Jinekolojik Kanserlerde Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET/BT

PET/CT in The Evaluation of Treatment Response in Gynecological Cancers

Esra Arslan, Göksel Alçın, Tamer Aksoy

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Jinekolojik kanserler dünyada en yaygın olarak görülen dördüncü kanser türü olarak sıralanmaktadır. Tedavi yanıtını değerlendirmek için hastalığın evresi ve histopatolojik alt tiplerinde farklılık gözlenmekle birlikte serviks, over, endometrial ve vulva-vajen kanserli hastalarda F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografinin (PET/BT) tedavi yanıtının tahmininde ve belirli durumlarda ise tedavi protokolünün yeniden gözden geçirilmesinde ve düzenlenmesinde belirgin fayda sağladığı görülmektedir. Farklı tedavilerin FDG tutulumunda değişim göstermeleri, görüntülemenin zamanlaması, muayene sıklığı ve sağkalım avantajı üzerindeki etkisi değerlendirilmeli ve hasta bazında tartışılmalıdır. Artan kanıtlar ışığında F-18 FDG PET/BT fonksiyonel görüntülemesinin jinekolojik kanser tanıları hastalarda bir izleme aracı olarak önemli bir rolü olduğu gözlenmektedir. Bu derlemede jinekolojik malignitelerde tedaviye yanıtın değerlendirilmesi aşamasında metabolik bir görüntüleme yöntemi olan F-18 FDG PET/BT'nin rolünü irdelemeyi amaçladık. Ancak bu modalitenin klinik yararlarını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu aşikardır.

Anahtar Kelimeler: Serviks kanseri, over kanseri, endometrium kanseri, vulva-vajen kanseri, PET/BT, tedaviye yanıtı değerlendirme

Abstract

Gynecological cancers are ranked as the fourth most common type of cancer in the world. Although there are differences in the stage of the disease and histopathological subtypes to evaluate the treatment response, F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) in patients with cervix, ovarian, endometrial and vulva-vaginal cancer seems to provide significant benefit in estimating the treatment response and, in certain cases, in the revision and regulation of the treatment protocol. The change in FDG uptake after different treatments, time of imaging, frequency of examination, and the effect on survival advantage should be evaluated and discussed on a patient basis. In the light of increasing evidence, it is observed that F-18 FDG PET/CT functional imaging has an important role as a monitoring tool in patients with gynecological cancer. In this review, we aimed to examine the role of F-18 FDG PET/CT, a metabolic imaging method, in the evaluation of response to treatment in gynecological malignancies. However, it is clear that more studies are needed to determine the clinical benefits of this modality.

Keywords: Cervical cancer, ovarian cancer, endometrial cancer, vulva-vaginal cancer, PET/CT, treatment response evaluation

Giriş

Dünyada jinekolojik kanserler en yaygın görülen dördüncü kanser türü olarak sıralanmaktadır. Bu grup içerisinde ise en sık rastlanan jinekolojik kanser türü, serviks kanseridir (SK). İkinci en sık gözlenen jinekolojik kanser alt tipi ise endometrium kanseridir (EK). Jinekolojik

kanserler içinde en sık ölüme yol açan da over kanseridir (OK). Vulva kanseri, vajen girişinden kaynaklanan kanserler ve tüplerden kaynaklanan kanserlere oranla daha az rastlanan jinekolojik kanser türüdür. SK dünya çapında yılda yaklaşık 520.000 olguyla ve 265.000 ölümlle seyreden dördüncü en yaygın kanser nedenidir (1).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Esra Arslan, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: dresraarslan@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9222-8883

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Dünyada Papanicolaou testi ile aktif tarama sayesinde artık klinik öncesi süreçte teşhis edilebilmektedir. Ayrıca insan papilloma virüsünün (HPV) etken olduğu HPV alt tipleri 16 ve 18'in SK'nin %99'una neden olabildiği bulunmuştur (2). HPV aşısının uygulanması ile hastalık insidansı büyük ölçüde azaltılmıştır. Dünya çapında kullanılan klinik evreleme sistemi Uluslararası Jinekoloji ve Kadın Hastalıkları Federasyonu'nun (FIGO) sistemidir. Günümüzde anatomik ve metabolik bilgiler sağlayan bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) gibi modaliteler belirgin faydalı olmakta ve hasta yönetimini etkilemektedir. SK'nin birçok evresinde tedavi seçeneği kemoradyasyondur ve PET/BT tedavi planlamasına da yardımcı olmaktadır.

OK en sık karşılaşılan jinekolojik kanserler içerisinde olup, jinekolojik kanserlere bağlı ölümlerde birinci, kadınlardaki kansere bağlı ölümlerde ise beşinci sırada yer alır (3). Hastalığın bu kadar ölümcül olmasındaki en büyük sebep sessiz ilerlemesinden dolayı, hastalığın çok geç evrede saptanabilmesidir. Tanı anında hastaların %75'inde batin içerisinde yaygın hastalık mevcuttur. OK'de tedavi yanıtının değerlendirilmesinde Gynecological Cancer Intergroup tarafından Ca-125 tümör belirteci ile BT'nin kullanılması önerilmektedir (4).

EK gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanser olup, gelişmekte olan ülkelerde ise ikinci sıradadır (5). En yaygın histolojik tip olan endometrioid tümörler, iyi bir prognoza sahip olma eğiliminde olup tipik olarak anormal uterin kanamayla erken evrede ortaya çıkar ve hastaların yaklaşık %70'i başvuru anında evre I hastalığa sahiptir (6). EK'nin diğer histolojik tipleri (örneğin: seröz, berrak hücreli) ve diğer uterus malignite tipleri kötü prognoz ile ilişkilidir. Seröz ve berrak hücreli karsinomda, miyometriyal invazyon, vasküler invazyon ve peritoneal karsinomatozis oranı daha yüksektir (7). Prognoz tümörün evre ve derecesi ile ilişkili olup evre I %80-90, evre II %70-80 ve evre III-IV hastalıkta %20-60'lık 5 yıllık genel sağkalıma sahiptir (8).

