

DERLEME**Reyhan Köroğlu**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Turgut Özal Tıp Merkezi,
Nükleer Tıp AD. Malatya

Yazışma Adresi:

Dr. Reyhan Köroğlu
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Turgut Özal Tıp Merkezi
Nükleer Tıp AD. Malatya
E-mail: reyhankoroglu@yahoo.com

Konuralp Tıp Dergisi

e-ISSN1309-3878

konuralptipdergi@duzce.edu.tr

konuralpgeneltip@gmail.comwww.konuralptipdergi.duzce.edu.tr**Metastatik Over Kanserlerini Değerlendirmede PET/BT****ÖZET**

Pek çok over Ca'lı hasta birinci basamak tedaviyi takiben 2 yıl içerisinde rekürrens açısından yüksek risk altındadır. Günümüzde rekürren hastalığın tespitinde CA125 serum düzeyleri, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve ultrasonografi (USG) kullanılmaktadır. Ancak bu görüntüleme metotları arasında BT en etkili ve kullanışlı olanıdır. Ancak vakaların önemli bir kısmında bu görüntüleme teknikleri kesin sonuç veremez. Bazı hallerde şüpheli pozitif yada belirsiz sonuçlar vermekte bazen ise CA 125 seviyeleri yüksek olduğu halde sonuçlar negatif gelmektedir. Over kanserinin erken rekürrensine ait periton metastazlarını çok küçük boyutlarda olduğunda noninvaziv tanı zorlaşmaktadır. Bazı durumlarda küçük çaplı hastalık CA 125 düzeyleri yüksek hastalarda anatomik görüntülerde saptanamamaktadır. Pozitron emisyon tomografisi (PET) bu tip hasta grubundaki rekürren hastalığı saptamada faydalı olabilir. Buna karşın pozitif PET sonuçları cerrahi açıdan lokalizasyonu belirlemede yetersiz kalmaktadır. Bu bakımdan fonksiyonel ve anatomik görüntülemenin beraber kullanıldığı PET-BT rekürren hastalığı saptamada yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip kullanışlı bir görüntüleme tekniğidir.

Anahtar kelimeler: Metastatik over kanseri, PET/BT, CA 125

PET-BT Use in Evaluation of Metastatic Ovarian Cancers**ABSTRACT**

Many patients with ovarian cancer are at high risk of recurrence especially in the 2 years following first-line therapy. CA 125 serum levels measurement associated to computed tomography (BT), ultrasound (US) and magnetic resonance imaging (MRI) are currently used during follow-up to detect recurrent disease. However, CT is the most effective and useful tool at all of these conventional methods. Unfortunately, in a relevant percentage of cases all of these traditional imaging techniques provide a significant number of doubtful/equivocal results or turn out negative even in presence of elevated Ca 125 levels. Noninvasive diagnosis of early recurrence of ovarian cancer is challenging due to the small size of peritoneal metastases. Occasionally small-volume disease may not be evident at anatomic imaging in patients with high CA 125 levels. Positron emission tomography (PET) can help of these patients to identify patients with recurrent tumor. Nevertheless, lesion localization for possible surgery is difficult with PET alone. Combined functional-anatomic imaging with fused PET and computed tomographic (CT) scans is practicable and may upgrade disease detection by increasing radiologic sensitivity and specificity.

Key words: metastatic over cancer, PET/CT, CA 125

OVER KANSERLERİ

Over kanserleri jinekolojik maligniteler içinde en sık görülenidir. Over kanserleri kadınlarda görülen kanserlerin %4'ünü, kadın genital kanserlerinin ise %25'ini oluşturur. Kadınlarda kanser ölümlerinde ise 4'üncü sırada yer alır. Over kanserlerinde ortalama tanı yaşı 63'tür. Hayat boyunca bir kadında over kanseri gelişme riski 1/70'dir (%1.5). Ölen her 100 kadından 1'inde sebep over kanseridir. Semptomları sessiz seyrettiğinden geç tanı alır ve tanı anında çoğunlukla uzak metastaz saptanır. Tanının ardında uygun tedavi yaklaşımı ile 5 yıllık sağ kalımın %37 olduğu bildirilmiştir (1,2). Halen, epitelyal over kanserlerinin takibi genellikle CA 125 ve radyolojik görüntüleme yöntemleriyle yapılmaktadır. Ancak, BT ve MR gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri operasyon ve tedavi sonrası dokuda oluşan skar, nekroz gibi değişikliklerle rezidü tümör dokusunun ayrımını yapmada yetersiz kalmaktadır. Hipermetabolik odakların saptanmasında ¹⁸F-FDG yaygın kullanılan bir radyofarmasötiktir. Kanser hücreleri genel olarak glukoz taşıyıcı proteinlerde glikolizde görevli heksokinaz ve fosfofruktokinaz enzim seviyelerinde artışa bağlı hipermetabolizma gösterirler. ¹⁸F-FDG tutulumunda artış malign hücrelerdeki metabolik hızlanmayı yansıtmaktadır. Fonksiyonel ve metabolik görüntüleme kanser hastalıklarının takibinde, relapsların izlenmesinde giderek artış gösteren bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda ¹⁸F-FDG PET görüntülemenin pek çok malignitenin tanısında, evrelendirilmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde sensitif ve spesifik bir method olduğu gösterilmiştir (3,4).

