

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ENDOMETRİYUM KANSERİNDE MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME İLE KANTİTATİF DEĞERLENDİRMENİN
PROGNOSTİK ÖNEMİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Duygu KOÇ KELEŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI:
Dr. Öğretim Üyesi Şehnaz EVRİMLER

ISPARTA-2020

I. ÖNSÖZ

Tezimin konusunun seçiminde, veri toplama ve yazma süreçlerinde desteğini esirgemeyen, tecrübe ve bilgisiyle bana birçok yeni bakış açısı kazandıran değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Şehnaz EVRİMLER'e;

Başta saygıdeğer hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa KAYAN olmak üzere, girdiğim öğrenim sürecinde emeği geçen; bilgi, bakış açısı ve tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen, bize uygun bir öğrenme ortamı sağlayan bütün kıymetli hocalarıma saygı ve şükranlarımı sunarım.

Öğrenimime katkısı yadsınamaz olan, birlikte çalışmaktan mutlu olduğum değerli asistan arkadaşlarıma, teknisyenlerimize, sekreterlerimize, hemşirelerimize ve diğer personelimize teşekkürü borç bilirim.

Eğitim sürecinde her zaman bana destek olan ve büyük fedakârlıklarla beni yetiştirip bugünlere getiren; maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen; evlatları olmaktan her zaman gurur duyduğum aileme ve varlığıyla beni güçlü kılan küçük kardeşime teşekkür ederim.

En büyük destekçilerim, varlıklarıyla hayatıma mutluluk katan değerli eşim Dr. Süleyman KELEŞ ve minik kızıma sonsuz minnetlerimi sunarım.

II. İÇİNDEKİLER

| | |
|----------------------------------------------------|-----|
| I. ÖNSÖZ..... | ii |
| II. İÇİNDEKİLER..... | iii |
| III. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | v |
| IV. ŞEKİLLER DİZİNİ | vi |
| V. TABLOLAR DİZİNİ | vii |
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİ | 5 |
| 2.1. Uterus Embriyolojisi | 5 |
| 2.1.1. Uterus Morfogenezi..... | 6 |
| 2.2. Uterus Anatomisi..... | 7 |
| 2.3. Endometriyum Fizyolojisi..... | 10 |
| 2.3.1. Üreme Çağında Endometriyum..... | 10 |
| 2.3.2. Menopoz ve Postmenopozal Değişiklikler..... | 12 |
| 2.4. Endometriyal Kanser | 13 |
| 2.4.1. Epidemiyoloji..... | 13 |
| 2.4.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri | 13 |
| 2.4.3. Sınıflandırma..... | 15 |
| 2.4.3.1. Endometriyal Karsinom Tipleri | 15 |
| 2.4.3.2. Endometrioid Karsinom..... | 16 |
| 2.4.3.3. Endometrioid dışı Karsinomlar | 18 |
| 2.4.3.4. Herediter Endometriyal Karsinomlar | 19 |
| 2.4.4. Tanı..... | 19 |
| 2.4.5. Evreleme | 20 |
| 2.4.6. Prognoz..... | 22 |
| 2.4.7. Tedavi | 23 |
| 2.4.7.1. Cerrahi Tedavi | 24 |
| 2.4.7.2. Adjuvan Tedaviler | 25 |
| 2.4.8. Görüntüleme | 27 |
| 2.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme | 28 |
| 2.5.1. Alt Abdomen Çekim Protokolleri | 28 |

| | |
|--------------------------------------------------------------|----|
| 2.5.2. Endometriyal Kanserde Manyetik Rezonans Görüntüleme . | 30 |
| 2.5.2.1. Kantitatif Değerlendirme | 33 |
| 3. MATERYAL VE METOD..... | 36 |
| 3. 1. Hasta Seçimi | 36 |
| 3. 2. Çekim Parametreleri..... | 37 |
| 3. 3. Görüntülerin Değerlendirilmesi..... | 39 |
| 3. 4. Cerrahi İşlem ve Patolojik Değerlendirme | 47 |
| 3. 5. İstatiksel Analiz | 48 |
| 4. BULGULAR | 49 |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ..... | 69 |
| ÖZET..... | 78 |
| SUMMARY | 80 |
| KAYNAKLAR..... | 82 |

III. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FIGO | Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>) |
| LVSI | Lenfovasküler boşluk invazyonu |
| LN | Lenf nodu |
| MR(G) | Manyetik Rezonans (Görüntüleme) |
| ADC | Görünür Difüzyon Katsayısı (<i>Apparent Diffusion Coefficient</i>) |
| İng. | İngilizce |
| L. | Latince |
| FSH | Folikül stimüle edici hormon |
| LH | Luteinleştirici hormon |
| PAS | Periyodik asit-Schiff |
| DNA | Deoksiribonükneik asit |
| DSÖ | Dünya Sağlık Örgütü |
| BT | Bilgisayarlı Tomografi |
| PET | Pozitron Emisyon Tomografisi |
| US(G) | Ultrason (Görüntülemesi) |
| T2A | T2 ağırlıklı |
| T1A | T1 ağırlıklı |
| DAG | Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme |
| TVR | Tümör hacim oranı |
| TAR | Tümör alan oranı |
| TSE | Turbo spin eko |
| 3D | 3 boyut |
| ROI | Region of interest |
| ROC | Receiver operating characteristic |

IV. ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Kadın genital organları anatomisi..... | 8 |
| Şekil 2. Menstrual siklus boyunca endometriyal değişiklikler | 11 |
| Şekil 3. Su moleküllerinin difüzyonu..... | 29 |
| Şekil 4. Tümör ve uterus alan ölçümü..... | 40 |
| Şekil 5. Hacim hesaplama amacıyla tümör ve uterus boyutlarının çizilmesi | 41 |
| Şekil 6. DAG ADC haritası ile tümör hacminin hesaplanması | 42 |
| Şekil 7. Hacim hesaplama amacıyla tümör ve uterus dış kenarlarının çizilmesi | 42 |
| Şekil 8. İki farklı kesitte ortalama tümör ADC ölçümü | 43 |
| Şekil 9. Miyometriyal invazyon derinliğinin değerlendirilmesi..... | 45 |
| Şekil 10. Servikal stroma invazyonunun değerlendirmesi..... | 46 |
| Şekil 11. Normal olarak değerlendirilen lenf nodu..... | 46 |
| Şekil 12. Metastatik olarak değerlendirilen lenf nodu..... | 47 |
| Şekil 13. Miyometriyal invazyon derinliği açısından TAR ROC eğim analizi | 55 |
| Şekil 14. Miyometriyal invazyon derinliği açısından 3D metrik yöntemiyle TVR ROC eğim analizi..... | 56 |
| Şekil 15. Miyometriyal invazyon derinliği açısından segmentasyon yöntemiyle TVR ROC eğim analizi..... | 57 |
| Şekil 16. Miyometriyal invazyon derinliği açısından segmentasyon yöntemiyle ADC TVR ROC eğim analizi | 58 |
| Şekil 17. Tümör ADC değerlerinin 1.grup ve 2.grup arası karşılaştırması ... | 61 |
| Şekil 18. Tümör ADC değerlerinin tümör derecesiyle karşılaştırması | 61 |
| Şekil 19. Tümör ADC değerlerinin tümör derecesiyle karşılaştırma grafiği .. | 62 |
| Şekil 20. Risk gruplarına göre tümör ADC değerlerinin karşılaştırılması..... | 65 |
| Şekil 21. Risk gruplarına göre TAR değerlerinin karşılaştırılması | 65 |
| Şekil 22. Risk gruplarına göre Segmentasyon ile ölçülen T2 TVR değerlerinin karşılaştırılması..... | 66 |

V. TABLOLAR DİZİNİ

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Endometriyal kanser gelişim riskini etkileyen faktörler | 14 |
| Tablo 2. FIGO endometriyal kanser evrelemesi | 21 |
| Tablo 3. Endometriyal kanserlerde kötü prognoz kriterleri | 23 |
| Tablo 4. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan çıkarılma kriterleri | 36 |
| Tablo 5. Üç plan yağ baskısız T2A çekim parametreleri | 37 |
| Tablo 6. Aksiyel oblik yağ baskılı T2A çekim parametreleri | 38 |
| Tablo 7. DAG çekim parametreleri ve Dixon çekim parametreleri..... | 38 |
| Tablo 8. Üç plan T1 VIBE ve dinamik kontrastlı çekim parametreleri..... | 39 |
| Tablo 9. Çalışmaya katılan hastaların yaşları | 49 |
| Tablo 10. Histopatolojik değerlendirme sonuçları | 50 |
| Tablo 11. Histopatolojik tümör tipleri | 50 |
| Tablo 12. Geleneksel sınıflandırmaya göre histopatolojik tümör tipleri | 51 |
| Tablo 13. Risk sınıflandırması..... | 51 |
| Tablo 14. T2A-DAG kombinasyonu ile değerlendirme sonuçları | 51 |
| Tablo 15. Dinamik kontrastlı görüntü değerlendirme sonuçları | 52 |
| Tablo 16. MRG ile kantitatif ölçümler | 53 |
| Tablo 17. Miyometriyal invazyon derinliği ile kantitatif ölçümlerin ilişkisi | 54 |
| Tablo 18. Miyometriyal invazyon derinliği açısından TAR ROC analizi..... | 55 |
| Tablo 19. Miyometriyal invazyon derinliği açısından 3D metrik yöntemle TVR ROC analizi..... | 56 |
| Tablo 20. Miyometriyal invazyon derinliği açısından segmentasyon yöntemiyle TVR ROC analizi | 57 |
| Tablo 21. Miyometriyal invazyon derinliği açısından ADC harita segmentasyon yöntemiyle TVR ROC analizi | 57 |
| Tablo 22. Kantitatif ölçümlerin miyometriyal invazyon derinliğini değerlendirmede etkinliklerinin karşılaştırılması..... | 58 |
| Tablo 23. 3D metrik yöntemi ve segmentasyon yöntemi ile tümör hacmi ölçümleri arasındaki korelasyon..... | 59 |
| Tablo 24. 3D metrik yöntemi ve segmentasyon yöntemi ile uterus hacmi ölçümleri arasındaki korelasyon..... | 59 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 25. 3D metrik yöntemi ve segmentasyon yöntemi ile TVR değerleri arasındaki korelasyon | 59 |
| Tablo 26. T2A ve ADC görüntüleri TVR değerleri arasındaki korelasyon | 60 |
| Tablo 27. ADC değeri ölçümlerinin tümör dereceleri ile karşılaştırılması | 60 |
| Tablo 28. Tümör ADC değerinin servikal invazyon ile ilişkisi | 62 |
| Tablo 29. Normal ve metastatik LN ADC değerleri | 62 |
| Tablo 30. Tümör derecesinin TAR ve TVR ile ilişkisi | 63 |
| Tablo 31. LVSI durumunun TAR ve TVR ile ilişkisi | 63 |
| Tablo 32. Servikal stroma invazyonunun TAR ve TVR ile ilişkisi | 63 |
| Tablo 33. Metastatik pelvik LN durumunun TAR ve TVR ile ilişkisi | 64 |
| Tablo 34. Risk grupları ile kantitatif ölçümlerin karşılaştırılması | 64 |
| Tablo 35. Kantitatif ölçümlerde okuyucu içi uyum | 66 |
| Tablo 36. T2A-DAG değerlendirmede iki okuyucunun birbiri arasındaki uyumu | 67 |
| Tablo 37. Kantitatif ölçümlerde iki okuyucu arası uyum | 67 |
| Tablo 38. Dinamik kontrastlı değerlendirmede iki okuyucunun birbiri arasındaki uyumu..... | 68 |

1. GİRİŞ

Endometriyum kanseri; günümüzde artan obezite oranları, azalmış fiziksel aktivite ve uzayan ortalama yaşam süresi ile, git gide önemi artmaya devam eden bir jinekolojik kanserdir (1). Güncel verilere göre, dünya çapında her yıl yaklaşık 400.000 yeni vakanın görüldüğü ve 90.000 civarı hastanın endometriyal kanser ve ilişkili nedenlerden hayatını kaybettiği düşünülmektedir (2). Ek olarak, bahsedilen yaşam tarzı ve ilişkili faktörler nedeniyle 2030 yılına kadar endometriyal kanser sıklığında %55'e varan oranlarda artış beklenmektedir (3).

Çoğu vaka erken evrede tanı alır ve %75'inde ilk belirti postmenopozal kadınlarda (> 50 yaş) görülen anormal vajinal kanama şeklindedir. Risk faktörleri arasında; hormon replasman tedavisi, obezite, tamoksifen kullanımı, erken menarş, geç menopoz, nulliparite ve polikistik over sendromu öyküsü gibi artmış östrojen maruziyetini içeren durumlar bulunur (4). Bunlara ek olarak herediter non-polipozis kolorektal kanser (Lynch tip II sendromu) ve Cowden sendromları; endometriyum karsinomlarında artmış risk ile ilişkili herediter sendromlardır (5).

Endometriyum kanseri geleneksel olarak aşağıdaki şekilde iki tipe sınıflandırılmıştır (6,7):

- Tip 1 (grade 1 ve 2 endometrioid karsinom) endometriyum kanseri, en sık saptanandır. Aşırı östrojen maruziyeti ile ilişkili olup, kompleks atipik hiperplaziden kaynaklanabilirler. Genellikle erken evrelerde tanı aldığı için prognozları göreceli olarak daha iyidir.

- Tip 2 endometriyum kanserleri ise en az izlenen endometriyum tümörleridir. Grade 3 endometrioid tümör ile non-endometrioid histolojideki tümörleri içerir ve atrofik endometriyumdan kaynaklanır. Hormon duyarlılıkları daha azdır. Geç evrelerde tanı aldıklarından genel olarak Tip 1 olanlara göre daha agresiftirler ve prognozları daha kötüdür.

Tanı konulurken, anamnez ve fizik muayene sonrası; endometriyal kanser açısından yüksek negatif prediktif değeri olması nedeniyle genellikle

ultrason ile değerlendirme yapılır (7). Postmenopozal kadınlarda 4 mm üstü endometriyal kalınlık endometriyal patoloji açısından oldukça şüphelidir ve endometriyal örnek alınmasını içeren ileri inceleme gerektirir. Tanıda şüphe mevcutsa histeroskopi ile beraber dilatasyon ve küretaj yapılabilecek ileri tetkiktir (8).

Endometriyum kanseri evrelemesi cerrahi olarak yapılır ve Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) sistemi kullanılır (7) (bkz. Tablo 2).

Endometriyum kanserinin prognozu; evre, miyometriyal invazyon derinliği, lenfovasküler boşluk invazyonu (LVSI), histolojik grade ve nodal durumu içeren bir grup faktöre bağlıdır. Bu faktörler arasından; genel hasta sağ kalımı, lenf nodu (LN) metastazı varlığı ve grade ile korelasyon gösteren miyometriyal invazyon derinliği önemli bir morfolojik prognostik faktördür (5,9). LN metastazı prevalansı, yüzeysel (<%50) miyometriyal invazyonda %3 iken derin (≥%50) miyometriyal invazyonda %46'ya yükselir (10).

Günümüzde; endometriyal kanserin tedavisinin, hastanın genel tıbbi durumu ve hastalığın risk sınıflandırmasındaki yerine uyarlanması önerilmektedir. Endometriyum kanserinde cerrahi öncesi risk sınıflandırması, lenf nodu diseksiyonu yapıp yapmama kararı dahil, cerrahi tedavi planı seçimini etkiler. Tedavi planına rehberlik edecek üzerinde uzlaşılan güncel risk sınıflandırması aşağıdaki gibidir (11):

- Düşük: Evre IA endometrioid, grade 1-2, LVSI yok
- Orta: Evre IB endometrioid, grade 1-2, LVSI yok
Evre IA endometrioid, grade 3
Evre I endometrioid, grade 1-2, LVSI var
- Yüksek: Evre IB endometrioid, grade 3
Evre II ve üstü
Endometrioid dışı histoloji

Evre I endometriyum kanserlerinde standart cerrahi yaklaşım; lenfadenektomiyle beraber veya lenfadenektomi olmadan, total histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomiyi içerir. Lenfadenektomi yapılıp yapılmaması kararı hastalığın seyirinde ve adjuvan terapilerin düzenlenmesinde önemli sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle birçok yazar orta ve yüksek risk olarak

sınıflanan hastalarda tam cerrahi evrelemeyi önerirken, lenfadenektominin sağ kalımda ek faydasının olmadığını ve yaşam kalitesini etkileyen morbiditeye yol açtığını gösteren çalışmaların olmasından dolayı, düşük risk grubundaki hastalara lenfadenektomi önerilmemektedir (11,12). Ek olarak, risk sınıflamasına göre seçilmiş bir grup hastaya over koruyucu cerrahiler ve fertilitte koruyucu tedaviler planlanabilir (11).