Vulva-vajen kanseri ise tüm genital kanserlerin %4-5'ini, jinekolojik kanserlerin de %1'ini oluşturur. Vulva kanserinde lenf nodu (LN) metastazını saptamada F-18 FDG PET/BT yeterince duyarlı değildir ancak yüksek özgüllüğü sayesinde pozitif LN saptanması halinde cerrahiden kaçınılarak hastaların kemoradyoterapi (KRT) tedavisine yönlendirilmesine olanak sağlar. F-18 FDG PET/BT, vulva kanseri yönetiminde olumlu etki yapabilir fakat yanlış pozitif bulguları (LN ve uzak metastaz için) nadir olmadığından sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. Vajen kanserinde ise F-18 FDG PET/BT primer tümör ve LN'ları ile ilgili bilgi vermekle birlikte daha geniş serili araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tüm malign tümörlerde olduğu gibi jinekolojik hastalığın histopatolojik alt türünün belirlenmesi ve görüntüleme yöntemleri ile en hızlı ve doğru biçimde evrelendirilerek uygun tedavi olanaklarının hasta bazında değerlendirilmeye alınması gerekmektedir. Bu tedavi sürecinde ise tedaviye yanıtı değerlendirilerek gerek tedavinin uygunluğunu gerekse uzun dönemde prognoz tayinini belirleyebilmek hem klinisyen hem de hasta için büyük önem arz etmektedir. Bu derlemede jinekolojik kanserlerin tedaviye yanıtı değerlendirilmesinde F-18 FDG PET/BT'nin yeri ve önemini incelemeye çalışacağız.

Jinekolojik Kanserlerde Tedaviye Yanıt Değerlendirmede ve Takipte Nüks Saptamada F-18 FDG PET/BT'nin Yeri ve Önemi

F-18 FDG PET/BT

F-18 FDG PET/BT birçok tümör tipinde kullanıldığı üzere jinekolojik tümörlerde de lokoreyonel LN tutulumu, uzak metastaz, rekürrens tayini ile evreleme/yeniden evreleme, tedavi yanıtı değerlendirilmede prediktif önemini kanıtlayan vazgeçilmez bir görüntüleme modalitesidir. Yöntemin bilinen bazı teknik ve hasta ilişkili kısıtlamaları da mevcuttur. Örneğin akut enfeksiyon ve enflamasyon ya da tedaviye sekonder gelişen enflamasyonlar ile ilişkili yalancı-pozitif tutulum veya düşük F-18 FDG tutulum paterni gösteren bazı subtiplerde yalancı-negatiflik göstermesi bu kısıtlamaların başında gelmektedir. Yöntemin minimal invaziv ve kolay uygulanabilir avantajını koruyarak, tek seferde ve aynı taramada, standardize edilmiş tutulum değerine (*standardized uptake value* - SUV) alternatif olarak volümetrik parametreler olan metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizisi (TLG) ile değerli sonuçlar elde edilmesi mümkün olabilmektedir.

Serviks Kanserinde Tedavi Yanıtını Değerlendirmede F-18 FDG PET/BT

SK tanısı konulduğundan itibaren histopatolojik alt tipin belirlenmesi, yaş, doğurganlık durumu ve çocuk sahibi olma isteği, hastanın genel sağlık durumu, tümörle ilgili majör faktörler (tümörün yaygınlığı, invazyonun derinliği ve genişliği, LN metastazı varlığı ve lokasyonu, vasküler invazyon, histolojik tip ve grade, tümörün çapı, hacmi ve yayılım şekli) sorgulanmalı ve tüm bu bilgiler ışığında tedavi planlaması hasta bazında yapılmalıdır. SK'nin doku tanısı konulduğunda, tetkikler yapılmalı ve FIGO evreleme sistemine göre evrelenmelidir.

SK'nin uygun şekilde evrelemesini yapabilmek için yayılım paterni bilinmelidir. Komşu yapılara direkt yayılım, lenfatik yayılım (pelvik, ana iliyak, paraaortik, nadiren supraklavikuler), hematojen yayılım (ileri evrelerde izole organ metastazları) açısından değerlendirilerek tedavi seçenekleri hastaya ve tümöre ait faktörler detaylı biçimde incelendikten sonra hastaya özel tedavi seçeneklerinden (primer cerrahi, primer KRT, kombine tedavi, destek tedavi) biri seçilir.

SK'yi iki majör gruba ayırmak tedavi seçeneklerinde önemli bir kolaylık sağlamaktadır: Erken evre SK (primer tedavi cerrahi), ileri evre SK (primer tedavi KRT, cerrahi veya destek tedavisi).

F-18 FDG PET/BT'nin primer tümörün saptanmasında ve tümör hacminin değerlendirilmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Primer tümörün metabolik aktivitesini ifade eden metabolik parametrelerden en yaygın olarak kullanılanı maksimum SUV değeri (SUV_{maks}) olup, birçok çalışmada SK tanılı hastalarda prognostik bir gösterge olduğu gösterilmiştir. Yagi ve ark. (9) F-18 FDG PET/BT ile değerlendirip ardından ameliyat ettikleri evre IA2-IIB SK olan 59 hastayı içeren çalışmalarında, tümör SUV_{maks} 'ı yüksek olan hastaların daha düşük genel (OS) ve progresyonsuz sağkalıma (PFS) sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu yüksek

SUV_{maks} değerleri ayrıca LN metastazları, ileri evre, lenfovasküler invazyon ve daha büyük tümörler ile de ilişkili bulunmuştur (10). LN metastazını saptamada F-18 FDG PET/BT'nin rolünü değerlendirecek olursak LN metastazı varlığının uzun dönem hastalısız süreç açısından önemli bir prognostik gösterge olduğu gösterilmiştir. SK'de, LN metastazları sıklıkla pelvik ve paraaortik LN'leri içermektedir (Şekil 1).

