturmaktadır ve en sık görülen histopatolojik tip skuamöz hücreli karsinomdur (44). Vajina kanserlerinde SLN prosedürleri ile ilişkili çalışma sayısının çok az olması sebebiyle, henüz bu hasta grubunda SLN biyopsisi ve lenf

nodu diseksiyonunun rolü tam olarak belirlenememiştir. SLN deteksiyonunda en sık kullanılan yöntem mavi boya ve radyokolloidin birlikte kullanımınıdır. Bu konuda yapılan ilk prospektif klinik çalışmada, en az 1 SLN saptanma oranı %79 olarak bildirilmiştir (45). Literatürde, bu hasta grubunda planar görüntülemenin yeterli olamayacağı ve SPECT-BT'nin SLN deteksiyonuna katkıda bulunabileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (46,47,48). Ancak vajina kanserinde SLN biyopsisinin etkinliği ve kullanımı ile ilgili büyük hasta serili çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

### Over Kanseri

Over kanseri, 2. en sık görülen jinekolojik malignite olmakla birlikte, jinekolojik kanser ölümlerinin yarısından fazlasının sebebidir (49). Over kanserli hastalarda rutin yapılan pelvik ve/veya aortakaval lenfadenektomi postoperatif dönemde ortaya çıkan semptomatik lenfösel ve alt ekstremiteler lenfödemi ile ilişkili olduğu için, lenfatik komplikasyonları en az indirecek SLN deteksiyonu gibi yöntemlerin kullanımı yaygınlaştırılabilir (50). Bu konu hakkında radyokolloid ile mavi boyanın eş zamanlı kullanıldığı yayınların yanında tek başına ICG kullanılarak yapılan yayınlar da vardır (51,52,53). Enjeksiyon yeri konusunda da farklı görüşler bulunmaktadır: over hilusu (SLN deteksiyon oranı: %94-100), her iki ovarian ligaman (SLN deteksiyon oranı: %90-100), over korteksi (SLN deteksiyon oranı: %40-100). Sonuncu enjeksiyon lokalizasyonunda ameliyat esnasında kapsül rüptürü ve tümör diseminasyon riski en yüksektir (54,55). Over kanserinde SLN haritalama tecrübesi çok az olup, rutin prosedür de henüz oluşturulamamıştır. Bu konuda yapılacak geniş hasta sayılı, multisentrik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

### Sonuç

Jinekolojik tümörler içinde endometrium, serviks ve vulva kanserlerinde SLN haritalama ve biyopsisi, tecrübe biriktikçe bu hasta grubunda kullanılan, kılavuzlara da yerleşen bir tanı metodu olmuştur. Ancak henüz vajina ve over kanserinde SLN haritalama ve biyopsisi konusunda net bilgiler bulunmamaktadır.

### Kaynaklar

- Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.
- Martelli G, Boracchi P, De Palo M, et al. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Ann Surg* 2005; 242: 1-6, discussion 7-9.
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:927-933.
- Burke TW, Levenback C, Tornos C, et al. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol* 1996;62:169-173.
- Cibula D, Oonk MH, Abu Rustum NR. Sentinel lymph node biopsy in the management of gynecologic cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27:66-72.
- Sözen H, Özkan ZG. Jinekolojik malignitelerde sentinel lenf nodu uygulamaları. *Nükleer Tıp Seminerleri* 2017;3:140-150.
- Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:288-297.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Cancer. Version 1.2022. NCCN.org
- Herrmann K, Nieweg OE, Povoski SP. *Radioguided Surgery*. 1st ed. Springer International Publishing Switzerland 2016:249-264.
- Giammarile F, Bozkurt MF, Cibula D, et al. The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in gynaecological cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1463-1477.
- Ballester M, Dubernard G, Rouzier R, et al. Use of the sentinel node procedure to stage endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1523-1529.
- Bats AS, Clément D, Larousserie F, et al. Does sentinel node biopsy improve the management of endometrial cancer? Data from 43 patients. *J Surg Oncol* 2008;97:141-145.
- Barranger E, Delpech Y, Coutant C, et al. Laparoscopic sentinel node mapping using combined detection for endometrial cancer: a study of 33 cases – is it a promising technique? *Am J Surg* 2009;197:1-7.
- Mais V, Peiretti M, Gargiulo T, et al. Intraoperative sentinel lymph node detection by vital dye through laparoscopy or laparotomy in early endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2010;101:408-412.
- Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Cancer* 2021;31:12-39.
- Rozenholc A, Samouelian V, Warkus T, et al. Green versus blue: randomized controlled trial comparing indocyanine green with methylene blue for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2019;153:500-504.
- Frumovitz M, Plante M, Lee PS, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1394-1403.