Sonuç olarak; cerrahi öncesi dönemde, tümör derecesi (grade) ve miyometriyal invazyon derinliğinin isabetli tahmini, doğru risk sınıflandırması ve cerrahi planlamayı yapmayı sağladığından önemlidir.

Miyometriyal invazyonun cerrahi öncesi değerlendirilmesi açısından öne çıkan görüntüleme modalitesi yüksek yumuşak doku çözünürlüğü sayesinde manyetik rezonans görüntülemedir (MRG) (8). Değişik sekanslarda %85-94 duyarlılık ve %60-73 özgüllük ile miyometriyal invazyonu değerlendirebilirken sekansların kombine kullanımı ile bu oranlar daha da artmaktadır (13).

Çeşitli MR sekanslarının tek başına ve kombine kullanımları miyometriyal invazyon değerlendirmesinde farklı duyarlılık ve özgüllük oranları sunar. Bu sekanslar arasında uygulama kolaylıkları, çekim süreleri, hasta uyumu ve oluşabilecek komplikasyonlar açısından da farklılıklar bulunmaktadır (13). Özellikle kontrast nefropatisi ve uzun çekim süreleri göz önüne alındığında kontrast kullanılmadan yapılacak değerlendirmelerin yeterliliğinin saptanması önemlidir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ise kantitatif MR parametreleri üzerinden miyometriyal invazyon derinliğinin tahmin edilmesinin ek faydalarına odaklanılmaya başlanmıştır. Tümör ve uterus hacimlerinin hesaplanmasıyla yapılan MR volümetri değerlendirmesiyle derin miyometriyal invazyonun yüksek duyarlılıkla saptanabildiği görülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda bulunan duyarlılık, özgüllük ve kullanılacak optimal eşik değerleri arasında farklılıklar mevcuttur (14–16).

Ek olarak, histolojik grade tahmininde tanı biyopsisinde elde edilen sonucun, çeşitli nedenlerle (küçük doku örnekleme vb.) nihai histopatolojik değerlendirmeyle uyumsuz ve genelde son değerlendirmeye göre daha düşük

grade saptanabildiği görülmüştür (17). Bu yüzden grade tahmininde de MR volümetrinin getirebileceği ek faydalar araştırılmaya başlanmıştır (18).

Klinik pratikte uygulaması araştırılan bir diğer MR kantitatif değerlendirmesi ise; Görünür Difüzyon Katsayısı¹ (ADC) haritalamasıdır (14,18,19). Tümör sellülaritesi ile ADC değerlerinin ters korelasyon gösterdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (20). Bu nedenle ADC haritalarıyla yapılacak hesaplamaların grade tahmininde ve metastatik lenf nodlarını saptamada kullanılabilmesi mümkündür (18,21).

Umut vadetmesine rağmen halen MR volümetrinin risk sınıflandırmasına nasıl dahil edilebileceği net değildir (22). Eğer diğer uygulamalarla birlikte ya da tek başına kullanımının uygun duyarlılık ve özgüllüğe eriştiği görülürse, gelecekte yapılışını otomatik hale getiren programlarda kullanılarak günlük klinik pratikte radyologlara yardımcı rutin bir uygulama haline gelebilir.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, endometrium kanserinde prognozu ve tedavi planını etkileyen miyometriyal invazyon derinliği ve histolojik grade tahmininde kullanıcı bağımlılığını azaltan kantitatif yöntemlerin kullanım olanaklarını araştırmak ve kullanılan MR sekanslarının etkinliğini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

¹ İng. *apparent diffusion coefficient*

2. GENEL BİLGİ

2.1. Uterus Embriyolojisi

İnsanlarda ve diğer memelilerde uterus, ilk kez Alman fizyolog Johannes Müller tarafından 1825 yılında tanımlanan; mezoderm kaynaklı, Müllerian kanallar olarak da anılan bir çift paramezonefrik kanaldan gelişir (4). Bu kanallar kranialdan kaudale doğru sırasıyla; tuba uterina, uterus, serviks ve vajinanın kranial kısmına farklılaşır.

Ortak bir mezodermal çıkıntıdan geliştiklerinden; gelişim süreçleri açısından üriner ve reproduktif sistem birbiriyle yakın ilişki içindedir. Embriyogenez sırasında oluşan pronefroz, mezonefroz ve metanefroz iki sistemin de öncülüdür (4).

Pronefroz ilk olarak servikal bölgede gelişen ve kaudaldeki kümelerin gelişmesiyle regrese olan bir küme hücreyle temsil edilir. İnsanlarda; pronefrozdan üst torasik bölgede gelişerek kaudal olarak uzanan pronefrik kanal gelişmektedir (23). Pronefrik kanalın kaudal ucunun mezonefroz ile birleşmesi sonucunda hem dişi hem de erkek embriyolarda mezonefrik (Wolffian) kanallar oluşur (4).

Mezonefroz, pronefrozun kaudalinde kalan ürogenital çıkıntıdan gelişir. Mezonefrik kanal, kaudale doğru büyüyerek ürogenital çıkıntı mezenkimal hücrelerinin epitelyal hücre kitlelerine dönüşümünü indükler ve sonunda kraniokaudal yönde ilerleyen mezonefrozu oluşturur (24). Mezonefrik kanallar kaudal olarak büyümeye devam eder ve endoderm kaynaklı kloaka ile birleşir (4). Metanefroz ise memelilerde böbreği oluşturmak üzere farklılaşır.

Mezonefrik kanalların oluşumundan kısa bir süre sonra, lateral yüzlerine denk gelen ürogenital çıkıntının üst ucundaki kalınlaşmış çöломik epitelden kraniokaudal invajinasyonlar olarak paramezonefrik kanallar gelişir (4). İçerik çökmenin olduğu yer paramezonefrik kanalların gelişimi boyunca açık kalarak sonunda tuba uterinaların abdominal açıklığını oluşturur. Paramezonefrik kanalların ürogenital mezenkim içinde kaudal büyümesi

devam eder ve ucu ortak bir bazal membran oluşturarak mezonefrik kanalla birleşir (25). Paramezonefrik kanalın mezonefrik kanal ile etkileşime girmesinin, paramezonefrik kanalın ilk oluşumunda olmasa da kaudale doğru uzanımında rol oynadığı farelerde gösterilmiştir (26). Paramezonefrik kanalın başlangıç segmenti çöломik epitelyal hücrelerin ürogenital çıkıntı mezenkim hücreleri içine invajinasyonu ile oluşurken; kaudal uzanımındaki hücrelerin kaynağı tam olarak bilinmemektedir (4).

Hem erkek hem de dişi embriyolarda, mezonefrik ve paramezonefrik kanallar bulunurken embriyo gelişimi devam ettikçe; dişilerde mezonefrik kanallar, erkeklerde paramezonefrik kanallar regrese olur. Y kromozomu üzerindeki *Sry* gen ekspresyonu ve buna bağlı anti-Müllerian hormon olmadığında, paramezonefrik kanalların varlığını sürdürüp tuba uterina, uterus, serviks ve vajinayı oluştururken, testesteron olmadığında mezonefrik kanal dejenere olur (4,27).

Başta, paramezonefrik kanalın kranial kısmı ürogenital mezenkim içinde mezonefrik kanalın lateralinde uzanırken; sağ ve sol paramezonefrik kanal ürogenital sinüse yaklaştıkça mezonefrik kanalları ventral olarak çaprazlayarak orta hatta uzanır ve ortalama 14-15. embriyonik günlerde birleşir. Füzyon sırasında paramezonefrik kanalların dış duvarları kaynaşırken aradaki ortak duvar dejenere olur. Paramezonefrik kanalın ucu ürogenital sinüse ulaşmadan hemen önce birleşme tamamlanır ve birleşen kısımlardan uterus, serviks ve vajina farklılaşır (4,28).

2.1.1. Uterus Morfogenezi

Embriyonik gelişim sırasında paramezonefrik kanal homojen hücre yapısı, farklı segmentlerde dinamik bir transformasyon sonucu heterojenite kazanır (4). Uterusun paramezonefrik kanalın orta-üst kısımlarından gelişiminde; paramezonefrik kanal epiteli, luminal ve glandüler hücre popülasyonlarını oluştururken, çevreleyen ürogenital çıkıntı mezenkimal hücrelerinin farklılaşmasıyla endometriyal stroma ve myometriyum oluşur.

Geç embriyonik evrede; tuba uterinalar, uterus, serviks ve vajina birbirinden anatomik olarak ayrılabilir de tüm parametonefrik kanal andiferansiye silindirik hücrelerle kaplıdır (29). Tuba uterinalar farklılaşırken bu hücreler basit silindirik epitelin silli ve sekretuar hücrelerine dönüşür. Endometriyal gland hücreleri, fetal dönemde görülmeye başladıklarında endometriyum yüzeyinde sığ bir şekilde bu hücrelerin gelişimi postnatal devam eder. Vajina ve serviksin ektoserviks kısmındaki andiferansiye silindirik epitel hücreleri ise çok katlı yassı epitele dönüşür. Endoserviks basit müsinöz silindirik epiteli ile ektoserviks çok katlı yassı epiteli arasında oluşan geçiş noktası skuamokolumnar bileşke olarak adlandırılır (4).

2.2. Uterus Anatomisi

Uterusun temel yapısı tüm memelilerde ortaktır: embriyonun geliştiği uterus gövdesi serviks denilen dar bir boyuna daralırken, serviks vajinaya açılır. Uterus gövdesinde, kaviteye bakan ve endometriyum olarak adlandırılan yüzeyde; silindirik epitel ve bu epiteli destekleyen, tübüler glandların bulunduğu hücresel stroma bulunur. Uterus gövdesinin ana kütlelerini ise; dış kısımda, düz kas tabakalarından oluşan miyometriyum oluşturur (4).

Düz kas tabakaları fetüs büyümesine adapte olurken doğum sırasında bebeğin itilmesine yardım eder. Gebe olmayanlarda uterus genellikle gövdesi mesane üzerine yatar biçimde, serviksi ise mesane ile rektum arasında uzanır biçimde durur. Gövde pozisyonu genellikle vajina aksına göre antevort (açısı ön üstüne doğru eğimli) ve servikse göre antefleks (öne eğimli fleksiyon açısı yaratacak şekilde) biçimdedir (30).

Uterus gövdesi dahilinde üstteki yuvarlak kısma fundus adı verilir. Gövde *ligamentum latum uteri* içinde serbest hareket edebilir şekildedir. Serviks; yetişkin gebe olmayan kadınlarda yaklaşık 2,5 cm uzunluğunda, göreceli olarak dar, silindirik uterus parçasıdır. Gövdeyle ayrıldığı görece olarak dar 1 cm'lik kısma istmus denir. Serviks iki kısım halinde incelenebilir. İstmustan vajinaya kadar uzanan kısma supravajinal parça adı verilir. Vajinal parçası,

implante olurken; konsepsiyon olmadığında iç yüzeyi menstruasyon sırasında dökülür.

Serviks içindeki kas dokusu, uterus gövdesine göre belirgin derecede azdır. Serviks çoğunlukla kollajen ve az miktarda elastin ve düz kas içeren fibröz yapıdadır (30).

Over ligamanı, uterotubal bileşke postero-inferiorundan uterusu bağlanır. Round ligaman² ise bu bileşkeye antero-inferiorundan bağlanmaktadır. Broad ligaman³, uterus yanından pelvis lateral duvarları ve tabanına uzanan; uterusun konumunda durmasına yardımcı olan çift tabaka mezenter uzantısıdır. Serviks; pelvis ve sakruma bağlanan, sırasıyla transvers servikal ve uterosakral ligamanlar sayesinde uterusun en az hareketli parçasıdır (30).

Serviks dışında, uterus anterior ve superior kısımlarını periton kaplar. Uterus önünde mesaneden vesikouterin boşluk, arkada rektumdan rektouterin boşluk ile ayrılır. Serviks supravajinal parçası mesaneyle ilişkilidir ve arada parametrium denilen fibröz bağ dokusu bulunur. Lateralde serviks hizasında uterus arterleri ureteri çaprazlar. Uterus kan dolaşımını ana olarak uterus arterleri sağlarken over arterleri tarafından gelen kollateraller destek olur. Broad ligamanlara arterlerle birlikte giren venler, serviks yanlarına birer venöz pleksus oluşturur. Bu pleksus venleri ise internal iliak venlere dökülür (30).

Fundus ve üst kısım uterus gövdesinden kaynaklanan lenfatik drenajın çoğu over damarlarını takip ederek aorto-kaval lenf nodlarına dökülürken; özellikle tuba uterinanın açıldığı ve round ligamanın bağlandığı alan çevresi olmak üzere, bir kısım fundus lenfatik drenajı round ligaman boyunca uzanarak yüzeyel inguinal lenf nodlarına dökülür. Uterus gövdesinin çoğu ve serviksin bir kısmından kaynaklanan lenfatik drenaj broad ligaman içinden geçerek eksternal iliak lenf nodlarına dökülür. Serviks kaynaklı drenaj; transvers servikal ligaman içinden internal iliak lenf nodlarına ve uterosakral ligaman boyunca uzanarak sakral lenf nodlarına dökülür (30).

² L. *ligamentum teres uteri*

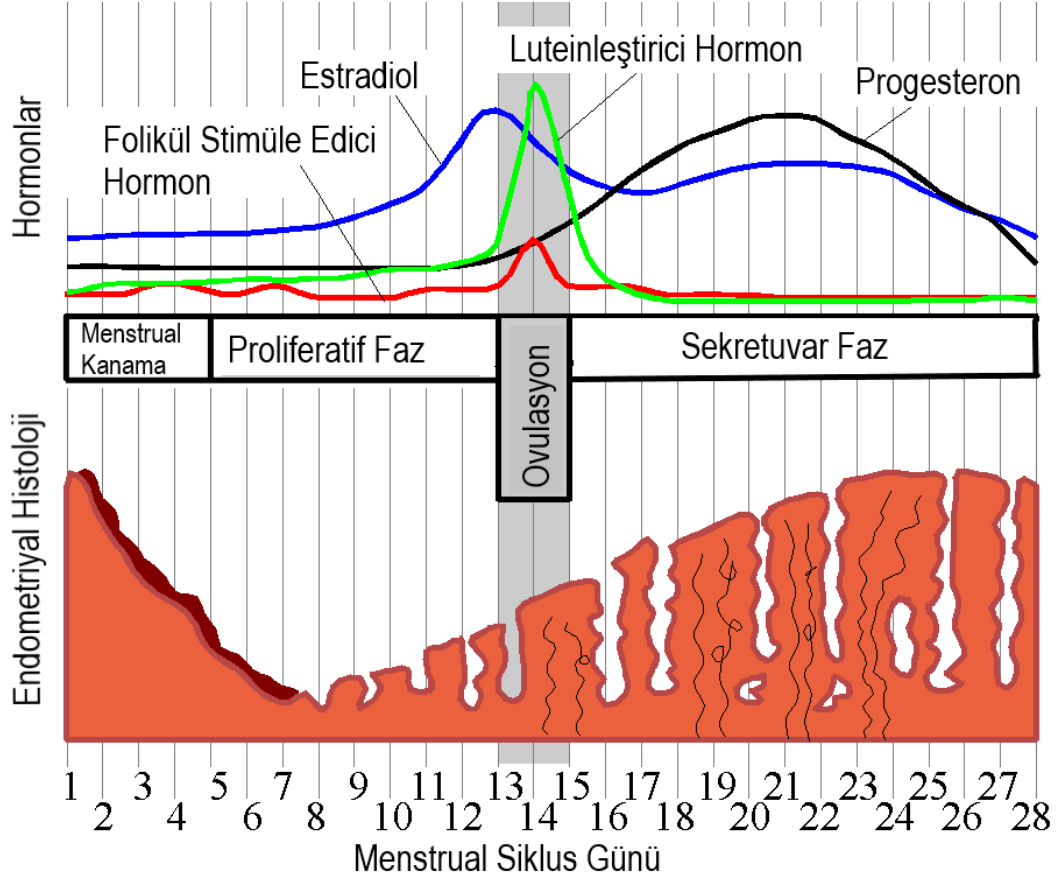
³ L. *ligamentum latum uteri*

2.3. Endometriyum Fizyolojisi

2.3.1. Üreme Çağında Endometriyum

Üreme çağı boyunca endometriyum hormona duyarlı siklik değişiklikler gösteren oldukça dinamik bir dokudur. Siklustaki faza bağlı olarak hücresel proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptoz; ekstraselüler matriks değişiklikleri ve lökosit transferleri ile birlikte gerçekleşir (4). İnsanlarda menstruasyon sırasında endometriyumun tüm işlevsel tabakası dökülürken, takip eden dönemde kalan bazal tabakadan doku rejenerasyonu olur. Bu değişimlerin işlevi ise, embriyonun yalnızca uygun gelişimi olduğunda implantasyonun gerçekleşmesini sağlamaktır (31).