Kidd ve ark. (11) prospektif çalışmalarında yoğun FDG tutulumlu LN izlenen hastaların aynı evre ancak FDG negatif LN saptanan hastalara kıyasla daha kötü sonuçlara sahip olduğunu göstermişlerdir. Seksen üç hasta ile yapılan bir diğer çalışmada yine Kidd ve ark. (12) pelvik LN SUV_{maks} 'ının SK tedavi yanıtı, nüks ve sağkalım açısından prognostik bir biyobelirteç olduğunu göstermişlerdir. Uzak visseral metastatik hastalığı saptamada F-18 FDG PET/BT ile tüm vücut tarama çok değerlidir. Tümörün metastazları akciğerlere, karaciğere, karaciğer kapsül yüzeyine, kemik iliğine ve barsak serozal yüzeylerine hematojen yolla yayılabilmektedir (Şekil 2).

Liu ve ark. (13) ileri evre hastalığı, LN metastazı ve şüpheli tekrarlayan hastalığı olan olgularda kemik metastazlarının değerlendirilmesi açısından F-18 FDG PET/BT'nin MRG ve BT'den üstün olduğunu göstermişlerdir. Loft ve ark. (14) 119 hasta ile yaptıkları

Şekil 1. Elli dört yaş serviks kanseri tanılı hasta; evreleme amaçlı yapılan F-18 FDG PET/BT'de uterin serviksi tama yakın dolduran ve endometrial kaviteye doğru uzanım gösteren çok yoğun F-18 FDG tutulumu gösteren malign kitlesel lezyon (kalın siyah, kırmızı ve beyaz oklar) ile bilateral internal iliyak lenfatik lojlarda yoğun F-18 FDG tutulumu gösteren metastatik lenf nodları (noktalı siyah, kırmızı ve beyaz oklar)

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

çalışmada metastatik hastalığı saptamada F-18 FDG PET/BT'nin diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla üstünlüğünü irdemişlerdir. F-18 FDG PET/BT tedavi planlama öncesinde kullanımının yanı sıra RT planlama ve radyasyon dozu belirlemek için de kullanılabilir.

Eksternal RT ve Brakiterapi

Eksternal radyasyon, ancak pelvise sınırlı tümör ve lokorejyonel LN tutulumu durumunda pelvise verilebilir. RT planlama konturları, FDG-pozitif tümör bölgelerini spesifik olarak hedeflemek ve tümörle ilintili olmayan-bitişik sağlıklı organlardaki dozu azaltmak için F-18 FDG PET/BT görüntüleri üzerinden yapılabilir (15).

Kim ve ark. (16) inisiyal F-18 FDG PET/BT kılavuzluğunda brakiterapi planlaması yaptıkları 116 hastalık çalışmada SUV_{maks} ortalama SUV_{ort} , MTV ve TLG içeren parametreleri hesaplayarak, özellikle SUV_{maks} 'daki >50 olan değişiklikliğin RT ile tedavi edilen SK hastalarında uzun dönem sağkalım sonuç tahminlerini iyileştirmeye yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir (17). İntrakaviter brakiterapi de radyografi, BT, MRG ve F-18 FDG PET/BT gibi teknikler kullanılarak yapılabilir (18). Tümörün F-18 FDG PET/BT'deki metabolik aktivitesi, intrakaviter aplikatörlerin BT görüntüsü üzerine doğrudan bindirilerek doz hesaplamaları elde edilebilir. Metabolik aktivitedeki değişiklikler, RT sırasında PET/BT kullanılarak izlenebilir (17,19).

Lokal ileri SK'de tümöre ve LN'lere yönelik RT ve eşzamanlı intravenöz sisplatin grubu KT ajanları uygulanarak tedavi edilebilmekte ve 5 yıllık OS oranları literatürde %67 ila %80 arasında değişmektedir (20). Voglimacci ve ark. (21) paraaortik LN tutulumu olmayan lokal ileri SK'de tedavi öncesi F-18 FDG PET/BT'deki metabolik parametreleri KRT'ye yanıt ve sağkalımı açısından 93 hastada değerlendirdikleri

çalışmalarında primer tümör SUV_{maks} 'ın tedaviye yanıt için invaziv olmayan bir prognostik biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir. F-18 FDG PET/BT, tedavinin etkinliğini değerlendirmek ve gerekli takip aralığını belirlemek için genellikle KT-RT tamamlandıktan 3-7 ay sonra yapılır (18). Tedaviye yanıt prognozla ilgilidir (Şekil 3).

Kidd ve ark.'nın (22), tedavi sonrası SUV_{maks} ve MTV'yi incelediği çalışmalarında 4. hafta SUV_{maks} ölçümlerinin yanıtın değerlendirilmesi için en iyi zaman aralığını temsil ettiğini bulmuşlardır. Schwarz ve ark. (23) RT, brakiterapi ve eşzamanlı KT'den sonra 92 hastanın retrospektif analizini yaptıkları çalışmalarında tedaviden sonraki 3 aylık SUV_{maks} 'ın sağkalımı öngörebildiğini bulmuşlar ve hastaların %70'inde tam metabolik, %15'inde kısmi metabolik yanıt (MY) ve %6'sında ise progresse hastalık saptamışlardır. Lucia ve ark.'nın (24) çalışmasında ise 21 lokal ileri SK tanılı KT-RT uygulanmış hastada tedavi öncesi ve nüks sırasında yapılan F-18 FDG PET/BT görüntüleri incelendiğinde başlangıçtaki yüksek tutulum ve MTV ile tekrarlayan MTV'ler arasında orta-iyi seviyede uyum gözlenmiştir. Siva ve ark. (25) klinisyenin kararı ile 3-12. aylarda (ortalama 5 ay) tedavi sonrası F-18 FDG PET/BT ile görüntülenen 105 hastayı inceledikleri çalışma ile tam MY varlığının, OS'nin güçlü bir öngörücüsü olduğunu göstererek tedavi sonrası tam MY olan hastalarda konservatif takip yapılabilir sonucuna varmışlardır (26). Herrera ve ark. (27) tedavi öncesi SUV_{ort} ve TLG ≥ 5 parametrelerinin kısmi MY açısından olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Tümör nüksü, başlangıçta tedavi edilen hastalığın tedaviye yanıt vermesinden en az 6 ay sonra tümörün gelişmesi olarak tanımlanmaktadır (28). Lokal ileri SK hastalarının 1/3'ünde genellikle iki yıl içinde nüks hastalık gelişir (27). Wong ve ark. (29), F-18 FDG PET/BT'nin lokal