TEDAVİ

Erken dönemde tanı alan epitelyal Over Ca'larda tedavi yaklaşımı cerrahi sonrası taktır. Epitelyal over tümörlerinin 3/4'ü ileri evrede tanı almakta olup bu durumda tedavi yaklaşımı debulking veya sitoredüksiyon sonrası kemoterapidir. Over kanserlerinin platin bazlı kemoterapilere cevap oranı yüksek olmakla birlikte hastaların çoğunda ilerleyen dönemde rekürrens oluşabilmektedir (5). Bu durumda nadir vakalarda lokalize rekürrenlerde tedavi yaklaşımı sekonder sitoredüktif cerrahidir. Hastaların çoğunda ise diffüz peritoneal metastaz gelişir, bu durumda tedavi seçeneği kemoterapidir (6).

Tedavinin Değerlendirilmesi ve Takip

Takipte tümör belirteçleri ve radyolojik incelemeler kullanılabilir ancak subklinik hastalığın tesbitinde genellikle yetersiz oldukları için second-look laparotomi tercih edilir.

Over Ca'nın Takibinde CA 125' in Yeri

Over Ca' lı hastaların birinci basamak tedavi sonrası takipleri 3-6 ay aralarla fizik muayene ve CA-125 ölçümleri ile yapılmaktadır (7). Artmış CA 125 seviyeleri %97 oranında sekond-look laparotomi sırasında tümör rekürrensini göstermektedir (8). Bununla birlikte, CA 125

seviyeleri normal sınırlarda olsa bile hastaların %44'ünde metastatik hastalık saptanabileceği de gösterilmiştir (5).

Serum CA 125 ölçümü over kanserinin takibinde rutin olarak kullanılmaktadır. CA 125 yüksekliği (>35 U/ml) rekürren yada rezidüel tümör için güçlü bir belirteçtir, ancak normal düzeylerde de aktif hastalık olabilir. CA 125 değerleri rekürren hastalığın büyüklüğü ve yaygınlığı hakkında bilgi vermez, fakat prognozunu etkileyebilir (9,10).

Rekürren over Ca'ların büyük çoğunluğunda CA 125 düzeyleri progresif olarak yükselir. Fakat CA 125 düzeyleri tümör yayılımının diffüz yada lokalize olduğunun ayrımını yapamaz. Bu durumda devreye görüntüleme yöntemleri girmektedir (11–14). Garcia-veloso ve ark.ları rekürren over Ca'yı saptamada CA 125'in sensitivitesini %57, spesifitesini %93 olarak bulmuşlardır (15).

Over Ca'nın Takibinde Radyolojik Yöntemlerin Yeri

Jinekolojik maligniteli hastaların evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve rekürrensin saptanmasında konvansiyonel görüntüleme yöntemleri (BT, MR, USG) yetersiz kalmaktadır. Tümör markerları yada over Ca'lı hastaların klinik bulguları rekürrensi düşündürüyorsa hastalar US, BT yada MR ile değerlendirilmelidir. Fakat BT bu hastalarda sınırlıdır, %36 yanlış pozitif oranına ve %40-60 sensitiviteye sahiptir. Mikroskopik ve küçük makroskopik lezyonları saptamada sınırlıdır (16). MR hastalığın pelvisteki lokal rekürrensini saptamada kullanılır. Spesifik bir teknik olmasına rağmen cerrahi sonrası anatomik değişiklikler yüzünden spesifitesi düşer (17).