Menstrual siklus; menstrual, proliferatif (foliküler) ve sekretuar (luteal) olmak üzere ana olarak üç faza bölünebilir (bkz. Şekil 2). Standart olarak birinci günü menstrual kanamanın olduğu ilk gün ve ovulasyon 14.gün olarak kabul edilirken siklus 28 gün sürer. 26-32 gün süren sikluslar da sık görülür (4). Endometriyal değişiklikler over kaynaklı steroid hormonlara duyarlı olarak gerçekleşir. Menstruasyon sırasında işlevsel tabaka dökülmesi sırasında bitişik alanlarda buna paralel reepitelizasyon da başlar (4,32).



Şekil 2. Menstrual siklus boyunca endometriyal değişiklikler (33) (Türkçe'ye çevrilmiş ve uyarlamalar yapılmıştır)

Proliferatif faz, menstrual kanama sonrası reepitelizasyon ve stromal-glanduler yapıların gelişimini içerir. Sonucunda, ovulasyon zamanına kadar endometrial kalınlıkta yaklaşık 1-4 mm artış olur. Bu faz sırasında baskın hormon over kaynaklı östrojendir. Östrojen salınımı ise adenohipofiz kaynaklı folikül stimüle edici hormona (FSH) bağlıdır (4). Bu fazın uzunluğu 9 ile 23 gün arasında değişebilirken; genç kadınlarda proliferatif fazların daha uzun olma eğiliminde olduğu düşünülmektedir (34).

Sekretuvar faz sırasında endometriyum çoğunlukla progesteron ve kısmen östrojen etkisi altındadır. Uzunluğu 8 ila 17 gün arasında değişen sürelerde bildirilmiştir (35). Erken sekretuvar fazda (ilk 7 gün) progesteronun hızla artışıyla endometriyumda da hızlı değişiklikler olur. En belirgin yapısal değişiklikler koordine bir şekilde sentez ve sekresyon dönemlerinden geçen glandlarda görülür. Yedinci gün itibariyle sekresyon kesilir ve lümenler glikojenden zengin bir materyalle dolar. Sekretuar fazın son haftasında stroma

ve kan damarlarında olan değişiklikler belirgindir. Gland hücrelerinde regresyon ve hacimlerinde azalma görülür. Epitelyal hücrelerin boyu azalır, sınırları belirsiz hale gelmeye başlar. Stromal ödem azalır; lenfositik infiltrasyon ve eritrosit ekstrasvazasyonu belirgindir (4).

İmplantasyon gerçekleşmediğinde siklus endometriyumun işlevsel tabakasının dökülmesiyle devam eder. Bunun tetiğini östrojen ve progesteron seviyelerindeki hızlı düşüş çeker. Spiral arterlerdeki spazm ve releksasyon döngüleri vasküler yapıların yıkımına ve stromal kanamaya yol açar (4). Doku yıkımı; apoptoz, adezyon moleküllerinde işlevsellik kaybı ve hücre duvarlarından aktin kaybı mekanizmalarıyla olur (36). Üçüncü günde ise yüzey reepitelizasyonu belirgin hale gelir. Beşinci gün itibariyle de endometriyum bütünlüğü tekrar sağlanır ve proliferatif faz başlar (4).

2.3.2. Menopoz ve Postmenopozal Değişiklikler

Hipotalamik-pitüiter-gonadal aks yaşam boyunca işlevsel ve yapısal değişikliklere uğrar. Uterus ise bu aksa cevap veren bir organ olmakla beraber; kendisi de ekzokrin, endokrin ve parakrin girdiler sağlar. Perimenopozal dönem hipotalamik-pitüiter-gonadal aksta değişikliklerin endometriyumda yansımalarının özellikle anormal uterus kanamaları ile kendini gösterdiği bir dönemdir (4).

Menopozal geçiş tam olarak; menstrual siklus uzunluğunda değişikliklerle karakterize ve son menstrual kanamayla biten bir evre olarak tanımlanmaktadır (37). Perimenopozal dönemde oligomenore ve/veya hipomenore prevalansının %70; menoraji, metroraji ve/veya hipermenore prevalansının ise %18 olduğu bildirilmiştir (4).

Postmenopozal dönemde ise hormon replasman tedavisi alınmıyorsa endometriyumun pasif olduğu düşünülür. Bu dönemde endometriyumda 4 mm üstü kalınlık, malign ve benign endometriyal hastalıkların varlığı açısından yol göstericidir (38).

2.4. Endometriyal Kanser

2.4.1. Epidemiyoloji

Endometriyal kanser; dünya çapında her yıl yaklaşık 382.100 yeni vaka ve 89.900 kanser ilişkili ölümlerle ciddi bir kanser yükü oluşturmaktadır. 2018 yılı verilerine göre dünyada kadınları etkileyen en sık yedinci ve jinekolojik kanserler arasında servikal kanserden sonra en sık ikinci kanserdir (2).

Yüksek gelirli ülkelerde, diğer ülkelere göre endometriyal kanser insidansı daha fazla olsa da; spesifik mortalite daha azdır (7). Artmış insidans gelişmiş ülkelerde görülen daha uzun ortalama yaşam süresi, artmış obezite ve azalmış fiziksel aktivite ile ilişkilendirilmektedir (1). Aynı zamanda obezitenin endometrioid tip kanserli hastalarda daha genç tanı alma yaşıyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Tümör oluşum mekanizmalarının daha farklı olması nedeniyle endometrioid olmayan tiplerde bu ilişki görülmemiştir (39).

Endometriyal kanser, Avrupa'da kanser ilişkili ölümlere en sık sebep olan sekizinci kanserken; Kuzey Amerika'da ise her yıl yaklaşık 55.000 yeni vaka ve 11.000 ölümlerle en sık altıncı kanser olarak suçlanmaktadır (7,40). İlerlemiş vakalarda adjuvan kemoterapilerin sağ kalım oranlarını arttırmasına rağmen geçtiğimiz dekatlarda mortalite oranlarında artışlar izlenmiştir (4).

Medyan görülme yaşı 65 iken; vakaların %90'ından fazlası 50 yaşından büyük kadınlarda görülür (41). Genellikle postmenopozal dönemin bir hastalığı olarak bilinmesine rağmen vakaların %25'i premenopozal dönemde görülmektedir (4).

2.4.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Çoğu endometriyal kanserin karşılanmamış östrojen maruziyetinin sonucu olduğu düşünülmektedir (Tablo 1). Progesteron olmadan östrojen uygulamasının endometriyal kansere ilerleyebilen endometriyal hiperplaziye yol açtığı saptanmıştır (42). Takip eden çalışmalar; östrojenin menstrual siklusta fizyolojik olarak görülen proliferatif ve mitotik etkilerinin; progesteronun

antimitotik etkileriyle karşılanmadığında endometriyal kansere yol açtığı yönünde kanıtlar sunmuştur (43).

Tablo 1. Endometriyal kanser gelişim riskini etkileyen faktörler

| Risk Faktörleri | Koruyucu faktörler |
|------------------------|----------------------|
| Karşılanmamış östrojen | Oral kontraseptifler |
| Kronik anovulasyon | Egzersiz |
| Obezite | Sigara kullanımı |
| Nuliparite | |
| Tamoksifen | |
| Diyabetes Mellitus | |
| Hipertansiyon | |

Karşılanmamış östrojen maruziyeti birçok durumla ilişkili olabilirken, artmış endometriyal kanser riskiyle en çok ilişkilendirilen faktör obezitedir. Bu ilişkinin bir tarafında; adipoz dokuda bulunan aromataz enzimlerinin, androjenlerin östrona periferik dönüştürmesi ve sonucunda fazladan östrojen üretilmesi vardır. Diğer taraftan ise, obezitenin seks hormonu bağlayıcı globülin düzeyini azaltarak serbest östradiol düzeyini artırması etkilidir (4).

Benzer şekilde egzogen östrojen kaynakları endometriyal kanserle ilişkilendirilmektedir. Örnek olarak meme kanseri tedavisinde kullanılan östrojen parsiyel agonisti tamoksifenin, endometriyumunu stimüle edici etkisi nedeniyle endometriyum kanseri riskini üç kat arttırdığı saptanmıştır (44).

Çocuk doğurmamış kadınlarda da endometriyal kanser riski üç kata kadar artmıştır. Bunun gebelikte artan progesteron ve doğum sonrası endometriyumun mekanik temizlenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Buna benzer; luteal fazda progesteron salınımının olmadığı anovulatuvar durumlar riski arttırmaktadır (4).

Diyabetes mellitus varlığı ise hem artmış endometriyal kanser riski hem de kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Endometriyal kanseri olan diyabetik kadınların diyabetik olmayanlara göre üç kat fazla kanserden ölüm riski olduğu

bulunmuştur (45). Risk faktörleri arasında sayılan hipertansiyon; genellikle diyabet ve obezite birlikteliğinde görüldüğünden tek başına etkisi net değildir ve bu konuda sonuçları çelişkili çalışmalar vardır (4,46).

Endometriyal kanser gelişimi açısından koruyucu faktörler arasında ilk sırada kombine oral kontraseptif kullanımı gelmektedir. Kullanan kişilerde kullanmayanlara göre, kullanımdan sonra 10-30 yıl boyunca, %40-50 azalmış endometriyal kanser riski bildirilmiştir (47). Egzersizin endometriyal kanserden korunmada obeziteden bağımsız etkinliği ile ilgili ise çalışmalarda tutarlı sonuçlar yoktur (4). Progesteron yıkılımını azaltmasından kaynaklandığı düşünülen etkisiyle; büyük örneklemlerli prospektif çalışmalarda sigara kullanımının süre ve sayısı ile, endometriyal kanser gelişim riski arasında ters orantı bulunmuştur (48). Ancak, over ve akciğer gibi diğer kanserlerin riskinde artışa yol açması nedeniyle sigara kullanımı önerilmemektedir.

2.4.3. Sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün sınıflandırmasına göre endometriyal kanser; endometrioid karsinom, müsinöz adenokarsinom, seröz adenokarsinom, şeffaf hücreli adenokarsinom, ayrışmamış karsinom, nöroendokrin tümörler ve miks karsinom olarak sınıflandırılmaktadır (49). Endometriyal kanser sınıflandırmasından ayrı olarak, epitelyal ve mezenchimal karma olarak görülen tümörler ise adenomyom, atipik polipoid adenomyom, adenofibrom, adenosarkom ve karsinosarkom olarak sıralanabilir (7).

Geleneksel olarak ise endometriyal kanserler; östrojen duyarlı olarak, kompleks atipik hiperplazi zemininde gelişen tip 1 ve atrofik endometriyumdan gelişen tip 2 olmak üzere iki kategori halinde sınıflandırılmıştır (4).

2.4.3.1. Endometriyal Karsinom Tipleri

İlk kez Rus jinekolog Jan V. Bokhman tarafından yaklaşık kırk yıl önce tanımlandığı şekliyle; endometriyal karsinomlar morfolojileri ve patojenik yolları açısından birbirinden ayrılabilen iki tip üzerinde incelenmektedir (6).

Bu basitleştirilmiş modele göre, endometriyal kanserlerin büyük çoğunluğunu oluşturan (%80-90) tip 1 karsinomlar; tanı anında düşük evre ve iyi klinik seyir özellikleri gösterir. Tipik olarak normal boyutlu veya miyohiperplastik uterustan gelişirler. Genellikle, karşılanmamış östrojen uyarımının endometriyumdaki yansımaları olan, düzensiz proliferatif veya hiperplastik endometriyum varlığı ile ilişkilidir. Tipik tanı alma yaşı perimenopozal ve postmenopozal dönemlere denk gelir. Tip 1 karsinomu olan hastalarda serumda artmış serbest östrojen görülür. Histolojik olarak karşılıkları ise, varyantları ile birlikte endometrioid karsinom ve müsinöz karsinomdur. Genellikle histolojik dereceleri⁴ düşüktür (iyi ve orta diferensiyasyon). Öncül lezyonları endometriyal hiperplazi/ endometrioid intraepitelyal neoplazi olarak kabul görmüştür. Genellikle östrojen ve progesteron reseptörlerinden zengindirler (5).

Tip 2 karsinomlar ise yüksek evrede tanı alırken, agresif yayılım ve kötü seyirle gider. Histolojik karşılıkları en başta seröz karsinom olmak üzere; şeffaf hücreli karsinom, ayrışmamış karsinomlar ve grade 3 endometrioid karsinomların bir kısmını içerir. Tipik olarak östrojenlerle ilişkileri yoktur, bunun yansıması olarak genellikle atrofik uterus zemininde atrofik veya inaktif endometriyumdan gelişir. Bu tür karsinomu olan hastalarda serum östrojen düzeyleri düşüktür ve tanı alma yaşları genellikle daha yüksektir (5).

2.4.3.2. Endometrioid Karsinom

Tipik olarak glandüler, papiller yada solid görünümde olan endometrioid adenokarsinom; endometriyal karsinomların en sık görülen histolojik tipidir (49). Neoplastik olmayan endometriyumu andıracak biçimde glandüler yapılar tipik olarak düzgün şekilli ve hücre sınırları düzenlidir. Nükleuslar ise uzamış ve psödostratifiye veya yuvarlak görünümde (5).

FIGO tarafından belirlenen sisteme göre endometrioid ve müsinöz karsinomların histopatolojik derecesi var olan solid ve skuamöz alanların miktarına göre belirlenir. FIGO grade 1 karsinomlarda skuamöz olmayan solid

⁴ İng. *grade*

alanlar %6'dan azdır, grade 2 karsinomlarda %6-50 arasındadır ve grade 3 karsinomlarda ise %50'den fazla skuamöz olmayan solid alan vardır. Belirgin nükleer atipi (pleomorfizm veya belirgin nükleol) varlığı dereceyi 1 artırır (7).

Endometrioid karsinomlarda lenfovasküler boşluk invazyonu (LVSI), nüks ile ilişkili bir prognostik faktördür; evreleme sisteminde yer almasa da bildirilmesi gereklidir (5,7). Prognozu kötü etkileyen bir diğer faktör olan miyometriyal invazyon; miyometriyumda sıklıkla bir desmoplastik reaksiyona, bazen de enflamatuvar reaksiyona yol açar. Adenomyozis varlığında endometriyal karsinom bunun içine uzanım gösterebilir. Gerçek miyometriyal invazyondan ayırım prognoz açısından önemlidir ve bu durumda endometriyal bileşkedeki düzensizlik nedeniyle histopatolojik tanı zorlaşabilir (50). Miyometriyal invazyon tanısı için; miyometriyum içinde, rezidüel neoplastik olmayan gland ve endometriyal stromadan uzak, düzensiz dağılımda tümör odaklarının net kanıtı olmalıdır (5).

Skuamöz diferensiyasyon endometrioid karsinomların %10-25'inde görülür ve glandüler lümen içinde fokal morula benzeri yapılar olarak izlenir. Yaygın immatür skuamöz diferensiyasyon; tanınmayıp, skuamöz olmayan solid yayılım olarak yanlış yorumlandığında karsinomun derecesinin (*grade*) yanlış saptanmasına yol açabilir (5).