Şekil 2. Altmış dokuz yaş serviks kanseri tanılı hasta; operasyon sonrası takibinde Mayıs 2020 tarihli F-18 FDG PET/BT çalışmasında (IA ve IB) gözlenmeyen ancak Aralık 2020 tarihli F-18 FDG PET/BT çalışmasında yeni gelişmiş (IIA ve IIB) abdominal ve pelvik kesitlerde belirgin olarak gözlenen multipl metastatik implant lezyonlar (siyah ve beyaz oklar)

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

rekürrens ve uzak metastazları saptamada doğru bir araç olduğu sonucuna varmışlardır. Brooks ve ark. (30) 3 aylık değerlendirmelerinde tedaviye tam yanıt veren asemptomatik hastaları izleyen prospektif çalışmalarında PET/BT'nin kurtarma tedavisinden potansiyel olarak fayda sağlayabilecek hastalarda tümör nüksünü ve asemptomatik ve artan tümör belirteçleri bulunan hastalarda metastazları tespit edebildiğini göstermiştir. Chong ve ark. (31) ise F-18 FDG PET/BT ile tam tedavi yanıtı bulunan ancak takiplerde açıklanamayan tümör belirteç yüksekliği [karsinoembriyonik antijen (CEA) veya skuamöz hücreli karsinom antijeni (SCC-Ag)] bulunan olguları değerlendirdikleri çalışmalarında PET/BT'nin yüksek duyarlılığa ve yüksek NPV'ye sahip olduğunu göstermişlerdir.

F-18 FDG PET/BT'nin yalnızca nüksü saptamadaki gücü değil aynı zamanda klinik yönetimi etkilediği ve tedavi planlarını değiştirebildiği çalışmalarda gösterilmiştir. Chung ve ark.'nın (32) çalışmalarında negatif F-18 FDG PET/BT bulguları saptanan hastaların daha iyi bir PFS ve OS'ye sahip olduğu, hastaların %24,2'sinde PET'in tedavi planını değiştirdiği ve tedavi sonrası PET/BT'nin önemli prognostik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Birleşik Krallıkta gerçekleştirilen bir meta-analizde ise PET/BT'nin tekrarlayan hastalığın değerlendirilmesi için uygun maliyetli olmadığı ortaya konulmuş olmakla birlikte, PET/BT maliyeti düştüğü taktirde, tekrarlayan veya kalıcı hastalığı olan hastalarda daha fazla çalışma ile terapötik etkinliği gösterilebilirse öneriler değişebilir şeklinde bir yorumda bulunulmuştur (33,34).

Primer tümörde RT'nin neden olduğu enflamatuvar yanıt hipermetabolik olabilir. Bu nedenle, takip PET/BT, bu değişikliklerin azalmasına izin vermek için genellikle RT tamamlandıktan 8-12 hafta sonra gerçekleştirilir (35). Ancak bazı durumlarda enflamasyon aylarca

sebat edeceğinden ileri değerlendirme için biyopsi gerekebilmektedir. RT ve KT'nin enterit, proktit, fistül ve striktür gibi gastrointestinal yan etkileri de PET/BT'de hastalığın ilerlemesi olarak karıştırılmaması gereken tuzaklara neden olabilir.

Over Kanserinde Tedavi Yanıtını Değerlendirmede FDG PET/BT

Epitelial OK'de iki ana tedavi protokolü vardır; bunlar debulking cerrahisi sonrası adjuvan KT ile neoadjuvan KT sonrası debulking cerrahi ve sonrasında adjuvan KT uygulamalarıdır (36,37). Sistemik KT ileri evre OK'lerde rutin olarak verilmekte olup, KT uygulanan hastaların yaklaşık %33'ünde daha sonradan kemorezistans gelişir. Bu sebeple cevapsızlık gelişen hastaların en erken dönemde saptanarak diğer tedavi rejimlerinin başlanması gerekmektedir.

OK'li hastaların çoğu tanı anında ileri düzey hastalığa sahip olup, sıklıkla debulking cerrahisi öncesi platin ve taksan bazlı neoadjuvan KT alırlar (38,39).

F-18 FDG PET/BT neoadjuvan KT'ye yanıtı ile yanıtsız hastaları ayırmada faydalı bir yöntem olup neoadjuvan KT öncesi ve sonrası olmak üzere iki defa F-18 FDG PET/BT uygulaması gerekmektedir (40). Avril ve ark.'nın (41) 33 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 1. ve 3. siklus KT sonrası yapılan F-18 FDG PET/BT incelemeleri ile tedavi öncesi F-18 FDG PET/BT incelemeleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucuna göre 1. ve 3. siklus sonrasında F-18 FDG PET/BT metabolik cevabı ile genel sağkalım arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Aynı zamanda tedaviye cevap verenlerde 1 siklus sonrasında SUV değerinde >%20, üç siklus sonrasında ise >%55 oranında bir düşüş olduğu belirtilmiştir. Ayrıca MY verenlerin ortanca genel

Şekil 3. Yetmiş üç yaşında serviks kanseri tanılı hasta; Kasım 2018 tarihli evreleme amaçlı yapılan F-18 FDG PET/BT çalışmasında (kalın siyah, kırmızı ve beyaz oklar) gözlenen metastazlarda tedaviye yanıt değerlendirilmesi amacıyla Temmuz 2019 tarihinde yapılan F-18 FDG PET/BT'de anatomik ve metabolik açıdan kısmi yanıt izlenmiştir (noktalı siyah, kırmızı ve beyaz oklar)

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

sağkalım sürelerinin tedaviye yanıt vermeyenlere göre daha uzun olduğu belirtilmiştir.