Over Ca'nın Takibinde ve Rekürrensin Saptanmasında PET/BT'nin Yeri

Pozitron emisyon tomografisi (PET); pozitron yayan radyofarmasötiklerin uygulanmasını takiben radyoaktif maddenin dağılım ve kinetiğinin görüntülenmesini içeren noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir ve sıklıkla lezyonların anatomik lokalizasyonunun yapılabilmesi amacıyla tomografi ile birlikte kullanılmaktadır (18). Pozitron yayan pek çok izotop siklotronlarda (oksijen-15, nitrojen-13, karbon-11, flor-18) yada jeneratör sistemlerinde (rubidyum-82) üretilmektedir. Ancak günümüzde PET/BT çalışmalarında en yaygın olarak kullanılan radyonüklid flor-18'dir. Yarı ömrü 110 dakika olup siklotronda oksijen-18'in protonla bombardımanı sonucunda oluşmaktadır. Bu şekilde elde edilen flor-18, D-glukoz analoguyla bağlanarak 2-floro-2-deoksi-D-glukoz (FDG) üretilmektedir.

¹⁸F-FDG'nin intravenöz enjeksiyonu sonrasında in vivo olarak glukoz analogu gibi davranır ve malign hücreler gibi metabolik olarak aktif ve artmış glukoz kullanımı izlenen alanlarda lokalize olur. ¹⁸F-FDG glukozu benzer şekilde glukoz taşıyıcı

proteinler (GLUT) ile hücre içine alınarak glikolize katılır, heksokinaz enzimi tarafından fosforile edilerek ¹⁸F-FDG-6-fosfat oluşturulur. Ancak bu aşamadan sonraki glikolitik reaksiyonlara katılmaz ve glikoliz hızıyla orantılı olarak hücre içinde birikir. ¹⁸F-FDG pozitron yayarak ortamda bulunan serbest bir elektron ile birleşir ve enerjiye dönüşerek birbiri ile 180 derece açı yapan 511 keV enerjiye sahip iki annihilasyon fotonu oluşturur. Oluşan bu fotonları tespit etmek amacıyla sodyum iodid ya da bizmut germanat sintilasyon kristalleri içeren dedektörler kullanılmaktadır (19,20). ¹⁸F-FDG'nin vücuttan atılımı üriner ekskresyon yoluyla olur. Vücutta normal tutulum alanları serebral korteks, Waldeyer halkasındaki lenfatik dokular, myokard, böbrekler, mesane, gastrointestinal sistemde, dalak, karaciğer ve kas dokusunda düşük düzeylerde, menstrual siklus sırasında meme ve uterus şeklindedir (şekil 1) (21).

PET/BT dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını yansıtan tomografik ve sintigrafik bir görüntüleme yöntemidir. PET/BT günümüzde kardiyoloji, nöroloji ve özellikle onkoloji alanlarında kullanılmaktadır. Hızlı görüntüleme, yüksek çözünürlük ve BT komponenti ile anatomik lokalizasyon imkanı sağlaması önemli avantajlarıdır. PET/BT'nin en yaygın kullanım bulduğu alan onkolojidir. Malign hücreler farklılaşmaları sırasında bir takım değişikliklere uğramaktadırlar. DNA sentezinde, aminoasit kullanımında ve glikoliz hızında artış bunların başlıcalarıdır. PET/BT görüntüleme amaç kullanılan uygun radyofarmasötikler ile hücresel düzeyde izlenen bu süreçlerin görüntülenmesidir (22,23).

PET/BT'nin onkolojide başlıca kullanım alanları cerrahi sonrası nükslerin değerlendirilmesi, tümörün progresyon ve regresyonunun değerlendirilmesi, radyasyon nekrozu ile rezidü tümöral doku ayrımının yapılabilmesi, tümörün tedaviye yanıtının belirlenmesi, primeri bilinmeyen tümörlerde primer odak ve metastatik odakların ortaya konulması şeklinde sıralanabilir (23,24).

Over Ca da PET/CT tedavi sonrası kontrollerde, serum CA 125 değeri yükselen, BT' si normal veya şüpheli olgularda, klinik bulguları nüksü düşündüren ancak CA 125 ve BT sonuçları normal veya şüpheli olgularda, CA 125 yükselen, BT patolojik olgularda hastalık yaygınlığını değerlendirerek tedavi planlanması amacıyla ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi şeklinde özetlenebilir (25,26).