Alt tiplerinden villoglandüler varyant, hafif-orta nükleer atipili silindirik epitelle çevrili gland ve papillalar olarak izlenirken sıklıkla derecesi düşüktür. Seröz karsinomlarla ayırıcı tanısı zor olabilir. Daha nadir görülen sekretuar ve silli varyantlarında genellikle evre ve dereceleri düşüktür (5). %75 oranında silli hücrelerin görülmesiyle tanı alan silli varyant, genellikle egzojen östrojen alımıyla ilişkilendirilmektedir (4).

Endometrioid karsinom histopatolojik ayırıcı tanısında atipik hiperplazi ve atipik polipoid adenom vardır. Atipik hiperplazi ile ayırım zor olabilirken, karsinomun en net kanıtı bitişik stroma ve miyometriyumun invazyonudur (5). Atipik polipoid adenom ise sıklıkla içcik hücreli stroma ile çevrili skuamöz morulalarla birlikte kalabalık glandları içerir. Özellikle kompleks yapıda glandlar varsa ayırıcı tanı zor olabilir (51).

2.4.3.3. Endometrioid dışı Karsinomlar

Endometrioid dışı karsinomlar, tüm epitelyal endometriyal tümörlerin %40 kadarını oluşturmaktadır (4).

Müsinöz karsinom, %50'nin üstünde hücrenin Periyodik asit-Schiff (PAS) pozitif diyastaz dirençli intrasitoplazmik müsin içermesiyle tanı alır. Endometriyumun pür müsinöz karsinomu nadirdir. Sıklıkla endometrioid karsinom içinde kısmen skuamöz diferensiyasyon ile birlikte fokal müsinöz diferensiyasyon görülür. Genellikle tanı anında histolojik derecesi ve evresi düşüktür (5). Endometriyal müsinöz karsinom tanısı konulabilmesi için, endoserviks müsinöz karsinomu tanısının dışlanması gerekir (4).

Endometriyumun seröz karsinomu endometriyal kanserlerin %10 kadarını oluşturur ve agresif seyirlidir (4). Tanı aldıklarında; şeffaf hücreli ve ayrışmamış karsinomlarla beraber FIGO grade 3 kabul edilirler. Yüksek grade yanında papiller ve/veya glanduler yapı görülmesiyle tanısı konur (49). Sıklıkla 65-70 yaşlarındaki kadınlarda, atrofik uterus zemininde gelişir. Hastaların yarısından fazlası tanı anında yüksek evrelidir. Tanı anındaki evre önemlidir çünkü evre I olarak tanı alanlarda ise beklenen sağ kalım yüksektir (52). Lenfovasküler boşluk invazyonu sıktır (5).

Endometriyum şeffaf hücreli adenokarsinomu, endometriyal kanserlerin %3-6'sına tekabül eder ve geç yaşlarda görülür (4). Seröz karsinom gibi atrofik endometriyum zemininde, sıklıkla endometriyal polip içinde gelişir (49). Kanserli hücrelerin sitoplazmalarındaki glikojen fiksasyon sırasında kaybolur, bu da hücrelere hematoksilen ve eozin ile boyamada şeffaf görüntüsü verir (4). Hastaların yarısı tanı anında yüksek evrelidir (II-IV) ve sağ kalım düşüktür. Evre I için ise, özellikle IA'da olmak üzere prognoz iyidir (5).

Ayrışmamış karsinomlar, tüm endometriyal karsinomların %2'den azını oluşturur. Boyandığında genel olarak glanduler, skuamöz veya sarkomatöz diferensiyasyon görülmeyen; kötü prognozlu tümörlerdir (4).

Miks karsinom, en az biri tip 2 kategoride yer alan; iki veya daha fazla farklı histolojik tipin birarada görüldüğü tümörler olarak tanımlanır (49). Tanı

alması için ikinci hücre tipinin en az %5 oranda görülmesi gerekir. Yüksek derecesi olan komponent, miktarının az veya çok olmasından bağımsız olarak prognozu belirler (5).

Nöroendokrin tümörler, son DSÖ sınıflandırmasında yeni tanımlanmıştır (49). Ortalama 60-65 yaşlarında görülen çok nadir kanserlerdir. Tanı doğrulanması için immünohistokimyasal tetkiklerde sinoptofizin veya kromogranin A pozitifliği gerekir (5).

2.4.3.4. Herediter Endometriyal Karsinomlar

Herediter non-polipozis kolorektal kanser (Lynch tip II sendromu) ve Cowden sendromları; endometriyal karsinomlarda artmış risk ile ilişkili herediter sendromlardır (5).

Lynch sendromu DNA (Deoksiribonükleik asit) tamir genlerinde (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ve *PMS2*) mutasyonlar sonucu olur ve otozomal dominant kalıtılır. Sendromu olan kadınlarda; hayat boyu endometriyal kanser gelişim riski %60, kolorektal kanser gelişim riski %33 ve over kanseri geçirme riski %12 olarak saptanmıştır. Bu sendromla ilişkili endometriyal kanserler daha erken yaşta görülür; genellikle endometrioid histolojide, düşük evre ve derecelidir (4,5).

Cowden Sendromu PTEN geninde germline mutasyonlar ile ilişkilidir. Sendromu olan hastalarda endometriyum ile beraber tiroid ve meme kanserleri görülür (5).

2.4.4. Tanı

Çoğu endometriyal kanser vakası; yaklaşık %90'ında anormal uterus kanaması ilk belirti olduğundan erken dönemde tanı alır (41). Daha az sıklıkla ise ilk belirti olarak anormal vajinal akıntı görülebilir. Kanser; pelvik basınç hissi, ağrı ve abdominal distansiyon belirtileri ile ortaya çıkarsa ilerlemiş hastalık ön planda düşünülür (4,8).

Endometriyal kanser şüphesi olduğunda, değerlendirme; risk faktörlerinin belirlenmesi için öykü alımı ve pelvik muayene dahil fizik muayeneyi içerir.

Pelvik muayene içerisinde uterus boyutu ve hareketliliği, patolojinin varsa vajinal uzanımının saptanması ve kanamanın sık nedenlerinin dışlanması için genital kanalın inspeksiyonu bulunur (8).

Fizik muayene sonrası, endometriyal kanser açısından yüksek negatif prediktif değeri olması nedeniyle genellikle ultrason ile değerlendirme yapılır (7). Transabdominal ultrason ile pelvik organlar değerlendirildikten sonra, endometriyal kalınlık ve serviksin değerlendirmesinde transvajinal ultrason kullanılır. Postmenopozal kadınlarda 4 mm üstü endometriyal kalınlık endometriyal patoloji açısından oldukça şüphelidir ve endometriyal örnek alınmasını içeren ileri inceleme gerektirir (8). Endometriyal örnek alınmasında kullanılan Pipelle (Pipelle de Cornier, Paris, Fransa) ve Vabra (Berkeley Medevices, Berkeley, ABD) araçlarının endometriyal kanser saptanmasında oldukça duyarlı olduğu gösterilmiştir (%99,6 ve %97,1) (53).

Tanıda şüphe mevcutsa histeroskopi ile beraber dilatasyon ve küretaj yapılabilecek ileri tetkiktir. Servikal stenoz veya hasta toleransının düşük olduğu başka durumlarda, anestezi uygulaması ile yapılabilir (7). Malign veya premalign hücrelerin, yalnız endometriyal örnek alımı ile gözden kaçabileceği düşünülen endometriyal poliplerin varlığında veya örnekle elde edilen doku tanı için yetersizse endikasyonu vardır (8). Tamoksifen alan kadınlardaki kanamalarda da bu tetkik ön planda düşünülmelidir (54).

2.4.5. Evreleme

Endometriyal kanserin evrelemesi; FIGO Jinekolojik Onkoloji Komitesi tarafından 1988 yılında klinik iken cerrahi olarak değiştirilmiştir. Güncel FIGO evre sınıflandırması Tablo 2'de verilmiştir.

Genel olarak yapılan cerrahi uygulamada abdomen vertikal orta hat insizyonu ile açılır ve pelvis ve abdomenden peritoneal yıkama sıvısı alınır. Takiben omentum, karaciğer, peritoneal çıkamaz ve adneksal yüzeyler; muhtemel metastazlar açısından incelenip palpe edilmelidir. Sonrasında ise aortik ve pelvik alanlardaki şüpheli ve büyümüş lenf nodlarının palpasyonu yapılmalıdır (7). Yakın zamanda ise, özellikle erken evre hastalıklarda olmak

üzere güvenli kabul edilen ve tedavi ile ilgili komplikasyonların daha az görüldüğü laparoskopik cerrahi git gide standart haline gelmektedir (55).

Önerilen standart cerrahi uygulama ekstrasfalyal total histerektomi ile beraber bilateral salpingo ooferektomidir. Tuba uterinaller ve overler normal görünse bile mikrometastazlar olabileceğinden adnekslerin alınması önerilir (7). Erken evredeki premenopozal kadınlarda ise over koruyucu cerrahi düşünülebilir (56). Cerrahi öncesi servikal stroma invazyonu bariz olarak gösterildiğinde modifiye radikal histerektomi geleneksel olarak uygulanan yöntemdir. Ancak temiz sınırlarla basit histerektominin yanında pelvik ve paraaortik lenfadenektominin yeterli olabileceği yönünde kanıtlar vardır (57).

Tablo 2. FIGO endometriyal kanser evrelemesi (7)(Türkçeye çevrilmiş ve uyarlamalar yapılmıştır)

| FIGO Evresi | |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| I ^a | Tümör uterus gövdesine sınırlı |
| IA ^a | Miyometriyal invazyon yok veya yarıdan az (yüzeysel) |
| IB ^a | Miyometriyumun yarısı veya daha fazlasında invazyon (derin) |
| II ^a | Tümör servikal stromayı invaze etmiştir ancak uterus dışına uzanmaz ^b |
| III ^a | Tümörün yerel ve/veya bölgesel yayılımı |
| IIIA ^a | Tümör uterus gövdesinin serozasını ve/veya adneksleri invaze etmiştir ^c |
| IIIB ^a | Vajinal ve/veya parametriyal yayılım |
| IIIC ^a | Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodlarına metastaz |
| IIIC1 ^a | Pozitif pelvik nodlar |
| IIIC2 ^a | Pelvik nodlardan bağımsız pozitif paraaortik nodlar |
| IV ^a | Tümörün mesane ve/veya barsak mukozasını invazyonu ve/veya uzak metastaz |
| IVA ^a | Tümörün mesane ve/veya barsak mukozasını invazyonu |
| IVB ^a | İntra abdominal metastaz ve/veya inguinal yayılım dahil uzak metastazlar |

^aGrade 1,2 veya 3

^bEndoservikal yalnızca gland invazyonu Evre I olarak değerlendirilmelidir

^cPozitif sitoloji evreyi değiştirmeksizin ayrıca bildirilir

Mevcut cerrahi evreleme sistemi için gerekli olsa da pelvik ve paraaortik bölgelerde yapılacak lenfadenektominin yararı tartışmalıdır. Günümüzde, yalnız yüksek risk özellikleri gösteren hastalarda tam lenfadenektominin

yapılması önerilmektedir (11). Derin miyometriyal invazyon görülen ve radyolojik metastatik nodların düşünöldüğü durumlarda, retroperitoneal lenf nodları değeriendirilmeli; şüpheli nodlar alınmalıdır. Şüpheli görünümde aortik nodlar ve iliaka kommunis nodları, belirgin biçimde adneks veya pelvik nod yayılımı ve tam miyometriyal invazyonun göröldüğü yüksek grade tümörlerde; aortik nodlardan örnek alınması kararı ağır basmaktadır (7).

Güncel klinik uygulama rehberleri, hastalığın risk sınıflandırmasına göre, uygulanacak cerrahi işlemlerde değışiklikler ve risk arttıkça daha agresif cerrahiler önermektedir (11). Buna göre; grade 3, lenfovasküler boşluk invazyonu, endometrioid dışı histolojik tip, servikal stroma yayılımı ve derin miyometriyal invazyon yüksek risk özellikleri olarak sıralanabilir (7,41).

2.4.6. Prognoz

Endometriyal kanserin prognozu, çoğu vakanın erken evrede tanı almasından dolayı genellikle iyidir (41). Avrupa kaynaklı ulusal veri tabanları üzerinden yapılan araştırmalarda, uterus kanserlerinin 5 yıllık sağ kalım oranı ortalama %76 olarak saptanmıştır (58).

Prognozu etkileyen faktörler arasında; tanı anında yaş, tümör boyutu, miyometriyal invazyon derinliği, lenfovasküler boşluk invazyonu, dereceyle beraber tümör histolojisi, alt uterus segmentlerine yayılım, hormon reseptörleri varlığı, lenf nodu (LN) metastazları, adneks metastazları ve tümör evresi tanımlanmıştır (5). Kötü prognoz kriterleri Tablo 3'te verilmiştir.

Prognozu etkileyen faktörler içerisinde tümör derecesi (grade), miyometriyal invazyon derinliği, LN metastazları ve tümör evresinin birbiriyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Genel olarak yüksek dereceli tümörlerde; daha derin miyometriyal invazyon, daha sık LN metastazları ve uterus dışına yayılım olduğu bildirilmiştir (5).

Tablo 3. Endometriyal kanserlerde kötü prognoz kriterleri

| |
|-------------------------------------------------------------------|
| Yaş>65 |
| Tümör boyutu>2 cm |
| Lenfovasküler boşluk invazyonu varlığı |
| Grade 3, seröz, şeffaf hücreli patoloji |
| Miyometriyal invazyon≥%50 |
| Alt uterus segmentlerine yayılım |
| Tümör hücrelerinde östrojen ve/veya progesteron reseptörü yokluğu |
| Adneksal yayılım |
| Lenf nodu yayılımı |
| Yüksek cerrahi evre |

2.4.7. Tedavi

Günümüzde endometriyal kanserlerin tedavisinin hastanın genel tıbbi durumu ve hastalığın risk sınıflandırmasındaki yerine uyarlanması önerilmektedir. Tedavi planına rehberlik edecek üzerinde uzlaşılan güncel risk sınıflandırması aşağıdaki gibidir (11):

- Düşük: Evre IA endometrioid, grade 1-2, LVSI yok
- Orta: Evre IB endometrioid, grade 1-2, LVSI yok
- Orta-yüksek: Evre IA endometrioid, grade 3
Evre I endometrioid, grade 1-2, LVSI var
- Yüksek: Evre IB endometrioid, grade 3
Evre II
Cerrahi sonrası rezidü tümör olmayan Evre III endometrioid
Endometrioid dışı histoloji
- İlerlemiş hastalık: Evre IVA ve cerrahi sonrası rezidü tümör olan Evre III
- Metastatik hastalık: Evre IVB

2.4.7.1. Cerrahi Tedavi

Tümörün tedavisi planlanırken, cerrahi öncesi dikkate alınması gereken belli verileri toplamak zorunludur. Bu veriler toplanmasında, ilk olarak herediter endometriyal kanserlerin ayrımını yapmak için aile öyküsü alınması gelir. Hastanın komorbiditeleri ve genel tıbbi durumu not edilmeli ve cerrahinin kapsamı buna uyarlanmalıdır (11). Cerrahi planlanmadan önce yapılan pelvik muayene ve pelvik ultrason; tümör boyutu, overde tümör, miyometriyal invazyon ve servikal stroma yayılımı hakkında bilgi verebileceğinden gereklidir (11,59). Tümör derecesi ve histolojik tipinin, prognoz üzerine etkisi göz önüne alındığında; endometriyal biyopsi veya küretaj materyalinin patoloji değerlendirmesi de olmazsa olmazlardandır (11).

Cerrahi öncesi ek değerlendirmelerin kararı klinik duruma göre verilebilir. İlerlemiş hastalıkta BT (Bilgisayarlı Tomografi) ve PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) -BT metastatik LN belirlenmesinde faydalıdır. Evre I olarak düşünülen hastalıkta LN diseksiyonu endikasyonunu belirlemek için risk sınıflandırması yapılmasında öncelikli seçilecek tetkik MR görüntülemidir (8,11).