18. Pandit-Taskar N, Gemignani ML, Lyall A, et al. Single photon emission computed tomography SPECT-CT improves sentinel node detection and localization in cervical and uterine malignancy. *Gynecol Oncol* 2010;117:59-64.
19. How J, Gotlieb WH, Press JZ, et al. Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;137:436-442.
20. Kitchener H, Swart AMC, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125-136.
21. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707-1716.
22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. Version 1.2022. NCCN.org
23. Rob L, Strnad P, Robova H, et al. Study of lymphatic mapping and identification in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005;98:281-288.
24. Bats AS, Mathevet P, Buenerd A, et al. The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective SENTICOL study. *Ann Surg Oncol* 2013;20:413-422.
25. Roy M, Bouchard-Fortier G, Popa I, et al. Value of sentinel node mapping in cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 2011;122:269-274.
26. Bader AA, Winter R, Haas J, et al. Where to look for the sentinel lymph node in cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013;197:678.e1-7.
27. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:641-655.
28. Buda A, Elisei F, Arosio M, et al. Integration of hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomography in the preoperative assessment of sentinel node in patients with cervical and endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:830-835.
29. Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, et al. Sentinel node mapping in cervical and endometrial cancer: indocyanine green versus other conventional dyes—A meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3749-3756.
30. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;124:496-501.
31. Cibula D, Kocian R, Plaikner A, et al. Sentinel lymph node mapping and intraoperative assessment in a prospective, international, multicentre, observational trial of patients with cervical cancer: The SENTIX trial. *European Journal of Cancer* 2020;137:69-80.
32. Mathevet P, Lecuru F, Uzan C, et al. Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: Results of a multicentre randomised trial (SENTICOL-2). *European Journal of Cancer* 2021;148:307-315.
33. Van der Zee AG, Oonk MH, de Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;20:884-889.
34. Burger MP, Hollema H, Emanuels AG, et al. The importance of the groin node status for the survival of T1 ad T2 vulval carcinoma patients. *Gynecol Oncol* 1995;57:327-334.
35. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Vulvar Cancer. Version 1.2022. NCCN.org
36. DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:825-832.
37. Carlson JW, Kauderer J, Hutson A, et al. GOG 244, the lymphedema and gynecologic cancer (LEG) study: Incidence and risk factors in newly diagnosed patients. *Gynecol Oncol* 2018;149:6-7.
38. Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of nonsentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol* 2010;11:646-652.
39. Levenback CF, Ali S, Coleman R, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2012;30:3786-3791.
40. Matheron HM, van den Berg NS, Brouwer OR, et al. Multimodal surgical guidance towards the sentinel node in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2015;131:720-725.
41. Hutteman M, van der Vorst JR, Gaarenstroom KN, et al. Optimization of near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping for vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013;206:89.e1-5.
42. Crane LM, Themelis G, Arts HJ, et al. Intraoperative near-infrared fluorescent imaging for sentinel lymph node detection in vulvar cancer: first clinical results. *Gynecol Oncol* 2013;120:291-295.
43. Schaafsma BE, Verbeek FPR, Peters AAW, et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: a randomized comparison of lymphatic tracers *BJOG* 2013;120:758-764.
44. Carter JS, Levi SD Jr: Vulvar and vaginal cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39:213-231.
45. Frumovitz M, Gaudet IW, Jhingran A, et al. Lymphatic mapping of sentinel lymph node detection in women with vaginal cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:478-481.
46. Hertel H, Soergel P, Muecke J. Is there a place for sentinel technique in treatment of vaginal cancer? Feasibility, clinical experience, and results. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1692-1698.