Hynninen ve ark. (42) 49 evre III-IV OK tanılı hasta üzerinde F-18 FDG PET/BT'nin tedavi yanıtını değerlendirmedeki rolü üzerine yaptıkları çalışmalarında; hastalara 6 siklus platin/taksan KT uygulamasından 3-4 hafta sonra yapılan F-18 FDG PET/BT incelemelerini değerlendirmişlerdir. Çalışmada, RECIST 1.1 kriterlerine göre tam yanıt saptanan 28 hastada (%34) Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterlerine göre F-18 FDG PET/BT ile tedavi sonunda artmış aktivite tutulumu saptamışlardır. Bu hastaların pek çoğunun takibinde, F-18 FDG PET/BT'de aktivite tutulumu gözlenen lokasyonlar rekürrens ile uyumlu saptanmıştır (Şekil 4).

Otuz bir hasta üzerinde yürüttükleri çalışmada Sironi ve ark. (43) F-18 FDG PET/BT'nin OK'de tedavi yanıtını öngörmede etkin bir yere sahip olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada 41 hastanın 32'sinde F-18 FDG PET/BT'nin lezyonları histolojik olarak doğru tespit ettiği gösterilmiştir. On dört hastanın da 12'sinde ise persiste tümöral lezyon olmadığı F-18 FDG PET/BT ile doğru olarak saptanmıştır. Benzer şekilde Chuang ve ark. (44) yaptıkları çalışmada; birinci sıra KT uygulandıktan sonra F-18 FDG PET/BT ve kontrol laparotomi yapılan iki farklı hasta grubu arasında progresyonsuz sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır. Bu sonuçlara dayanarak yazarlar, her iki tekniğin de yüksek prognostik değeri olduğunu ve birbirlerine alternatif olarak kullanılabileceklerini belirtmişlerdir (45).

Epitelial OK'li pek çok hastada tanı anında batin içi yaygın hastalık mevcut olup, bu batin içi lezyonların cerrahi olarak çıkarılması sağkalım açısından ana prognostik faktörler arasında yer alır. Yaygın hastalığa sahip bu inoperabl hastalarda neoadjuvan KT uygulaması sonrasında debulking cerrahi uygulanabilir. Obermair ve Sevela (45) çalışmalarında neoadjuvan KT'ye zayıf MY (başlangıç F-18 FDG PET/BT incelemesine göre SUV_{maks} değerindeki azalma $<57\%$) gösteren hastaların histopatolojik cevapsız grup olduğunu ve bu hasta grubunda interval debulking cerrahi yerine ikinci sıra KT rejimine geçilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Sonuç olarak, OK'lerde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde her ne kadar öncelikle kontrastlı BT incelemesi ile Ca-125 değerlerinin kullanılması önerilse de, adjuvan veya neo-adjuvan KT uygulanan hastalara ikincil sıra KT rejimlerine geçilmesi için prognostik bilgiler vermesi F-18 FDG PET/BT incelemesinin önemli avantajıdır.

Endometriyum Kanseri Evreleme ve Tedavi Yanıt Değerlendirmede PET/BT

Endometriyal karsinom (EK) tanılı olgular, FIGO evreleme ve tümör, lenf nodu, metastaz sınıflandırma sistemine göre cerrahi olarak evrelendirilir. Bilateral salpingo-ooforektomi ile total abdominal histerektomi endometriyal karsinom tedavisi için standarttır. Preoperatif dönemde lokal hastalık yaygınlığını değerlendirmede pelvik MR kullanılmaktadır.

Şekil 4. Altmış yaş over kanseri tanılı hasta; tümör belirtecinde (Ca-125) progresyon nedeniyle nüks-metastaz araştırması amacıyla yapılan F-18 FDG PET/BT'de batin içerisinde en belirginleri hepatogastrik ve perihepatik alanlarda olmak üzere multipl hipermetabolik implantlar saptandı (IA ve IB). Kemoterapi sonrası tedavi yanıt değerlendirme amaçlı yapılan F-18 FDG PET/BT çalışmasında implantlarda belirgin metabolik regresyon saptandı (IIA ve IIB)

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

Ayrıca yüksek grade karsinomlarda ve cerrahi evrelemesi inkomplet olgularda toraks-batın-pelvis BT değerlendirme ile metastatik hastalığın dışlanması önerilmektedir (8). F-18 FDG PET/BT uterusu sınırlı hastalığın değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmamakla birlikte miyometriyal invazyon derinliğini ve endoserviks uzanımı makul ölçüde iyi saptayabilmektedir. Metastatik lenf nodlarının tespitinde yüksek özgüllüğe sahip olup özellikle boyutu 10 mm ve üzeri LN'lerde duyarlılığı çok yüksek olduğundan, evreleme amaçlı yapılacak paraaortik lenfadenektomiye yol gösterici olabilir (46). Düşük riskli EK'de tanı anında metastaz şüphesi olan seçilmiş olgularda ve yüksek riskli grupta F-18 FDG PET/BT klinik semptomlara, fiziksel bulgulara veya anormal laboratuvar bulgularına dayalı olarak hastalığın yaygınlığını değerlendirmek için kullanılabilir (47).