Önerilen standart cerrahi yaklaşım olan ekstrasfasyal total histerektomi ve bilateral salpingo ooferektomi; açık, laparoskopik ve vajinal yolla yapılabilir (11). Laparoskopi ve laparotominin karşılaştırıldığı çalışmalarda; laparoskopinin laparotomiye göre cerrahi sonrası komplikasyonlarının ve hastanede kalım süresinin daha az olduğu, nüks oranlarının hafif fazla olmakla birlikte 5 yıllık sağ kalım oranlarının benzer olduğu bulunmuştur (55,60). Günümüzde düşük ve orta riskli tümörlerin cerrahisinde laparoskopi önerilirken; yüksek riskli tümörlerin cerrahisinde de vakanın özelliklerine göre laparoskopi düşünülebilir (11).

Overlerin alınmasındaki amaç, over kanserinin önlenmesi ve over metastazının dışlanmasıdır; ancak premenopozal kadınlarda seçilmiş vakalarda over koruyucu cerrahi yapılabilir. Genç kadınlarda sıklıkla düşük dereceli ve evrede tümörler görüldüğünden cerrahi menopozun kısa ve uzun

dönem sonuçlarından kaçınmak faydalı olabilir. Güncel tedavi rehberleri; 45 yaşından küçük kadınlarda, grade 1 endometrioid karsinom ve yüzeysel (<%50) miyometriyal invazyon olduğunda; overde ve uterus dışında hastalık görülüyorsa over koruyucu cerrahinin uygulanabileceğini belirtmektedir (11).

Lenfadenektomi kapsayıcı bir cerrahi evrelemenin önemli bir parçasıdır ancak erken evre tümörlerde rolü tartışmalıdır (7). Yapılan iki adet randomize kontrollü çalışmada; erken evre endometriyal kanserde, lenfadenektominin tedavi açısından faydalı etkisi gösterilememiştir (12,61). Ek olarak, lenfadenektomiye bağlı cerrahi sonrası erken ve geç dönemde komplikasyonlar artmaktadır (12). Bu nedenle, LN yayılım riski düşük olan; düşük risk grubundaki (Evre IA, grade 1-2) hastalarda lenfadenektomi yapılması önerilmemektedir (11).

Lenfadenektomi uygulandığında, renal ven düzeyine kadar pelvik ve paraaortik nodların sistematik alınması önerilmektedir. Sentinel LN diseksiyonu, endometriyal kanser açısından halen deneysel bir cerrahi yöntemi olarak kabul edilmekle birlikte, LN metastazlarını yüksek duyarlılıkla saptayabildiği gösterilmiştir (11,62).

Evre II kanserlerde tercih edilen yöntem olan radikal histerektomi, ek yararının görülmemesi ve daha fazla yan etkiyle ilişkilendirilmemesi nedeniyle artık önerilmemektedir (11,57). Ancak, negatif cerrahi sınırların elde edilmesi için gerekliyse radikal histerektomi seçeneği düşünülebilir. Klinik ve cerrahi sırasında evre II olarak görülen kanserlerde lenfadenektomi önerilir (11). Evre III ve IV tümörlerde ise radikal sitoredüktif cerrahinin ön planda olduğu; kemoterapi ve radyasyon terapisinin kullanıldığı multimodal yaklaşımın gerekli olduğu düşünülmektedir (11,63). Sitoredüktif cerrahide istenen gözle görülür belirgin rezidü tümör kalmamasıdır; ancak tümör uzanımı veya genel tıbbi durum nedeniyle her hastada yeterli uygulama yapılamayabilir (11).

2.4.7.2. Adjuvan Tedaviler

Güncel yaklaşımda, adjuvan radyoterapi kararı risk faktörlerinin varlığına göre verilmektedir. Düşük risk olarak sınıflandırılan kanserlerde adjuvan

radoterapi verilmesi önerilmemektedir (11). Bunun nedeni, yapılan randomize çalışmalarda bu gruptaki hastalarda ek tedavilerin faydasının görülmemesidir (64–66). Yüksek ve orta riskli olarak sınıflandırılan kanserlerde ise, randomize çalışmalarda, radyoterapi ile nüks oranlarının daha az olduğu bulunmuştur. Vajinal brakiterapi ve eksternal ışın radyoterapisi karşılaştırıldığında ise; vajinal brakiterapiyle daha düşük yan etki ve daha yüksek yaşam kalitesi görülürken, benzer nüks oranları olduğu saptanmıştır (67). Ancak, LN pozitifliği arttıkça eksternal ışın radyoterapisinden alınacak fayda da artmaktadır (11).

Endometriyal kanser cerrahisi geçiren hastalarda, tek başına radyoterapi ve tek başına kemoterapinin sağ kalım üzerine etkisi benzer bulunmuştur (68). Kemoterapi ve radyoterapinin kombine kullanımı konusunda yapılan çalışmalarda ise, bu uygulamanın özellikle Evre III kanserlerde sağ kalım üzerine belirgin faydalı etkisi olduğu görülmüştür (69). İlerlemiş ve nüks etmiş kanserlerde neoadjuvan kemoterapi önerilen tedaviyken, lokal kontrol için radyoterapi de verilebilir (7).

Progesteron tedavisine cevap oldukça değişkendir. Hormon reseptörleri pozitif olan grade 1-2 endometrioid kanserlerde fayda görüldüğünden, bu tür kanserlerde ilk sıra sistemik tedavi olarak hormon terapisi önerilmektedir (11).

Doğurgan yıllarda endometriyal kanser tanısı nadirdir, ancak bu yaşlarda kanser saptandığında; uygulanacak standart tedavi, çocuk sahibi olma potansiyelinin önüne geçecektir (7). Bu durum göz önüne alınarak, genç yaştaki bazı hastalarda, cerrahi olmaksızın progesteron içeren fertilitte koruyucu tedaviler planlanabilir. Bu tedaviler için seçilecek hastaların yalnız grade 1 histolojide olması ve belirgin miyometriyal invazyon, adneks ve pelvik nod yayılımı görülmemesi gerekmektedir. Miyometriyal invazyon, adneks ve pelvik nod yayılımının değerlendirilmesinde önerilen tetkik MR görüntülemesidir. Tedavi planlanırken; bunun standart dışı bir tedavi olduğu konusunda hastaya bilgi verilmeli, takip gerekliliği konusunda hasta uyarılmalı ve gebelik sonrası cerrahi tedavi tekrar önerilmelidir (11).

2.4.8. Görüntüleme

Rutin uygulamada, görüntüleme teknikleri endometriyal kanser tanısında, evrelemesinde, tedavi seçim süreçlerinde ve tedavi sonrasında takiplerde kullanılmaktadır.

Görece olarak ucuz ve kolay ulaşılabilir olan ultrasonografi, jinekolojik hastalıkların idaresinde önemli yer tutar. Transvajinal ultrason (US) kullanılarak uterus boşluğu, endometriyum ve adneksler ince detaylarına kadar incelenebilir (59). Uterus ultrason görüntülemesi (USG) sistematik olarak yapılmalıdır. Transvajinal USG probu kullanılarak sagittal planda servikal stroma invazyonu açısından serviks incelenmelidir. Parametriyum incelenmesini takiben; tüm uterus gövdesi önce sagittal planda iki horn arası, sonra aksiyel planda serviks ile fundus arası taranır ve tümör boyutları ölçülür (70). Postmenopozal kadınlarda normal endometriyum düzgün, genellikle 1 mm'den ince görülürken; miyometriyum ile arasında hipoekoik ince bir hat izlenir. Postmenopozal dönemde endometriyumda ölçülen kalınlık arttıkça, artmış endometriyal kanser riski mevcuttur. 4-5 mm'lik eşik değerinin yüksek duyarlılık ile endometriyal kanseri saptayabildiği gösterilmiştir (8,38). Transabdominal USG ile ise uterus dışı yayılım açısından faydalı bilgiler edinilebilir (8).

Yumuşak doku çözünürlüğünün MR görüntülemeye kıyasla düşük olmasından dolayı, uterus içerisindeki lezyonlarda BT'nin yararı azdır. Ancak, uzaysal⁵ multiplanar çözünürlüğü daha yüksek olduğundan, BT ile büyümüş lenf nodları ve büyük yumuşak doku kitleleri açısından pelvik ve abdominal boşluklar daha iyi taranabilir ve akciğerdeki uzak metastazlar daha net saptanabilir. Kısa aks çapı 10 mm'den uzun ölçülen lenf nodları metastaz açısından şüpheli kabul edilir. BT ile lenf nodu metastazı olan hastaların %40 üstünde duyarlılıkla saptandığı gösterilmiştir (8).

PET-BT de genellikle metastatik lenf nodlarının araştırılmasında kullanılmaktadır. Yüksek özgüllüğü ve metastatik birikimin büyüklüğüyle artan,

⁵ İng. *spatial*

orta derecede duyarlılığı vardır. Metastatik LN kısa aks çapı 10 mm ve üstü olduğunda duyarlılığı %100'e varmaktadır (71). İlerlemiş evrelerde over, omentum ve uzak metastatik yayılımın saptanmasında faydalı olabilir. Genel olarak, MR veya BT ile büyümüş nodlar saptandığında, cerrahide tüm pozitif nodların alınmasının faydalı olacağı düşünülüyorsa, PET-BT cerrahiye yönlendirmede yarar sağlayabilir (8).

MR görüntülemenin endometriyal kanser vakalarında kullanım alanlarından ayrıca bahsedilmiştir (bkz. 2.5.2. Endometriyal Kanserde Manyetik Rezonans Görüntüleme).

2.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans görüntüleme, temel olarak, dokudaki protonların elektrik yükü ve spin⁶ hareketi dolayısıyla oluşan manyetik özelliklerini; manyetik alan içerisinde radyofrekans pulslarıyla uyararak görüntülerin elde edildiği bir modalitedir (72). BT gibi kesit görüntüleme yöntemi olmasına rağmen, X ışını içermemesi önemli bir avantaj sağlamaktadır. Veri kaynağı, insan vücudundaki su ve yağ molekülleri içerisindeki hidrojen çekirdeğidir (73). Hâlen doku kontrast çözünürlüğü en yüksek tıbbi görüntüleme tekniğidir (72).

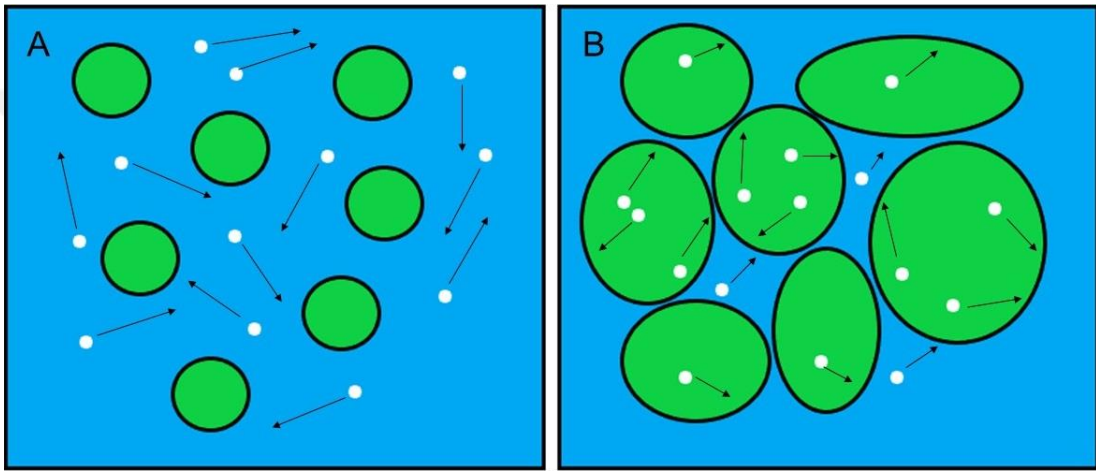
2.5.1. Alt Abdomen Çekim Protokolleri

Pelvis ve abdomenin anatomik incelemesi için ilk sırada seçilecek görüntüleme tekniği MR görüntülemedir. İnce kesit (3 mm) yüksek çözünürlüklü multiplanar T2 ağırlıklı (T2A) görüntülerin yanına; difüzyon ağırlıklı (DAG) ve dinamik (30, 60, 120. saniyeler ve 4. dakika) kontrastlı görüntülerin eklenmesi, hasta değerlendirmesindeki isabetliliği arttırmaktadır (8). Rutin uygulamada görüntüler; uterusun uzaysal konumuna göre ayarlanmış aksiyel ve sagittal planda yağ baskılı ve yağ baskısız Fast Spin Eko (FSE), aksiyel T1 ağırlıklı (T1A) Spin Eko (SE), sagittal ve aksiyel planda alınmış yağ baskılı dinamik kontrastlı T1A görüntüleri içermektedir (74).

⁶ Proton gibi temel parçacıkların parçacık ekseninde dönmesi (99)

Bunlara ek, güncel kılavuzlarda endometriyal kanser evrelemesinde aksiyel ve/veya sagittal DAG kullanımı da önerilmektedir (22).

DAG, görüntüdeki kontrastın, su moleküllerinin difüzyon hareketinin kısıtlanmasından elde edildiği fonksiyonel bir görüntüleme modalitesidir (Şekil 3) (75). Biyolojik dokularda, zar ve büyük moleküller dolayısıyla suyun serbest difüzyonunun kısıtlanmasıyla izlenen hareketi tanımlamak için “görünür difüzyon katsayısı” (ADC^7) kullanılır. ADC hesaplayabilmek için eş parametrelerle çekilmiş, farklı b değerinde⁸ iki ayrı DAG gerekir (76).



Şekil 3. Su moleküllerinin difüzyonu (A) Su moleküllerinin doğal ortamda serbest ve rastgele difüzyonu (B) Hücre membranları ile sınırlandırılmış ortamdaki kısıtlanmış difüzyon

DAG'nin jinekolojik malignitelerde klinik kullanımı son yıllarda giderek artmaktadır (75). Çalışmalarda; endometriyal kanserlerin normal endometriyum dokusuna göre belirgin derecede düşük ADC değerleri olduğu ve daha yüksek dereceli tümörlerde, iyi diferansiye tümörlere göre daha düşük ADC değerleri saptanma eğilimi olduğu gösterilmiştir (77).

Görüntüleme öncesi hasta hazırlığı görüntü kalitesini arttırmaktadır. T2A görüntülerde dolu mesanenin artefaktlara yol açmasından dolayı, bir miktar mesane doluluğu için hastaların çekimden bir saat önce idrara çıkması önerilmektedir. Bunun yanında, barsak peristaltizminin oluşturacağı

⁷ İng. *apparent diffusion coefficient*

⁸ DAG oluşturmak için kullanılan gradyent gücü ve süresini gösteren bir faktör

artefaktları engellemek için; hastalarda ya 4-6 saat açlık ya da hastalara antiperistaltik ajan uygulaması öneriler arasındadır (9).

2.5.2. Endometriyal Kanserde Manyetik Rezonans Görüntüleme

Güncel tedavi kılavuzları, hastalara risk sınıflandırmasındaki yerine göre kişiselleştirilmiş tedavi önererek; tedavi sonuçlarını iyileştirip verilen zararı azaltmayı amaçlamaktadır (bkz. 2.4.7.1. Cerrahi Tedavi). Bu risk sınıflandırmasında önemli sayılan; tümör derecesi, miyometriyal invazyon, lenfovasküler boşluk invazyonu, histolojik tip ve servikal stroma invazyonuna ilişkin verilerin uygulanacak tedavi öncesi bilinmesi, tedavi planını önemli ölçüde değiştirecektir (11,41). Bu tür verilerin elde edilebilmesi için MRG klinik pratikte kullanılan önemli bir araçtır (9,78).

Uterus anatomisi en iyi T2A sekansta görüntülenmektedir. Bu sekansta endometriyum hiperintens, miyometriyumun subendometriyal zonu hipointens, dış kısmı ara sinyalli olarak izlenir (74). T2A görüntülerde endometriyum kanseri normal endometriyuma göre daha düşük sinyal yoğunluğundadır. Tümör içindeki artmış hücre sayısı, nekroz ve hemorajilere bağlı olarak; normal endometriyuma kıyasla heterojen sinyalde alanlar görülür (8). Kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde tümör hafif homojen biçimde kontrastlanırken, miyometriyumdan daha az kontrast tutmasıyla ayrılır. Endometriyal kanser; DAG'de yüksek, ADC görüntülerde ise düşük sinyal yoğunluğunda izlenmektedir (79).