PET/BT tüm vücut görüntüleme önemli bir tetkiktir, primer tümörün tanısında, evrelemede ve rekürrens saptanmasında bilgi verir. Fakat borderline ve evre 1 tümörlerde, benign, inflamatuvar ve granülatöz hastalıklarda yanlış pozitif sonuç verebilir (27,28).

Zimny ve arkadaşlarının 106 hastayla yaptığı bir PET çalışmasında CA 125 yüksekliği ile başvuran

over Ca'lı hastalarda PET'in sensitivitesini % 90 olarak bulmuşlar (29).

Bu çalışmada 2 vakada (%4) izole toraks metastazı saptanmış. Benzer sonuçlar Sella ve ark. BT ile yapmış oldukları bir çalışmada da (%5 toraks rekürrens) gösterilmiştir (30). Bu sonuçlar abdominal bölgeye ek olarak toraksın da kesitsel görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmesinin rekürren hastalığın saptanmasında sensitiviteyi artıracakını göstermektedir (31).

Melissa ve ark. BT sonucu negatif, CA 125 düzeyleri yüksek over kanserli hastalar ile yaptıkları çalışmada PET/BT'nin rekürrensi saptamada sensitivitesini %94.5, spesifitesini %100 olarak bulmuşlar. Bir başka çalışmada 41 over kanserli hasta takiplerinde PET/BT ile değerlendirilmiş. Bu hastaların 32'sinde PET/BT de patolojik tutulum izlenirken, 9 hastada patoloji saptanmamış. PET/BT'nin sensitivitesi %88, spesifitesi %71 olarak hesaplanmıştır (32).

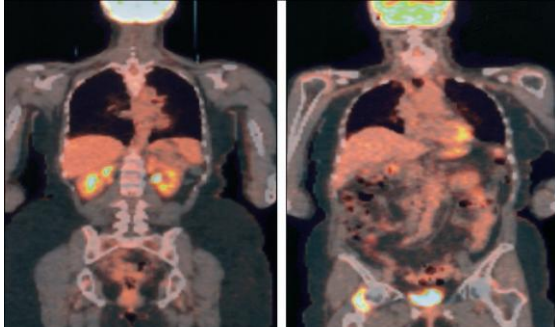
Sironi ve ark. yaptıkları çalışmada, PET/BT ile 31 hasta değerlendirmişler, 17'sinde rekürren hastalık saptamışlar (%55). PET/BT ile tanımlanan toplam 41 lezyon (16 lenf nodu, 21 peritoneal lezyon, 4 pelvik lezyon) second-look laparotomi ile yeniden değerlendirilmiş ve PET/CT'nin lezyon bazlı sensitivitesi ve spesifitesi sıra ile %78 ve %75 olarak saptanmış (33).

Tatsuo ve ark. 25 hastalık bir seride PET/BT'nin rekürren over Ca'yı saptamada sensitivite, spesifite, testin doğruluğu sırası ile %80,%100, %84 olarak hesaplanmış; konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinde ise bu oranlar sırası ile %55, %100, %64 iken; CA 125'in rekürren over Ca'yı saptamadaki sensitivite, spesifite ve testin doğruluğu sırası ile %75, %100 ve %80 bulunmuştur. Bu çalışmada 13 hastada (%86) PET ile rekürrens saptanmış. Sadece 8 hastada (%53) konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile rekürren hastalık saptanmış (34). Bu çalışmada CA 125 sonuçlarından testin doğruluğu (%80) ve PPV (%100) yüksek, fakat NPV değeri düşük saptanmış. Rubin ve ark. (35)' larının yaptığı çalışmada CA 125 düzeyleri normal olan 29 hastaya sekond-look laparotomi yapılmış ve 18'inde (%62) rekürren over Ca saptanmıştır. Over kanserli hastaların takibinde özellikle CA 125 düzeyleri yüksek olduğu durumlarda konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin başarısı artmaktadır (10).