47. Kobayashi K, Raminez PT, Kim EE, et al: Sentinel node mapping in vulvovaginal melanoma using SPECT/CT lymphoscintigraphy. *Clin Nucl Med* 2009;34:859-861.
48. Kim R, Rose PG. Surgical staging of gynecologic malignancies: The role of laparoscopy and sentinel node technology. *Surg Oncol Clin N Am* 2005;14:267-288.
49. Pandi-Taskar N. Oncologic imaging in gynecologic malignancies. *J Nucl Med* 2005;46:1842-1850.
50. Achouri A, Huchon C, Bats AS, et al. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:81-86.
51. Kleppe M, Brans B, Van Gorp T, et al. The detection of sentinel nodes in ovarian cancer: A feasibility study. *J Nucl Med* 2014;55:1799-1804.
52. Buda A, Passoni P, Corrado G, et al. Near-infrared fluorescence-guided sentinel node mapping of the ovary with indocyanine green in a minimally invasive setting: A feasible study. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:165-170.
53. Kimmig R, Buderath P, Rusch P, et al. Early ovarian cancer surgery with indocyanine-green-guided targeted compartmental lymphadenectomy (TCL, pelvic part). *J Gynecol Oncol* 2017;28:e68.
54. Lago V, Bello P, Montero B, et al. Clinical application of the sentinel lymph node technique in early ovarian cancer: A pilot study. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:377-381.
55. El-Ghobashy AE, Saidi SA. Sentinel lymph node sampling in gynecological cancers: Techniques and clinical applications. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:675-685.

## 2022 YAZAR DİZİNİ - 2022 AUTHOR INDEX

Ahmet Yanarateş .....	82	Hüseyin Kaya .....	8
Ali Engin Daştan.....	8	İpek Tamsel.....	15
Ali Osman Uysal.....	190	Kamuran İbiş.....	190
Burak Demir.....	120	Kemal Metin Kır .....	149
Caner Civan .....	167	M. Sait Sağer.....	32
Çiğdem Soydal .....	136	Mine Araz .....	112, 143
Duygu Has Şimşek .....	157	Muhammet Halil Baltacıođlu .....	120
Ecenur Dursun .....	127	Nedim Cüneyt Murat Gülaldı.....	69
Edanur Topal.....	174	Nuriye Özlem Küçük .....	120
Elgin Özkan .....	127	Olga Yaylalı.....	59
Elife Akgün.....	32	Özgür Ömür .....	82
Emine Göknur Işık .....	182	Selnur Özkurt.....	190
Evrin Sürer Budak .....	43	Serkan Kuyumcu.....	167
Filiz Özülker .....	92	Tamer Özülker .....	92
Funda Aydın.....	43	Türkay Hekimsoy .....	102
Gizem Sütçü.....	136	Yasemin Şanlı.....	174
Gonca Kara Gedik .....	25	Zehra Özcan .....	1
Gözde Dađlıöz Görür.....	102	Zeynep Gözde Özkan .....	197