Uterusa sınırlı hastalıkta primer tedavi cerrahi olup medikal inoperabl olan hastalara ise cerrahiye alternatif olarak RT uygulanmaktadır. Şüpheli ekstrasuterin hastalığı bulunan medikal inoperabl olgularda lokorejyonel hastalık varlığında ise RT'ye ek olarak sistemik KT/brakiterapi tedavide kullanılmaktadır (48). Adneks veya LN tutulumu olan ekstrasuterin hastalıkta tek başına RT/genişletilmiş RT uygulanabilir (49). Bununla birlikte, sistemik tedavi, ekstrasuterin hastalığı olan hastalarda adjuvan tedavinin temeli olarak kabul edilir. Uzak metastatik hastalık varlığında ise sistemik KT ve/veya RT'ye ek olarak brakiterapi önerilmektedir. Lokorejyonel ve uzak metastatik hasta grubunda tedavi sonrasında yanıt değerlendirme yapılarak operabilitenin tekrar değerlendirilmesi ve uygunsa cerrahi yapılması önerilmektedir. Ayrıca uzak metastatik grupta KT sonrası tedavi yanıtı değerlendirmesi yapılarak tedavi yanıtına göre RT tedavi şemasına eklenebilir. Benzer şekilde serviks tutulumu histopatolojik olarak pozitif saptanan medikal inoperabl grupta RT ve brakiterapiye ek olarak KT sonrası tedavi yanıtı değerlendirme yapılarak cerrahi açısından uygunsa olguların opere edilmesi önerilmektedir. Cerrahi olarak inkomplet evrelendirilen evre 1A grade 3, evre 1B grade 1-2 ve 60 yaş ve üstü, lenfovasküler alan invazyonu olmayan olgularda görüntüleme sonrası vajinal brakiterapi önerilmektedir. Evre 1B grade 3 ve evre 2 grade 1-3 hastalıkta RT ve/veya brakiterapi adjuvan tedavide önerilmekte olup, evre 3-4 hastalıkta ise adjuvan tedavi olarak sistemik KT'ye ek olarak RT/brakiterapi göz önünde bulundurulmalıdır (48).

Neoadjuvan KT'nin ileri evre OK'deki rolü, ileri evre EK'den çok daha fazla çalışılan bir alan olmasına rağmen halen tartışılmaktadır. Neoadjuvan tedavinin EK'deki etkisini araştıran yakın tarihli çalışmalarda ise servikal invazyonlu olgularda neoadjuvan RT'nin cerrahiye bağlı morbiditeleri azalttığı ve iyi lokal kontrol sağlayabildiği bildirilmiştir (50). Başka bir çalışmada Khouri ve ark. (51) OK'den farklı olarak, EK için neoadjuvan KT uygulanan hastaların hiçbirinde tam yanıt saptanmadığı ve neoadjuvan KT sırasında hastaların %41'inde progresyon saptandığını bildirilmiştir. Bogani ve ark. (52) çalışmasında neoadjuvan KT'nin anrezektabl evre IVB seröz EK'li hastalarda değerli bir tedavi yöntemi olabileceği vurgulanmıştır. Serviks ya da parametriumu uzanan lokal ileri EK'li olgularda neoadjuvan brakiterapinin hastalığın klinik ve patolojik evresini düşürdüğü belirtilmiştir (53). Philp ve ark. (54) çalışmasında ise neoadjuvan KT'nin, primer debulking için uygun olmayan ileri evre EK'li hastalarda interval sitoredüktif cerrahiye izin vermek için uygun bir tedavi seçeneği olduğu, KT'den sonra ameliyat olan hastalarda, progresyonsuz ve genel sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiği belirtilse de neoadjuvan KT sonrası cerrahi yapılmayan grupta ise sağkalımın kötü olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak literatürde neoadjuvan tedavi, OK ya da SK'de olduğu gibi kabul görmüş bir seçenek olmadığından EK'de neoadjuvan tedavi yanıtı değerlendirme amaçlı F-18 FDG PET/BT'nin kullanımı ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Metastatik hastalık nedeniyle KT ve/veya RT alan hastalarda tedavi yanıtı ise diğer malignitelerde olduğu gibi değerlendirilmektedir (Şekil 5).

Tedavinin başarıyla tamamlanmasının ardından, asemptomatik hastaların tedavi sonrası görüntüleme ile takibini destekleyecek güçlü bir kanıt yoktur (55). Genel olarak hastalığın nüks etmesine ilişkin ilk şüphe büyük ölçüde klinik semptomlara dayanmaktadır. Primer tedavinin ardından çoğu hastada tam iyileşme gözlenirken, yüksek riskli EK'li hastaların yaklaşık %25-30'unda nüks gelişebilmektedir (56). Lokal pelvik nüks, pelvik ve paraaortik LN'ler, periton ve akciğerler nüks hastalığın tipik metastaz bölgeleridir (57). Nüks EK'de F-18 FDG PET/BT ile ilgili yapılan 11 çalışmanın meta-analizinde, F-18 FDG PET/BT ile hastaların %22-35'inde tedavi planında bir değişiklik olduğu bildirilmiştir (58). Başka bir çalışmada, nüks tespiti ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, BT veya MRG ile birlikte uygulanan F-18 FDG PET/BT'nin, tek başına BT veya MRG'den ve tümör belirteçlerinden daha başarılı olduğu gösterilmiştir (59). Ekstrasuterin hastalığı olan hastalarda, klinik yanıtın izlenmesinde serum Ca-125 belirteci yardımcı olabilir fakat yalancı pozitif ve negatiflikleri nedeniyle diğer klinik

Şekil 5. Elli üç yaşında hasta; karaciğerde hipodens lezyonlar saptanması nedeniyle primer odak araştırması amacıyla yapılan F-18 FDG PET/BT incelemede karaciğer her iki lobunda, bilateral akciğerde, batin içinde birkaç adet paraaortik lenf nodunda ve uterusu ekspansiyona yol açan kitlesel lezyonda yoğun hipermetabolik tutulumlar izlendi (IA, IB, IC ve ID). Histopatolojik olarak endometriyum karsinomu saptanan olguda 6 kür kemoterapi sonrası tedavi yanıt değerlendirme amaçlı yapılan F-18 FDG PET/BT çalışmasında primer ve metastatik lezyonlarında belirgin anatomik-metabolik regresyon saptandı (IIA, IIB, IIC ve IID)

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

bulguların yokluğunda rekürrensi OK'de olduğu kadar iyi düzeyde öngörmeyebilir. Başlangıçta Ca-125 yüksekliği bulunan seçilmiş olgularda takipte Ca-125 yüksekliğinde F-18 FDG PET/BT görüntüleme yapılabilir. Ancak şu anda EK için onaylanmış klinik kullanımda olan bir tarama testi yoktur (60).