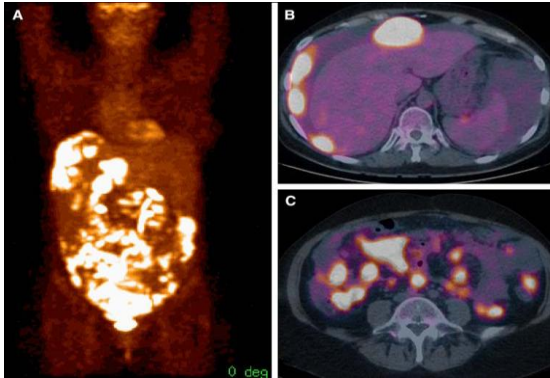
Rekürren over kanserinin değerlendirilmesinde Zimny ve ark. larının yaptığı çalışmada PET/BT'nin sensitivitesi ve spesifitesi sırası ile %83 ve %83 bulunmuş, yüksek klinik şüphe varlığında sensitive %94'e kadar çıkabildiğini raporlamışlar. Risum ve ark.ları yaptığı prospektif çalışmada rekürren over Ca'nın saptanmasında PET/BT'nin sensitivitesi %97, spesifitesi %90 bulunmuş. 1 hastada PET/BT sonucu yanlış negatif olarak değerlendirilmiş. Bu hastanın histopatoloji sonucu müsinöz adenokarsinom olarak gelmiş.

Müsinöz adenokarsinomada FDG tutulumunun az olması nedeni ile PET/BT ile saptanabilirliği azalmaktadır. Müsinöz adenokarsinomada PET/BT'nin sensitivitesi düşüktür (36,37).

Hyun ve ark.larının yaptığı çalışmada 77 hasta çalışmaya dahil edilmiş, 45 (%58.4) hastaya cerrahi ile yada klinik takipleri sırasında rekürren hastalık tanısı konmuş, 32 (%41) hastada rekürren tümör saptanmamış. Rekürrens saptanan 45 hastanın 27'sine (%60) biyopsi yapılmış. PET/BT'nin sensitivitesi, spesifitesi, doğruluğu, PPV ve NPV'si sırasıyla %93.3, %96.9, %94.8, %97.7 ve %91.2 olarak hesaplanmış (38). Bu çalışmada 3 hastada PET/BT ile yanlış negatif sonuç alınmış, fakat bu hastaların ikisi yüksek CA 125 düzeyleri ile bir hasta ise takiplerindeki konvansiyonel diagnostik görüntüleme yöntemleri ile rekürren hastalık tanısı almış. Bu 3 hasta da histopatolojik olarak papiller seröz adenokarsinom tanısı almış.



Şekil 1. PET-CT koronal kesitleri, FDG'nin fizyolojik dağılım gösterdiği alanlar (üriner sistem, beyin, karaciğer, dalak, kalp, mesane)



Şekil 2. Over Ca peritoneal karsinomatozis ve asit. (A) FDG PET görüntüsü peritonda yaygın patolojik FDG uptake. (B) PET-CT aksial görüntü, multipl nodüllerde yoğun FDG uptake. (C) abdominal kavitede barsak ansları arasında multipl FDG tutulum alanları.

PET/BT'de yanlış negatif sonuçlar renal clear cell karsinomada olduğu gibi over clear cell Ca'da ve seröz adeno Ca da düşük metabolik hızla ilişkilidir. Respiratuar hareketler nedeni ile hareket halinde olan üst abdominal bölgenin, bunun yanında böbrek, üriner sistem ve mesanedeki tutulum ile fizyolojik olarak radyofarmösötik maddenin doğal itrahin birbirine karıştırılabilmesi nedenleriyle de yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir.

Over Ca'nın visseral peritona nodüler veya diffüz yayılımı sonrası peritonitis karsinomatoza tablosu oluşabilmektedir. Turlakow ve ark.nın yaptığı çalışmada peritonitis karsinomatozayı saptamada PET/BT'nin sensitivitesi 18/23 (%78), PPV 18/19 (%95), BT'nin sensitivitesi 10/23 (%43), PPV 10/10 (%100) olarak hesaplanmış (39).

Kompüterize tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) ve ultrasonu (US) içeren konvansiyonel görüntüleme yöntemleri küçük lezyonları saptamada, rölatif olarak düşük sensitiviteye sahiptirler. Bunun sebebi operasyon sonrası değişikliklerin (postoperatif skar yada radyoterapi sonrası fibrozis) görüntüleri yorumlamada ortaya çıkardığı zorluktan kaynaklanmaktadır. Bu durumda skar dokusu ile malign dokunun ayırımı yapmak önem kazanmaktadır. PET/BT malign dokuya ait aktif metabolik durumu saptamakta ve yanlış pozitiflikleri önlemektedir. Yapılan çok sayıda çalışmada ¹⁸F FDG PET'in rezidü veya rekürren hastalığa ait dokuyu saptamada güvenilir bir araç olduğuna işaret etmektedir. FDG PET sayesinde hastalık erken dönemde saptanabilmektedir. CT ile PET teknolojisini birleştiren hibrid model PET/BT'nin kullanıma girmesi ile tüm vücutta ¹⁸F FDG'nin tutulum yerinin anatomik incelemesi yapılmakta ve buda sensitiviteyi artırmış ve fizyolojik tutulum noktalarından kaynaklanan yanlış pozitifliklerin oranını azaltmıştır (40–44).