Miyometriyal invazyon derinliği, uygulanacak tedavi süreçlerini etkileyen önemli bir risk faktörüken; aynı zamanda tümör derecesi, LN metastazı varlığı ve genel hasta sağ kalımıyla ilişkisi bildirilen önemli bir prognostik belirteçtir (5,10). Derin miyometriyal invazyon varlığında ($\geq 50\%$), hastaların risk sınıflandırmasındaki yerinin düşük olmaktan çıkmasıyla; uygulanacak lenfadenektomi, over koruyucu cerrahi ve fertilitate koruyucu tedavi kararları etkilenmektedir (11). Miyometriyal invazyon değerlendirmesinde mevcut görüntüleme araçları arasında T2 ağırlıklı MRG, BT ve ultrasona göre üstündür (8,78).

T2A görüntülerde bütünlüğü korunmuş, düşük sinyal yoğunluklu bileşke zonu ve dinamik kontrastlı görüntülerde erken fazda düzenli ve devamlı bant halinde kontrastlanan subendometriyal hattın görülmesiyle; miyometriyal invazyon büyük ölçüde dışlanabilir. Miyometriyal invazyon derinliğinin MR aracılığıyla incelenmesinde yanlış sonuçlara varmaya yol açabilen bazı durumlar vardır. Detaylandırılacak olursa, T2A görüntülerde tümör değerlendirmesi; tümör miyometriyum ile izointens olduğunda veya sıklıkla menopoz sonrası görülen, uterus zonal anatomisinin sınırları belirsiz olduğunda yetersiz kalabilir. Böyle durumlarda dinamik kontrastlı MR ve DAG ile tümörün ayrımı daha kolay yapılabilir. Bunun dışında, büyük bir tümörün endometriyal boşluğu gerip, saran miyometriyuma bası yaptığı durumlarda, miyometriyal invazyonun derinliğini olduğundan fazla görme eğilimi olabilir. Böyle bir durumda, simetri ve düzgün tümör sınırları yüzeysel miyometriyal invazyon lehine değerlendirilmelidir. Bir diğer durum, uterus horn bölgesinde gövdenin diğer yerlerine göre daha ince miyometriyum olması; bu bölgede miyometriyal invazyon derinliği olduğundan fazla görme eğilimine yol açabilir. Yine, DAG ve dinamik kontrastlı görüntülerle beraber değerlendirme isabetliliği arttıracaktır. Bunlara ek olarak; leiomyom ve adenomyozis ilişkili endometriyal karsinomlarda tümör uzanımının net anlaşılabilmesi evrelemede hatalara yol açabilmektedir (21).

Günlük klinik pratikte T2A görüntüler, DAG ve dinamik kontrastlı görüntüler birlikte kullanılarak yüksek isabetle miyometriyal invazyon derinliği saptanabilmektedir. Dinamik kontrastlı görüntülerde; tümör ayrımı kolaylaşır ve kontrastlanmanın devamlı bir bant halinde olduğu subendometriyal hat görüntüsü, miyometriyal invazyonu büyük ölçüde dışlar (21,80). Bundan dolayı, klinik pratikte dinamik kontrastlı görüntüleme T2A görüntüleme ile kombinasyon halinde uzun süredir kullanılmaktadır. Ancak, renal disfonksiyonu olan hastalarda nefrojenik sistemik fibrozis riski ve kontrast ajanının kullanımına kontraendikasyonlar göz önüne alınarak; yakın zamanda DAG miyometriyal invazyon değerlendirmesinde kontrastlı görüntülemeye bir alternatif olarak araştırılmaya başlanmıştır (13). Miyometriyal invazyon değerlendirilmesinde, DAG ve dinamik kontrastlı görüntülemenin

karşılaştırıldığı dokuz çalışmanın (442 hasta) bir meta-analizinde; iki sekansın duyarlılıkları ve özgüllükleri benzer bulunmuştur (81). On beş çalışmanın (849 hasta) dahil edildiği daha yakın tarihli bir meta-analizde ise; T2A ile DAG kombinasyonunun dinamik kontrastlı görüntülemeye göre daha yüksek özgüllüğü olduğu saptanmıştır (82).

Servikal stroma invazyonu varlığı; endometriyal kanser evresini yükseltirken, lenf nodlarına yayılım riskini arttırmakta ve prognozu kötü etkilemektedir (7,83). Evrenin artmasıyla birlikte, yine yapılacak cerrahi girişimin ve uygulanacak adjuvan terapilerin kapsamı artmaktadır (11). Servikal stroma invazyonu saptanmasında MR görüntülemenin; endoservikal küretaj ve histereskopiye göre daha isabetli olduğu gösterilmiştir (84).

Servikal stroma invazyonu en iyi sagittal ve aksiyel oblik T2A görüntülerde seçilebilmektedir. Tümör, normal hipointens servikal stroma içerisinde ara-yüksek sinyalli odak olarak izlenir (21). Geç faz kontrastlı görüntülerde tümörün kontrastlanması serviksın olağan kontrastlanmasına göre daha azdır (74). DAG'de ise tümörde difüzyon kısıtlaması izlenir (21).

MRG ile servikal stroma invazyonu tanısını zorlaştıran bazı durumlar vardır. Örneğin, internal osa doğru uzanan endoservikal kanaldaki bir tümör her zaman servikal invazyon olduğu anlamına gelmez. Servikal invazyon diyebilmek için stromada tümörün bulunması gerekmektedir. Buna ek olarak, servikte bulunabilecek; DAG'de T2 parlama etkisine bağlı hiperintens izlenen Nabothi kistleri, tümörle karışabilir. Ancak ADC haritada difüzyon kısıtlamaması ile gerçek tümör odağıyla ayırım yapılabilir (21).

Evre III hastalık, lokal veya bölgesel yayılım ile uterus dışına çıkmış ancak hâlâ gerçek pelvis içerisindeydir. Evre IIIA tümör (seroza ve/veya adneks invazyonu) T2A görüntülerde hipointens görülen dış miyometriyum konturunda silinme veya düzensizlik şeklinde izlenir (79). Adnekslere direk yayılım veya over metastazları da evre IIIA olarak kabul edilir (21). Vakaların %5-8'inde senkron primer over tümörü de görülebileceği unutulmamalıdır (85). Evre IIIB hastalıkta tümör, parametriyum ve/veya vajinaya, direk invazyon veya

metastaz yoluyla yayılmış olup; vajen duvarında T2A görüntülerde düşük sinyal yoğunluğunun kaybı olarak izlenir (79).

Nodal yayılımla birlikte (evre IIIC) 5 yıllık sağ kalım %51 civarlarına düşerek hastalığın seyri belirgin biçimde kötüleşmektedir (86). Evre IIIC hastalık kendi içerisinde; pelvik LN tutulumunun olduğu evre IIIC1 ve paraaortik LN tutulumunun olduğu evre IIIC2 olarak ikiye ayrılır (7). LN metastazları genellikle; uterusun orta ve alt bölgelerindeki tümörlerde parametrium ve sonrasında paraservikal ve obturator lenf nodlarına, üst bölgelerindeki tümörlerde ise iliak ve paraaortik lenf nodlarına olur. İnguinal ve renal ven seviyesinin üzerindeki paraaortik nodlar, uterusun bölgesel drenaj yolunda olmadığından; yayılım olduğunda uzak metastaz kabul edilir (21,79). Yapılan çalışmalarda konvansiyonel MR görüntülerde, kısa aksı 1 cm'den büyük izlenen lenf nodlarının, metastaz saptama açısından yüksek özgüllüğü (%76-100) olduğu ancak duyarlılığının düşük olduğu (%33-89) bildirilmiştir (87). DAG ile nodların kolay saptanabilmesinden dolayı, bu sekansın metastatik LN saptamasında uygulanabilirliği araştırmalara konu olmaktadır (21).

Evre IV hastalık, mesane ve/veya barsak mukozasına direk invazyon (evre IVA) ve uzak metastaz (evre IVB) anlamına gelmektedir (7). Malign asit ve peritoneal metastatik nodüller, tip 2 kanserlerde ve yüksek dereceli tip 1 kanserlerde sıklıkla izlenir. Karaciğer, akciğer ve kemik metastazları hastalığın tanı aldığı dönemde nadir görülür (79).

2.5.2.1. Kantitatif Değerlendirme

MR görüntülemenin, endometriyal kanserin cerrahi öncesi evrelemesinde tercih edilecek en uygun görüntüleme aracı olduğu yaygın olarak kabul görmektedir (8,22). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ise, konvansiyonel MR görüntüleme yanında kullanılacak kantitatif yöntemlerin getirebileceği ek faydalar; rektum, serviks ve endometriyum kanseri dahil, pelvik bölge kanserlerinde araştırma konusu olmuştur (14–16,18,19,88–92).

Bu yöntemlerden bir tanesi olan MR volümetrinin, daha önce rektum ve serviks kanserlerinde tedavi cevabı, cerrahi planlama ve prognoz tayininde faydaları araştırılmıştır (88,89,91). Hacimler üzerine fikir edinmek için MR görüntülerinin kullanıldığı ve bunlar üzerinden hesaplamaların yapıldığı bu yöntemin; endometriyal kanserde miyometriyal invazyon derinliği, tümör derecesi ve LVSI tahmininde kullanım alanları yakın zamanda araştırmalara konu olmuştur (14–16,18).

Volümetrik tekniklerden bir tanesi olan tümör hacim oranı (TVR⁹) hesabıyla, miyometriyal invazyon derinliği tahmininde olumlu sonuçlar dikkati çekmektedir. Yapılan çalışmalarda saptanan farklı eşik değerlerine göre (%7-25 aralığında), değişken duyarlılık (%69-100 aralığında) ve özgüllük oranlarıyla (%46-100 aralığında) miyometriyal invazyon derinliğinin değerlendirilebildiği ve standart MR değerlendirmesinin yanında kullanıldığında ek faydalar görülebileceği bildirilmiştir (14–16). Volümetrik hesaplamalardan yola çıkarak, ölçümleri kolaylaştırmak adına uyarlanmış bir başka kantitatif yöntem olan; tek kesit üzerinden alan ölçümlerinin yapıldığı tümör alan oranıyla (TAR¹⁰) da, miyometriyal invazyon derinliğine dair isabetli olabilecek tahminlerin yapılabilirdiği gösterilmiştir (90). Volümetrik ve alan ölçüm-hesaplamalarıyla, tümör derecesi ve LVSI tahmini açısından ise çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır (14,16,90).

DAG üzerinden ölçülen ADC değerlerinin endometriyal kanserde tümör derecesiyle ilişkili olduğunu bulan çalışmalar vardır. Genel olarak düşük ADC değerleri, daha yüksek grade ile ilişkili saptanmıştır (14,18). Buna ek olarak ADC ölçümleriyle orta ve yüksek risk grubunda bulunan hastaların, düşük grupta bulunanlardan ayrılabilirdiği de gösterilmiştir (19). Yapılan çalışmalarda kısa aks çapı ≥ 10 mm lenf nodları metastatik olarak kabul edildiğinde MR görüntülemenin patolojik LN saptama duyarlılığı %24-73 aralığında bulunmuştur. Konvansiyonel MR görüntüleme ile beraber DAG'de ADC değerlerinin ölçülmesiyle metastatik LN saptamada kısa aks çapı 5

⁹ İng. *tumor volume ratio*

¹⁰ İng. *tumor area ratio*

mm.'ye kadar dűűrűlműű ve űzgűllűk deęiűmeden duyarlılıęın arttırılabildięi bildirilmiűtir (92). Ancak, ADC deęerlerindeki akıűmalardan dolayı, lenf nodlarında metastatik olanların olmayanlardan ayrımı net olarak yapılamamaktadır (21).



3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda Ocak 2014-Ağustos 2019 tarihleri arasında, Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalında, endometriyal kanser ön tanısıyla cerrahi öncesi tanı ve evreleme amacıyla dinamik kontrastlı alt batin MRG tetkiki olan ve cerrahi sonrası tanısı doğrulanmış ardışık hastaların görüntüleri retrospektif olarak incelenmiştir. Araştırma öncesi Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan onay alınmıştır (27.11.2019 tarih ve 264 sayılı karar).

3. 1. Hasta Seçimi

Çalışmamızda hastanemiz dijital bilgi yönetim sistemi arşivi kayıtları retrospektif olarak taranarak, belirtilen tarihler arası; histopatolojik olarak doğrulanmış endometriyum kanseri tanısı olup, cerrahi öncesi alt batin MRG tetkiki yapılan 49 hasta belirlenmiştir. Çekilen MRG tetkiki sonrasında en geç bir ay içerisinde kanser cerrahisi yapılmayan 2 hasta, artefakt nedeniyle MR görüntülemesi değerlendirme açısından uygun olmayan 4 hasta ve görüntülemede tümörün ayırt edilmediği 1 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Bu hastaların çıkarılmasıyla birlikte toplam 42 olgu çalışma grubuna dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan çıkarılma kriterleri Tablo 4'te verilmiştir. 1 hastada tümör DAG'de izlenmediği için bu hasta DA değerlendirme içeren kantitatif ölçümlere dahil edilmemiştir.

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan çıkarılma kriterleri

| Dahil edilme kriterleri | Çıkarılma kriterleri |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Histopatolojik endometriyum kanseri tanısı almış olmak | MRG tetkiki sonrası en geç bir ay içinde kanser cerrahisi geçirmeme |
| Cerrahi öncesi tanı ve evreleme amacıyla MRG tetkikinin olması | MR görüntülemede izlenemeyen (küçük vb.) tümörün bulunması |
| | Görüntü kalitesi değerlendirme için optimal olmayan hastalar |
| | MR artefaktlarına yol açan kalça protezi vb. olan hastalar |

3. 2. Çekim Parametreleri

MRG çekimleri 1,5 Tesla cihaz (MAGNETOM Avanto 1.5 T Siemens Medical Solutions, Erlangen, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi. Hastaların alt batin MRG tetkikleri sedasyon gerekmeksizin, supin pozisyonda ve pelvik bölge üzerine 16 kanallı vücut koili yerleştirilerek yapıldı. Barsak motilitesini azaltmak için 20 mg hiyosin-N-bütıl bromid (Buscopan®, Boehringer Ingelheim, Almanya) intravenöz yoldan uygulandı. Kliniğimizde yapılan dinamik alt batin MRG incelemesi; 3 planda (aksiyel oblik [uterus gövdesinin uzun aksına dik], koronal ve sagittal) yağ baskısız turbo spin eko (TSE) T2A, aksiyel oblik yağ baskılı TSE T2A, tek plan (aksiyel oblik) dixon görüntüleme, iki plan (aksiyel oblik ve sagittal [bir grup hastada yalnız aksiyel oblik]) difüzyon ağırlıklı görüntüleme, aynı üç planda T1 VIBE¹¹ görüntüleri ve gadoterik asit (Dotarem®, Guerbet, Paris, Fransa; 0,2 mL/kg) intravenöz kontrast enjeksiyonu sonrası 30, 60, 120, 180 ve 300. saniyelerde alınan üç planda dinamik kontrastlı görüntülemeleri içermektedir. Kullanılan tüm sekansların çekim parametreleri Tablo 5, Tablo 6, Tablo 7 ve Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 5. Üç plan yağ baskısız T2A çekim parametreleri

| Planlar | Aksiyel Oblik | Sagittal | Koronal |
|----------------------------|---------------|---------------|---------------|
| TR (ms) | 3820 | 2590 | 3190 |
| TE (ms) | 100 | 100 | 100 |
| Avarage (Next) | 3 | 4 | 3 |
| Voksel boyutu (mm) | 0,4 x 0,4 x 4 | 0,4 x 0,4 x 4 | 0,4 x 0,4 x 4 |
| Kesit kalınlığı (mm) | 4 | 4 | 4 |
| Matriks | 320 x 195 | 320 x 195 | 320 x 195 |
| Faz yönü | A >> P | A >> P | R >> L |
| Turbo faktör | 17 | 23 | 23 |
| Sinyal gürültü oranı (SNR) | 1 | 1 | 1 |
| FOV (mm) | 240 | 260 | 240 |
| Bant aralığı (Bandwidth) | 200 | 200 | 200 |
| Flip Angle (deg) | 160 | 160 | 160 |