Sonuç

Jinekolojik kanserler dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. F-18 FDG PET/BT kullanımı halen gelişmeye devam eden bir modalite olup, hastalığın tespiti, prognoz ve tedavi planlamasında önemli bir kullanım alanına sahiptir. Jinekolojik malignitelerin evrelemesi, takipte nüks ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi gibi birçok endikasyon ile yaygın olarak kullanılmaktadır. NCCN, American College of Radiology ve United States Center for Medicare and Medicaid Services, SK'nin ilk değerlendirmesinde F-18 FDG PET/BT'nin faydasını kabul etmektedir (61,62). F-18 FDG PET/BT'nin kullanımıyla tedavinin hedefe yönelik planlaması ve RT'ye bağlı yan etkilerden komşu sağlıklı yapıları korunma şansı doğmaktadır.

Günümüzde daha az olsa da pelvik tümörlerin değerlendirilmesinde BT'ye daha üstün olarak tanımlanan ve halen kanıta dayalı çalışmaların devam ettiği bir diğer hibrid görüntüleme tekniği olan PET/MRG'de ADC parametresinin de eklenmesi ile birlikte SUV_{maks}, MTV ve TLG gibi PET'den elde edilen metabolik parametrelerin kullanılması ile hastalığın prognostik açıdan değerlendirilmesi ve tedavi planlaması üzerindeki etkisini artırmaya devam etmektedir.

Ayrıca Ga-68 NODAGA-RGD PET/BT (63), Cu-60 ATSM ve Cu-64 ATSM (64), Ga-68 DOTA-TMVP1 (65) gibi halen deneysel olarak kanıta dayalı birçok çalışmanın devam ettiği FDG harici PET görüntüleme ajanlarının geliştirilme çabası devam etmektedir. Özellikle değerlendirmenin zor olduğu peritoneal karsinomatozis OK'li olgularda ise Ga-68 DOTA-FAPI-04 PET/BT görüntülemesinin etkinliğini bildiren süregelen çalışmaların ön sonuçları yayınlanmaktadır (66). Tüm bu görüntüleme modalitelerinden elde edilecek bilgiler ışığında yakın gelecekte özellikle KT'ye dirençli metastatik olgular için sistemik teranostik tedavinin gündeme gelebilmesi açısından yeni ufukların açılabilirliğini ve günümüz için araştırma aşamasında olan yeni PET görüntüleme ajanlarının önümüzdeki yıllarda rutin olarak kullanıma girebileceğini umut etmekteyiz.

Kaynaklar

1. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Summary Report. Human Papillomavirus and Related Diseases Report WORLD, www.hpvcentre.net (2019).
2. Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28:iv72-iv83.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:7-30.
4. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). Int J Gynecol Cancer 2011;21:419-423.

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. Cancer Statistics Review, 1975-2018 - SEER Statistics, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/ (accessed June 6, 2021).
7. Peungjesada S, Bhosale PR, Balachandran A, Iyer RB. Magnetic resonance imaging of endometrial carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33:601-608.
8. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-104.
9. Yagi S, Yahata T, Mabuchi Y, et al. Primary tumor SUVmax on preoperative FDG-PET/CT is a prognostic indicator in stage IA2-IIIB cervical cancer patients treated with radical hysterectomy. *Mol Clin Oncol* 2016;5:216-222.
10. 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.
11. 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.
12. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Pelvic lymph node F-18 fluorodeoxyglucose uptake as a prognostic biomarker in newly diagnosed patients with locally advanced cervical cancer. *Cancer* 2010;116:1469-1475.
13. Liu FY, Yen TC, Chen MY, et al. Detection of hematogenous bone metastasis in cervical cancer: 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography versus computed tomography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 2009;115:5470-5480.
14. Loft A, Berthelsen AK, Roed H, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;106:29-34.
15. Haynes-Outlaw ED, Grigsby PW. The Role of FDG-PET/CT in Cervical Cancer: Diagnosis, Staging, Radiation Treatment Planning and Follow-Up. *PET Clin* 2010;5:435-446.
16. Kim N, Park W, Cho WK, et al. Early Metabolic Response Assessed Using 18F-FDG-PET/CT for Image-Guided Intracavitary Brachytherapy Can Better Predict Treatment Outcomes in Patients with Cervical Cancer. *Cancer Res Treat* 2020 Dec 9.
17. Grigsby PW. PET/CT imaging to guide cervical cancer therapy. *Future Oncol* 2009;5:953-8.
18. Mackay HJ, Wenzel L, Mileschkin L. Nonsurgical management of cervical cancer: locally advanced, recurrent, and metastatic disease, survivorship, and beyond. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015:299-309.
19. Gold MA. PET in cervical cancer--implications for 'staging,' treatment planning, assessment of prognosis, and prediction of response. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:37-45.
20. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22:872-880.
21. Voglimacci M, Gabiache E, Lusque A, et al. Chemoradiotherapy for locally advanced cervix cancer without aortic lymph node involvement: can we consider metabolic parameters of pretherapeutic FDG-PET/CT for treatment tailoring? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:1551-1559.
22. Kidd EA, Thomas M, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Changes in cervical cancer FDG uptake during chemoradiation and association with response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:116-122.
23. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Association of posttherapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma. *JAMA* 2007;298:2289-2295.
24. Lucia F, Miranda O, Abgral R, et al. Use of Baseline 18 F-FDG PET/CT to Identify Initial Sub-Volumes Associated With Local Failure After Concomitant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer. *Front Oncol* 2020;10:678.
25. Siva S, Herschtal A, Thomas JM, et al. Impact of post-therapy positron emission tomography on prognostic stratification and surveillance after chemoradiotherapy for cervical cancer. *Cancer* 2011;117:3981-3988.
26. Zola P, Macchi C, Cibula D, et al. Follow-up in Gynecological Malignancies: A State of Art. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:1151-1164.
27. Herrera FG, Breuneval T, Prior JO, Bourhis J, Ozsahin M. [(18)F]FDG-PET/CT metabolic parameters as useful prognostic factors in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Radiat Oncol* 2016;11:43.
28. Heron CW, Husband JE, Williams MP, Dobbs HJ, Cosgrove DO. The value of CT in the diagnosis of recurrent carcinoma of the cervix. *Clin Radiol* 1988;39:496-501.
29. Wong TZ, Jones EL, Coleman RE. Positron emission tomography with 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-D-glucose for evaluating local and distant disease in patients with cervical cancer. *Mol Imaging Biol* 2004;6:55-62.
30. Brooks RA, Rader JS, Dehdashti F, et al. Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009;112:104-109.
31. 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;49:230-236.
32. Chung HH, Kim JW, Kang KW, et al. Predictive role of post-treatment [18F]FDG PET/CT in patients with uterine cervical cancer. *Eur J Radiol* 2012;81:817-822.
33. Meads C, Davenport C, Mafysiak S, et al. Evaluating PET-CT in the detection and management of recurrent cervical cancer: systematic reviews of diagnostic accuracy and subjective elicitation. *BJOG* 2014;121:398-407.