Bölgesel BT incelemesi dışında kalan alanlardaki metastazların saptanması tüm vücut PET/BT incelemesi ile mümkün olabilmektedir. Buda önemli bir avantaj olarak ortaya çıkmaktadır.

¹⁸F FDG PET/BT birinci basamak tedaviyi takiben rekürren over Ca hastalarının tespit etmede faydalı bir tanı metodu olduğunu göstermiştir. Klinik takiplerde yüksek CA 125 seviyeleri bulunan fakat negatif yada şüpheli radyolojik görüntüleme sonuçları olan yada CA 125 seviyeleri normal olmasına karşın geleneksel radyolojik görüntüler relapsı düşündüren yani klinik olarak arada kalınan vakalarda PET/BT yüksek doğrulukta sonuçlar vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999, CA Cancer J Clin 1999;49:8-31.
2. Fiorca JV, Roberts WS. Screening for ovarian cancer. Cancer Control 1996;3(2):120-129.
3. Conti PS, Lilien DL, Hawley K, et al. PET and FDG in oncology: a clinical update. Nucl Med Biol 1996;23(6):717-35.
4. Strauss LG, Conti PS. The applications of PET in clinical oncology. J Nucl Med 1991;32(4):623-48.
5. Cannistra SA. Cancer of the ovary. N Engl J Med 1993;329(21):1550-9.
6. Markman M, Bookman MA. Second-line treatment of ovarian cancer. Oncologist 2000;5(1):26-35.
7. Morrow CP, Curtin JP, Townsend DE. Tumors of the ovary: classification of the adnexal mass. In: Synopsis of gynecologic oncology. 4th Ed. New York: Churchill Livingstone, 1993:265.
8. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumor-associated antigen: A review of the literature. Hum Reprod 1989;4(1):1-12.
9. Niloff JM, Bast RC Jr, Schaeztl EM, et al. Predictive value of CA 125 antigen levels in second-look procedures for ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1985;151(7):981-6.
10. Patsner B, Orr JW Jr, Mann WJ Jr, et al. Does serum CA-125 level prior to second-look laparotomy for invasive ovarian adenocarcinoma predict size of residual disease? Gynecol Oncol 1990;38(3):373-6.
11. Method MW, Serafini AN, Averette HE, et al. The role of radioimmunoscintigraphy and computed tomography scan prior to reassessment laparotomy of patients with ovarian carcinoma. A preliminary report. Cancer 1996;77(11):2286-93.
12. Ferrozi F, Bova D, De Chiara F, et al. Thin-section CT follow-up of metastatic ovarian carcinoma correlation with levels of CA-125 marker and clinical history. Clin Imag 1998;22(5):364-70.
13. Uysal U, Kostakoğlu L, Elahi N, et al. Can bone scintigraphy detect additional metastatic sites unrevealed by CT in patients with recurrent ovarian carcinoma? Radiat Med 1997;15(1):55-58.
14. Giunta S, Ventura I, Mottolise M, et al. Noninvasive monitoring of ovarian cancer: improved results using CT with intraperitoneal contrast combined with immunocytology. Gynecol Oncol 1994;53(1):103-8.
15. Garcia-Velloso MJ, Jurado M, Ceamanos C, et al. Diagnostic accuracy of FDG PET in the follow-up of palatinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34(9):1396-405.
16. Kubik-Huch RA, Dorffler W, von Schulthess GK, et al. Value of 18-FDG PET, CT and magnetic resonance imaging in diagnosis primary and recurrent ovarian carcinoma. Eur Radiol 2000; 10(5):761-7.
17. See HT, Kavanagh JJ, Hu W, Bast RC. Targeted therapy for epithelial ovarian cancer: current status are future prospects. Int J Gynecol Cancer 2003;13(6):701-34.
18. Henkin RE, Bova D, Dillehay GL, et al. Nuclear Medicine 2nd edition, 1st volume, Pennsylvania: Mosby Elsevier; 2006: 257-85.
19. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An Introduction to PET-CT Imaging. Radiographics 2004;24(2):523-43
20. Berry JD, Cook GJR. PET in oncology. British Medical Bulletin 2006;79(80):171-86.
21. Gallagher BM, Anasri A, Atkins M, et al Radiopharmaceuticals XXVII. 18F- FDG metabolism in vivo. Tissue distribution and imaging studies in animals. J Nucl Med 1977;18(10):990-6.
22. Shalom RB, Valdivia AY, Blaufox MD. PET imaging in oncology. Seminars in Nuclear Medicine 2000;30(3):150-85.
23. Ruhlman J, Oehr P, Biersack HJ (eds). PET in Oncology: Basic and Clinical Applications. Berlin Heidelberg: Springer, 1999:89–101.
24. Dominique D, Edward C, Milton G, et al. Procedure Guideline for Tumor Imaging with 18F-FDG PET/CT. <http://jnm.snmjournals.org/cgi/reprint/47/5/885.pdf>.
25. Hubner KF, McDonald TW, Niethammer JG, et al. Assessment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography (PET) using 2-(¹⁸F) deoxyglucose (2-¹⁸F FDG). Gynecol Oncol 1993;51(2):197-204.
26. Schröder W, Zimny M, Rudlowski C, et al. The role of 18-F-FDG PET in diagnosis of ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 1999;9(2):117-22.
27. Zimny M, Schröder W, Wolters S, et al. FDG PET in ovarian carcinoma: methodology and preliminary results. Nuklearmedizin 1997;36(7):228-33.
28. Grab D, Flock F, Stohr I, et al. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. Gynecol Oncol 2000;77(3):454-9.
29. Zimny M, Siggelkow W, Schroder W et al. 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. Positron emission tomography in the diagnosis of recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2001;83(2):310-5.
30. Sella T, Rosenbaum E, Edelmann DZ, et al. Value of chest CT scans in routine ovarian carcinoma follow-up. AJR Am J Roentgenol 2001; 177(4):857-9.
31. Sebastian S, Lee SI, Horowitz NS et al. PET-CT vs. CT alone in ovarian cancer recurrence. Abdom Imaging 2008; 33(1):112-8.