¹¹ İng. volumetric-interpolated breath-hold examination

Tablo 6. Aksiyel oblik yağ baskılı T2A çekim parametreleri

| | |
|----------------------------|---------------|
| TR (ms) | 3850 |
| TE (ms) | 100 |
| Avarage (Next) | 3 |
| Voksel boyutu (mm) | 0,4 x 0,4 x 4 |
| Kesit kalınlığı (mm) | 4 |
| Matriks | 320 x 195 |
| Faz yönü | A >> P |
| Turbo faktör | 23 |
| Sinyal gürültü oranı (SNR) | 1 |
| FOV (mm) | 240 |
| Bant aralığı (Bandwidth) | 200 |
| Flip Angle (deg) | 160 |

Tablo 7. DAG çekim parametreleri ve Dixon çekim parametreleri

| Sekans | DAG | Sekans | Dixon |
|-------------------------------------|-----------|---------------------------|---------------|
| TR (ms) | 5200 | TR (ms) | 7,11 |
| TE (ms) | 72 | TE (ms) | 2,39 |
| Avarage (Next) (b1, b2) | 3, 6 | Avarage (Next) | 1 |
| Voksel boyutu (mm) | 1 x 1 x 6 | Voksel boyutu (mm) | 0,5 x 0,5 x 3 |
| Kesit kalınlığı (mm) | 6 | Kesit kalınlığı (mm) | 3 |
| Matriks | 192 x128 | Matriks | 320 x 240 |
| Faz yönü | A >> P | Bant aralığı (Bandwidth) | 490 |
| b1, b2 değeri (sn/mm ²) | 50, 800 | Paralel görüntüleme (PAT) | Off |
| FOV (mm) | 240 | FOV (mm) | 300 |

Tablo 8. Üç plan T1 VIBE ve dinamik kontrastlı çekim parametreleri

| Planlar | Aksiyel Oblik | Sagittal | Koronal |
|----------------------------|---------------|---------------|---------------|
| TR (ms) | 5,81 | 5,42 | 5,03 |
| TE (ms) | 2,54 | 2,56 | 2,33 |
| Avarage (Next) | 1 | 1 | 1 |
| Voksel boyutu (mm) | 0,9 x 0,9 x 3 | 0,4 x 0,4 x 3 | 0,6 x 0,6 x 3 |
| Kesit kalınlığı (mm) | 3 | 3 | 3 |
| Matriks | 320 x 240 | 320 x 240 | 320 x 240 |
| Faz yönü | A >> P | A >> P | R >> L |
| Sinyal gürültü oranı (SNR) | 1 | 1 | 1 |
| FOV (mm) | 290 | 270 | 390 |
| Bant aralığı (Bandwidth) | 340 | 350 | 350 |
| Flip Angle (deg) | 10 | 10 | 10 |

3. 3. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Elde edilen görüntüler, Apple® 5120 x 2880 matrix, 27 inç monitörde (Retina 5K / 2014 sonu), Osirix MD v.10 (Pixmeo SARL, Swiss) yazılımı kullanılarak değerlendirildi.

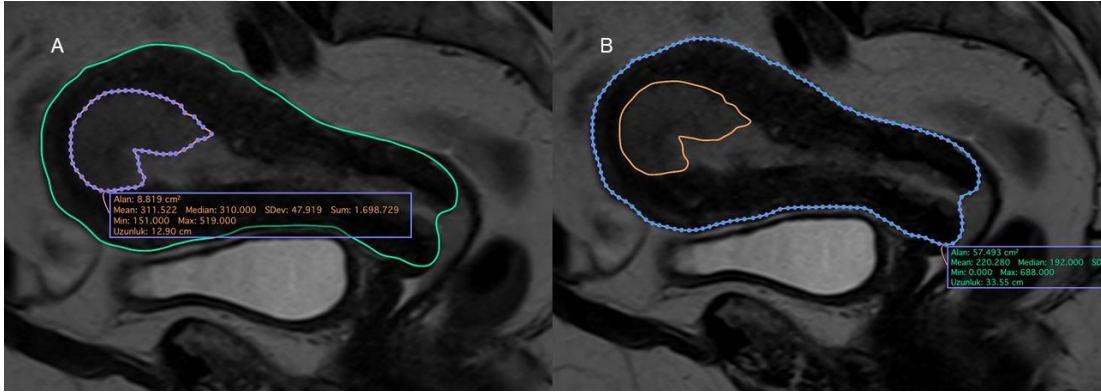
Pelvik MRG konusunda 4 ve 5 yıl tecrübesi olan iki ayrı radyolog birbirinden bağımsız olarak; patolojik değerlendirme, cerrahi evre ve hastanın kimliğinden habersiz biçimde değerlendirme yaptı. Okuyucular değerlendirme yaparken, dinamik kontrastlı görüntüler ile T2A-DAG kombinasyonu üzerinden yapılan değerlendirmeleri farklı zamanlarda (iki hafta arayla), diğer değerlendirme sonucundan habersiz biçimde gerçekleştirdi. Kantitatif değerlendirmeler yapılırken sadece T2A-DAG kombinasyonu kullanıldı. Tekrarlanılabilirliğin belirlenebilmesi açısından, birinci okuyucu tarafından ilk ölçümlerden bir ay sonra miyometriyal invazyon değerlendirmesi ve kantitatif ölçümler yineleni.

İlk değerlendirmede okuyucular, dinamik kontrastlı görüntülerden yararlanmadan; yalnızca T2A ve DAG kombinasyonu görüntüleri üzerinden miyometriyal invazyon derinliği, servikal stroma invazyonu, serozal-adneksal uzanım, vajen-parametrium invazyonu, pelvik metastatik LN ve mesane-

rektum invazyonu yönünden değerlendirme yaptı. Aynı bakıda, kantitatif değerlendirmelerde kullanılacak tümör ve uterus hacim ve alanları (hesaplamalara uterus serviksi de dahil edilmiştir) yanında, tümörün ortalama ADC değeri; okuyucu tarafından normal ve metastatik olarak değerlendirilen birer adet lenf nodunun ADC değeri ölçülmüştür.

T2A görüntülerde tümör, normal endometriyuma göre daha düşük sinyal yoğunluğunda görülen alanlar; DAG'de ise difüzyon kısıtlanmasının izlendiği alanlar olarak kabul edilmiştir.

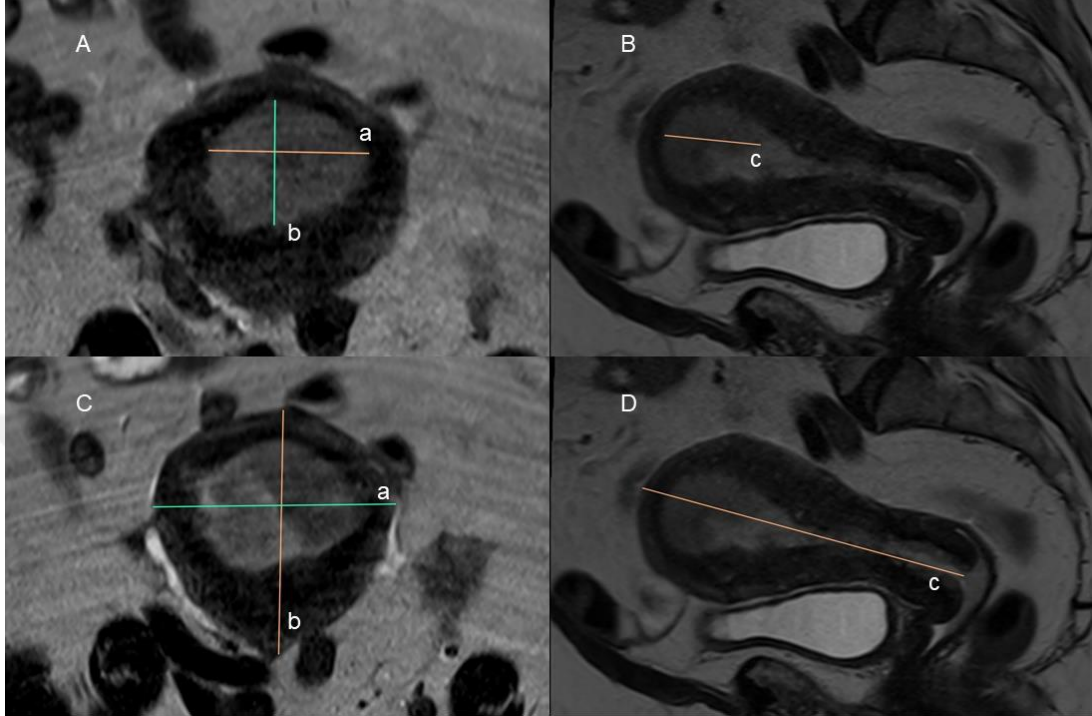
Tümör alan oranını hesaplayabilmek için, T2A görüntülerde tümör alanının en büyük olduğu kesitte; tümörün dış kenarları manuel olarak çizildikten sonra bilgisayar yazılımı aracılığıyla otomatik tümör alanı hesaplandı. Aynı kesit üzerinde uterus dış kenarı manuel olarak çizilerek uterus alanı da otomatik hesaplandı (Şekil 4). TAR değeri ise $\frac{\text{Tümör alanı}}{\text{Uterus alanı}} \times \%100$ formülü kullanılarak elde edildi.



Şekil 4. Tümör ve uterus alan ölçümü. (A) Sagittal T2A görüntüde dış kenarları çizilerek elde edilen tümör alanı (8,819 cm²) (B) Sagittal T2A görüntüde dış kenarları çizilerek elde edilen uterus alanı (57,493 cm²)

TVR hesaplaması yapılırken, farklı hacim hesaplama yöntemlerinin etkinliğini kıyaslamak amacıyla, iki farklı yöntem kullanıldı. Belirgin olarak daha az vakit alan 3D (3 boyut) metrik yönteminde; aksiyel T2A görüntülerde tümör alanının en büyük olduğu kesit belirlendi. Sagittal T2A görüntülerde belirlenen kesite karşılık gelen kesit saptandı. Bu iki görüntü üzerinden tümörün en uzun transvers (a), antero-posterior (b) ve kranio-kaudal (c) boyutları ölçülerek, $a \times b \times c \times 0,5$ formülüyle yaklaşık tümör hacmi hesaplandı (küresel şekil olduğu varsayılmıştır). Benzer şekilde uterus alanının en büyük olduğu aksiyel T2A ve

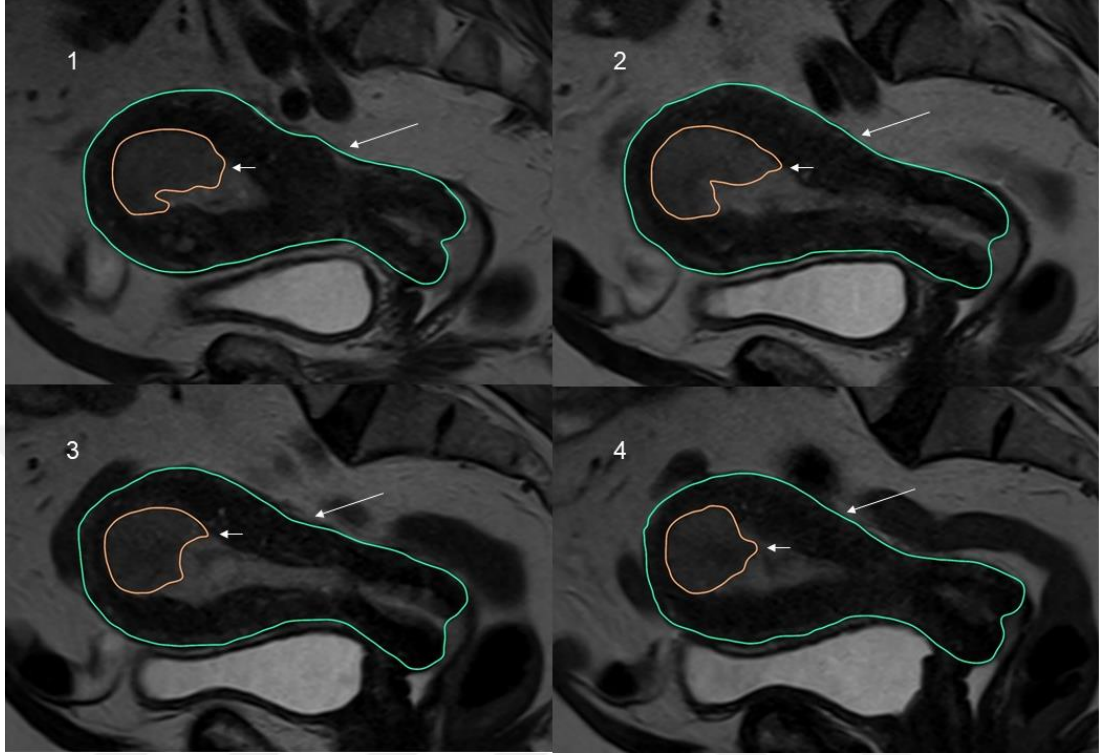
buna karşılık gelen sagittal T2A görüntü belirlenerek aynı formülle yaklaşık uterus hacmi hesaplandı (Şekil 5).



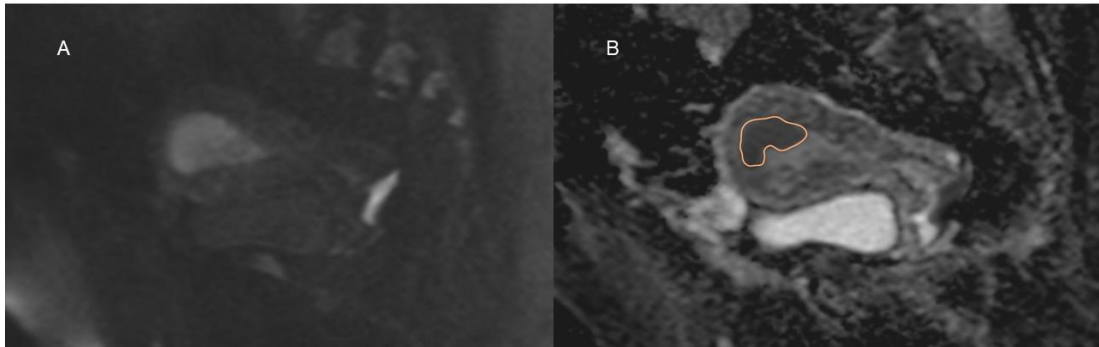
Şekil 5. Hacim hesaplama amacıyla tümör ve uterus boyutlarının çizilmesi (A, B) Aksiyel oblik ve sagittal T2A görüntülerde tümör boyutlarının ölçümü, (C, D) Aksiyel oblik ve sagittal T2A görüntülerde uterus boyutlarının ölçümü (a, transvers; b, antero-posterior; c, kraniokaudal boyutlar)

İkinci yöntemde ise, sagittal T2A görüntülerde tümörün izlendiği tüm kesitlerde, dış kenarları elle çizildikten sonra; yarı otomatik üç boyutlu segmentasyon özelliği bulunan bilgisayar yazılımı aracılığıyla tümörün hacmi hesaplandı. Aynı sekans ve planda, uterus konturları dışına çıkan fibroid oluşumlar dahil edilmeden, benzer şekilde uterusun tüm kesitlerdeki dış kenarları elle çizilerek hacmi hesaplandı (Şekil 6). Ayrıca T2A görüntülerde izlenen peritümöral ödemin yanıltıcı olabileceği ve bu nedenle ADC haritasıyla hesaplanan tümör hacminin, gerçek tümör hacmine daha yakın olabileceği varsayımından yola çıkarak; segmentasyon yöntemiyle tümörün hacmi DAG sekansındaki ADC haritası kullanılarak da hesaplanmıştır (Şekil 7).

Hacim hesaplamaları yapıldıktan sonra TVR, *Tümör hacmi / Uterus hacmi x %100* formülü kullanılarak hesaplandı.