34. Auguste P, Barton P, Meads C, et al. Evaluating PET-CT in routine surveillance and follow-up after treatment for cervical cancer: a cost-effectiveness analysis. *BJOG* 2014;121:464-476.
35. Ulaner GA, Lyall A. Identifying and distinguishing treatment effects and complications from malignancy at FDG PET/CT. *Radiographics* 2013;33:1817-1834.
36. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;115:1234-1244.
37. Chang SJ, Bristow RE, Ryu HS. Prognostic significance of systematic lymphadenectomy as part of primary debulking surgery in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012;126:381-386.
38. Ben-Haim S, Eli P. 18F-FDG PET and PET/CT in the evaluation of cancer treatment response. *J Nucl Med* 2009;50:88-99.
39. Harry VN, Gilbert FJ, Parkin DE. Predicting the response of advanced cervical and ovarian tumors to therapy. *Obstet Gynecol Surv* 2009;64:548-560.
40. Avril N, Gourtsoyianni S, Rezek R. Gynecological cancers. *Methods Mol Biol* 2011;727:171-189.
41. 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.
42. Hynninen J, Laasik M, Vallius T, et al. Clinical Value of 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Response Evaluation after Primary Treatment of Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018;30:507-514.
43. Sironi S, Messa C, Mangili G, et al. Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer: correlation with histologic findings. *Radiology* 2004;233:433-440.
44. Chuang CM, Chou YJ, Yen MS, et al. The role of secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent epithelial ovarian, tubal, and peritoneal cancers: a comparative effectiveness analysis. *Oncologist* 2012;17:847-855.
45. Obermair A, Sevela P. Impact of second look laparotomy and secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in ovarian cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:432-436.
46. 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.
47. 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.
48. Motter A, Frederick P, Gaffney DK, et al. Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 1.2021 Uterine Neoplasms NCCN Framework TM : Core Resources (Preliminary), <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. (2021, accessed May 11, 2021).
49. Stewart KD, Martinez AA, Weiner S, et al. Ten-year outcome including patterns of failure and toxicity for adjuvant whole abdominopelvic irradiation in high-risk and poor histologic feature patients with endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:527-535.
50. Brodeur MN, Samouëlian V, Dabi Y, Cormier B, Beauchemin MC, Barkati M. Neoadjuvant radiotherapy and brachytherapy in endometrial cancer with gross cervical involvement: a CHIRENDO research group study. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:78-84.
51. Khouri OR, Frey MK, Musa F, et al. Neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced endometrial cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;84:281-285.
52. Bogani G, Ditto A, Leone Roberti Maggiore U, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for unresectable stage IVB Serous endometrial cancer. *Tumori* 2019;105:92-97.
53. Vargo JA, Boisen MM, Comerici JT, et al. Neoadjuvant High-Dose-Rate Brachytherapy Followed By Extrafascial Hysterectomy for Locally Advanced Endometrial Cancer Clinically Extending to Cervix or Parametria. *Brachytherapy* 2015;14:S18.
54. Philp L, Kanbergs A, Laurent JS, Growdon WB, Feltmate C, Goodman A. The use of neoadjuvant chemotherapy in advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol Rep* 2021;36:100725.
55. Reinhold C, Ueno Y, Akin EA, et al. ACR Appropriateness Criteria® Pretreatment Evaluation and Follow-Up of Endometrial Cancer. *J Am Coll Radiol* 2020;17:472-486.
56. Magrina JF, Zanagnolo V, Giles D, Noble BN, Kho RM, Magtibay PM. Robotic surgery for endometrial cancer: comparison of perioperative outcomes and recurrence with laparoscopy, vaginal/laparoscopy and laparotomy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011;32:476-480.
57. Kurra V, Krajewski KM, Jagannathan J, Giardino A, Berlin S, Ramaia N. Typical and atypical metastatic sites of recurrent endometrial carcinoma. *Cancer Imaging* 2013;13:113-122.
58. 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.
59. 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.
60. Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2013: a review of

- current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2013;63:88-105.
61. Siegel CL, Andreotti RF, Cardenes HR, et al. ACR Appropriateness Criteria® pretreatment planning of invasive cancer of the cervix. *J Am Coll Radiol* 2012;9:395-402.
62. Motter A, Frederick P, Gaffney DK, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Cervical Cancer v.1.2021, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf (2020, accessed June 1, 2021).
63. Buchegger F, Viertl D, Baechler S, et al. 68Ga-NODAGA-RGDyK for $\alpha v \beta 3$ integrin PET imaging. Preclinical investigation and dosimetry. *Nuklearmedizin* 2011;50:225-233.
64. Lewis JS, Laforest R, Dehdashti F, Grigsby PW, Welch MJ, Siegel BA. An imaging comparison of 64Cu-ATSM and 60Cu-ATSM in cancer of the uterine cervix. *J Nucl Med* 2008;49:1177-1182.
65. Li F, Zhang Z, Cai J, et al. Primary Preclinical and Clinical Evaluation of 68Ga-DOTA-TMVP1 as a Novel VEGFR-3 PET Imaging Radiotracer in Gynecological Cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26:1318-1326.
66. Zhao L, Pang Y, Luo Z, et al. Role of [68Ga]Ga-DOTA-FAP1-04 PET/CT in the evaluation of peritoneal carcinomatosis and comparison with [18F]-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:1944-1955.