32. Torizuka T, Nobezawa S, Kanno T, et al. Ovarian cancer recurrence: role of whole-body positron emission tomography using 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(6):797-803.
33. Sironi S, Messa C, Mangili G, et al. Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer: correlation with histologic findings. *Radiology* 2004;233(2):433-40.
34. Torizuka T, Nobezawa S, Kanno T, et al. Ovarian cancer recurrence: role of whole-body positron emission tomography using 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Eur J Nucl Med* 2002;29(6): 797–803.
35. Rubin SC, Hoskins WJ, Hakes TB, et al. Serum CA 125 levels and surgical findings in patients undergoing secondary operations for epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160(3):667-71.
36. Martinez-Roman S, Ramirez PT, Oh J, et al. Combined positron emission tomography and computed tomography for the detection of recurrent ovarian mucinous adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2005;96(3):888–91.
37. Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti F, et al. FDG PET evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with histopathologic features. *AJR* 2000;174(4):1005-8.
38. Chung HH, Kang WJ, Kim JW, et al. Role of FDG PET/CT in the assessment of suspected recurrent ovarian cancer: correlation with clinical or histological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(4):480-6.
39. Alla T, Henry W Yeung , Aida Sanchez S, et al. Peritoneal Carcinomatosis: Role of FDG-PET. *J Nucl Med* 2003; 44(9):1407-12.
40. Karlan BY, Hawkins R, Hoh C, et al. Whole-body positron emission tomography with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose can detect recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1993;51(2):175-81.
41. Kubik-Huch RA, Dorffler W, Von Schulthess GK, et al. Value of ¹⁸F-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma. *Eur Radiol* 2000;10(5):761-7.
42. Rose PG, Faulhaber P, Miraldi F, et al. Positive emission tomography for evaluating a complete clinical response in patients with ovarian or peritoneal carcinoma: correlation with second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 2001;82(1):17-21.
43. Nakamoto Y, Saga T, Ishimori T, et al. Clinical value of positron emission tomography with FDG for recurrent ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(6):1449-54.
44. Schroder W, Zimny M, Rudlowski C, et al. The role of 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸F-FDG PET) in diagnosis of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9(2):117-122.