## 2022 KONU DİZİNİ - 2022 SUBJECT INDEX

Brakiterapi/Brachytherapy .....	190	Lökosit sintigrafisi/Leucocyte scintigraphy .....	60
Çocuk/Children .....	69	MDP/MDP .....	69
Dalak/Spleen .....	143	Meckel/Meckel .....	127
Difosfonat/Diphosphonat .....	1	Metabolik hastalık/Metabolic disease .....	25
Diyabetik ayak/Diabetic foot .....	8	Metastaz/Metastasis .....	8, 15
Eklem/Joint .....	60	Mide boşalım zamanı sintigrafisi/Gastric emptying time scintigraphy .....	150
Endometrium kanseri/Endometrial cancer .....	167	Multipl miyelom/Multiple myeloma .....	102
Endometrium kanseri/Endometrium carcinoma .....	197	Nükleer tıp/Nuclear medicine .....	8, 137, 120
Enfeksiyon/Infection .....	60	Over kanseri/Ovarian cancer .....	174
Enfekte protez/Infected prosthesis .....	8	Over kanseri/Ovarian carcinoma .....	197
F-18 FDG PET/BT/F-18 FDG PET/CT .....	92, 112	Özofagus geçiş zamanı sintigrafisi/Esophageal transit time scintigraphy .....	150
F-18 FDG/F-18 FDG .....	60, 157, 164, 174	Pediyatrik/Pediatric .....	69
F-18 NaF PET/BT/F-18 NaF PET/CT .....	112	PET/BT/PET/CT .....	82, 102, 157, 167, 174, 182, 190
F18-NaF PET/F18- NaF PET .....	69	PET/CT/PET/CT .....	167
Faset eklem/Facet joint .....	33	Protez/Prosthesis .....	60
FDG PET/BT/ FDG PET/CT .....	44	Radyolojik görüntüleme/Radiological imaging .....	15
Gastroenteroloji/Gastroenterology .....	120	Radyonüklid intestinal transit zamanı incelemesi/ Radionuclide intestinal transit time examination .....	150
Gastrointestinal sistem/Gastrointestinal system .....	127	Radyonüklit görüntüleme/Radionuclide imaging .....	25, 44
Gastroözofageal reflü sintigrafisi/Gastroesophageal reflux scintigraphy .....	150	Radyoterapi/Radiotherapy .....	190
Hepatobiliyer sistem/Hepatobiliary system .....	137	Sentinel lenf nodu/Sentinel lymph node .....	197
Hibrit görüntüleme/Hybrid imaging .....	33	Servik kanseri/Servix carcinoma .....	197
Jinekolojik kanser/Gynaecological cancer .....	167	Serviks kanseri/Cervical cancer .....	157
Jinekolojik kanserler/Gynecological cancers .....	182	Sintigrafi/Scintigraphy .....	120, 137, 143
Jinekolojik tümör/Gynecological cancers .....	190	Smoldering multipl miyelom/Smoldering multiple myeloma .....	102
Kanama/Bleedings .....	127	SPECT/BT/SPECT/CT .....	33, 44, 69, 143
Karaciğer-dalak görüntüleme/Liver-spleen imaging .....	120	SPECT/SPECT .....	143
Karaciğer/Liver .....	143	Tanı/Diagnosis .....	112
Kas-iskelet sistemi görüntüleme/Musculoskeletal system imaging .....	69	Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi/Tc-99m MDP whole body bone scintigraphy .....	112
Kemik metastazı/Bone metastasis .....	92	Tc-99m MDP/Tc-99m MDP .....	1
Kemik sintigrafisi/Bone scan .....	1	Teknesyum-99m/Techneium99m .....	127
Kemik sintigrafisi/Bone scintigraphy .....	33, 69, 82, 92	Tüm vücut düşük doz BT/Whole body low dose CT .....	102
Kemik tarama/Bone scan .....	69	Tüm vücut MR/Whole body MR .....	102
Kemik tümörleri/Bone tumors .....	15, 82	Üre nefes testi/Urea breath test .....	120
Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonları/Bone and soft tissue infections .....	44	Vajina kanseri/Vagina carcinoma .....	197
Kemik ve yumuşak doku tümörleri/Bone and soft tissue tumors .....	8	Vajina kanseri/Vaginal cancer .....	182
Kemik/Bone .....	25, 60, 112	Vulva kanseri/Vulva cancer .....	182
Komplikasyon/Complication .....	60	Vulva kanseri/Vulva carcinoma .....	197
Kronik bel ağrısı/Chronic low back pain .....	33		