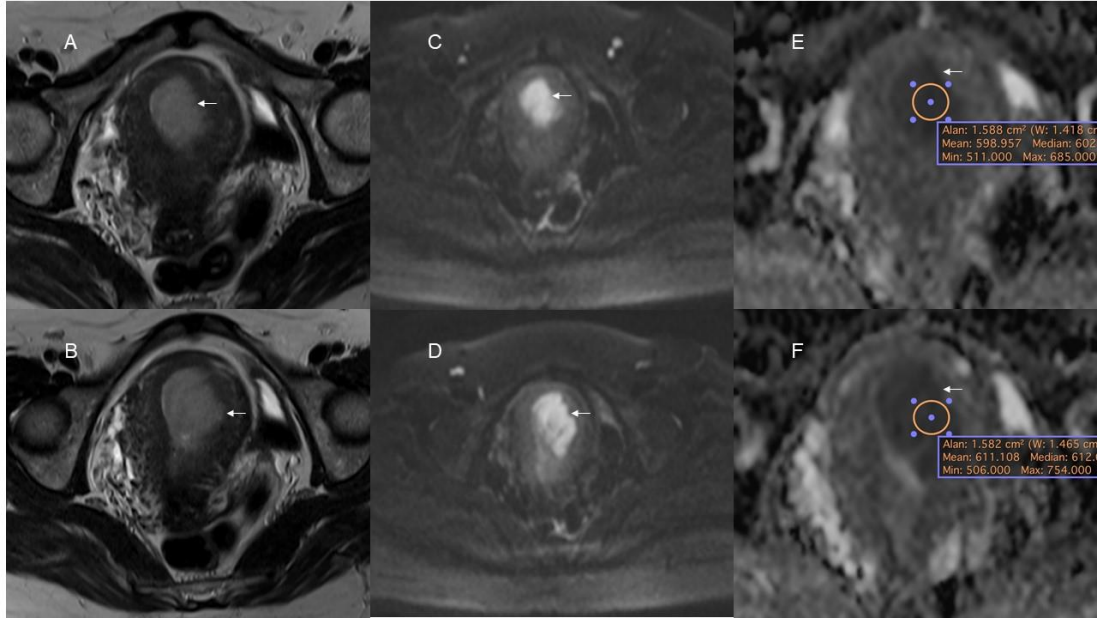
Şekil 6. Hacim hesaplama amacıyla tümör ve uterus dış kenarlarının çizilmesi. Sagittal T2A görüntüde tümör veya uterusu içeren tüm ardışık kesitlerde çizim yapılmıştır. Kısa oklar tümör çizimlerini, uzun oklar uterus çizimlerini göstermektedir.



Şekil 7. DAG ADC haritası ile tümör hacminin hesaplanması. (A) DAG (B) ADC haritası. Tümörün izlendiği tüm ardışık kesitlerde tümör dış kenarları çizilmiştir.

Tümör ortalama ADC değerinin ölçümü için, T2A görüntüler referans alınarak; mümkünse farklı kesitlerde, üç farklı yerden, kistik ve hemorajik bölgelerden kaçınarak tümörün solid alanlarından, ADC haritasında görsel olarak en hipointens olduğu düşünülen ve tümörün olabildiğince en büyük

alanı dahil edilerek benzer büyüklükte elle üç farklı ROI¹² çizildi. Sonrasında bilgisayar yazılımı tarafından otomatik olarak hesaplanan üç farklı ortalama ADC değeri kaydedildi ve son olarak bu üç değerın ortalaması alınarak nihai değer hesaplandı. Buna ek olarak, T2A ve DAG'de okuyucular tarafından, her hasta için normal ve eğer mevcutsa metastatik olarak değerlendirilen birer adet lenf nodunun ADC haritasında; olabildiğince büyük LN alanını kapsayan birer ROI çizilerek ortalama ADC değerleri bilgisayar yazılımı aracılığıyla saptandı.



Şekil 8. İki farklı kesitte ortalama tümör ADC ölçümü. (A, B) Aksiyel oblik T2A görüntülerde tümör (C, D) DAG'de difüzyon kısıtlaması gösteren tümör (E, F) ADC harita üzerinde tümörün ortalama ADC ölçümü. Tümör kısa okla gösterilmiştir.

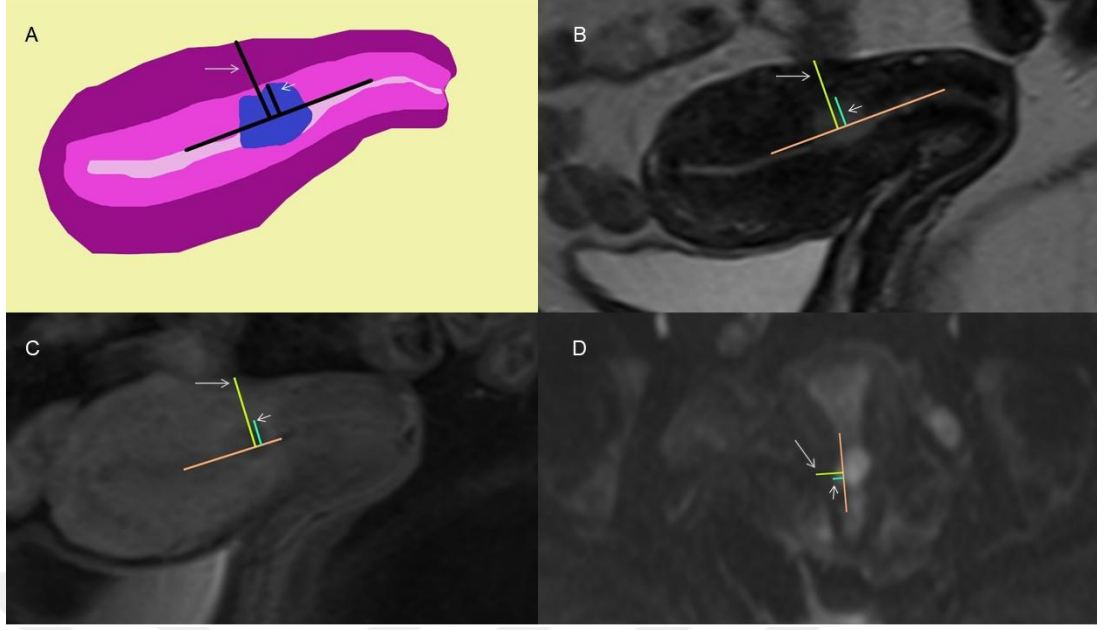
İlk incelemeden yaklaşık iki hafta sonra yapılan ikinci değerlendirmede, okuyucular birbirinden bağımsız biçimde, DA görüntülerden yararlanmadan; T1A, T2A ve dinamik kontrastlı görüntüler üzerinden miyometriyal invazyon derinliği, servikal stroma invazyonu, serozal-adneksal uzanım, vajen-parametrium invazyonu, pelvik metastatik LN, paraaortik metastatik LN ve mesane-rektum invazyonu yönünden değerlendirme yaptı. Dinamik kontrastlı incelemelerde tümör, miyometriyuma göre daha az kontrast tutan alanlar olarak değerlendirildi.

¹² İng. *region of interest*

Tekrarlanılabilirliğin değerlendirilmesi için, ilk incelemeden bir ay sonra birinci okuyucu tarafından T2A ve DAG kombinasyonu kullanılarak; miyometriyal invazyon derinliği, TAR ve iki farklı ölçüm yöntemiyle TVR değerlendirmeleri yinelendi.

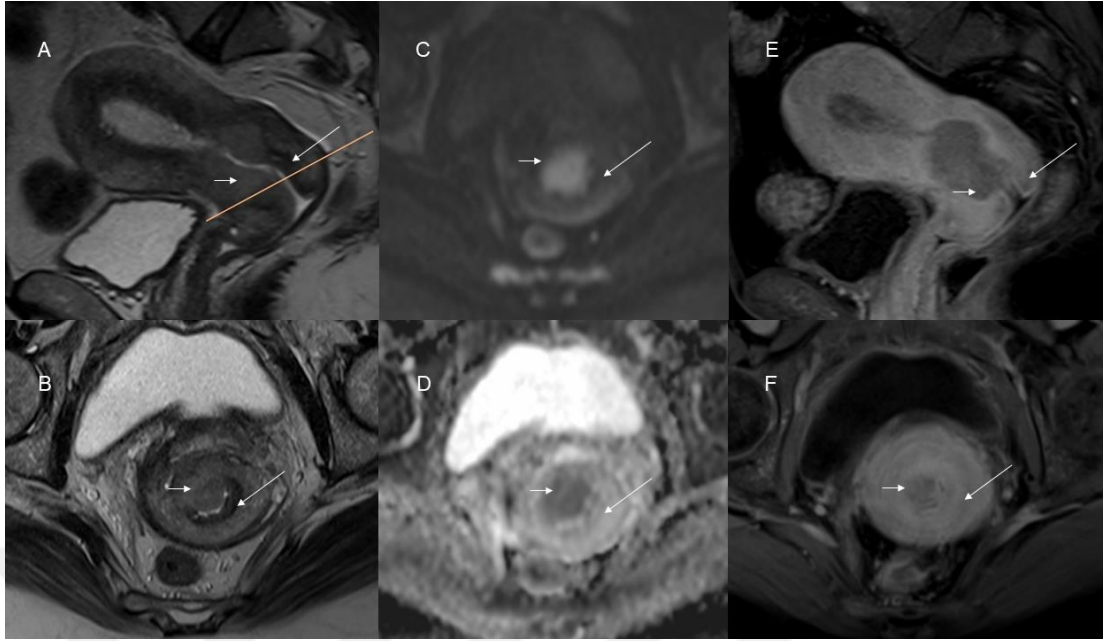
Son olarak, ilk incelemeden yaklaşık iki ay sonra; miyometriyal invazyon derinliği, servikal stroma invazyonu, serozal-adneksal uzanım, vajen-parametrium invazyonu, pelvik metastatik LN, mesane-rektum invazyonu ve paraaortik metastatik LN açısından iki okuyucu tarafından ilk yapılan değerlendirmeler karşılaştırıldı ve aradaki farklılıklar belirlendi. Ortak verilen kararlarla uyumsuzluklar giderildi.

Miyometriyal invazyon T2A sekanslarda hipointens olarak izlenen bileşke zonunda ara sinyalli tümör dokusunun izlenmesi ile belirlendi. Dinamik kontrastlı görüntülerde ise; özellikle erken fazda daha belirgin kontrastlanan subendometriyal hattın devamlılığının bozulması, miyometriyal invazyon lehine değerlendirilmiştir. Miyometriyumun yarısından azı tümör tarafından invaze edildiğinde yüzeysel (evre IA), yarısı veya daha fazlasında tümör invazyonu olduğunda (evre IB) derin miyometriyal invazyon olarak kabul edilmektedir. Miyometriyal invazyon derinliğinin değerlendirilme biçimi Şekil 9'da verilmiştir.

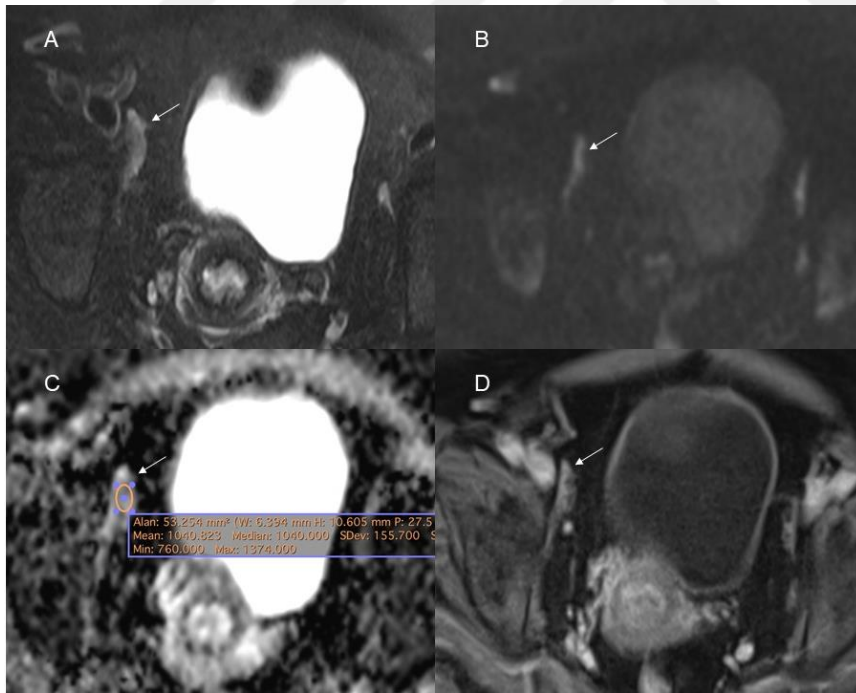


Şekil 9. Miyometriyal invazyon derinliğinin değerlendirilmesi. (A) Şematik çizim, (B) Sagittal T2A görüntü, (C) Sagittal dinamik kontrastlı görüntü. (D) Aksiyel oblik DAG. Sagittal planlarda, miyometriyumun iç tabakasının (bileşke zonu) iç kenarı boyunca endometriyal kaviteye paralel bir çizgi çizilmiştir. Devamında bu çizgiye dik iki tane daha çizgi çizilmiştir. Birinci çizgi (kısa ok) tümörün miyometriyum içerisine olan en derin uzanımı, ikincisi ise (uzun ok) aynı düzeydeki miyometriyum kalınlığıdır.

Servikal stroma invazyonu aksiyel oblik ve sagittal T2A görüntülerdeki normal hipointens sinyalin, ara sinyalli tümör ile değiştiği alanlar olarak değerlendirilmiştir. Dinamik kontrastlı geç faz görüntülerde; servikal stroma invazyonu, olağan kontrastlanan normal servikal stromaya göre daha az kontrast tutan alanlar olarak yorumlanmıştır (Şekil 10).



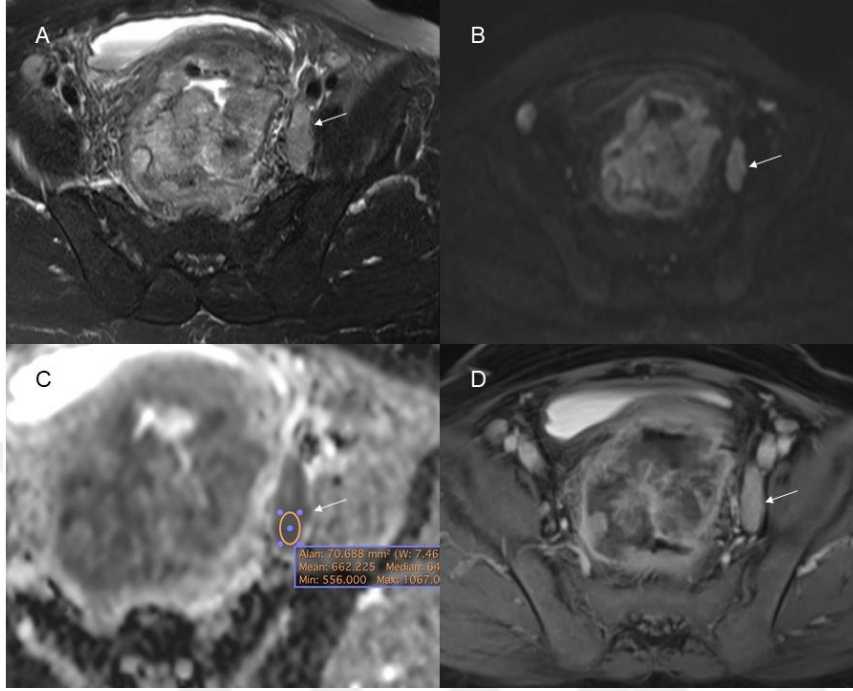
Şekil 10. Servikal stroma invazyonunun değerlendirilmesi. (A, B) Sagittal ve aksiyel oblik T2A görüntüleri, (C, D) DAG ve ADC, (E, F) Dinamik kontrastlı yağ baskılı T1 ağırlıklı sagittal ve aksiyel oblik görüntüleri. Uzun oklar normal serviks stromasını, kısa oklar servikal stroma invazyonunu göstermektedir.



Şekil 11. Aksiyel oblik (A) Yağ baskılı T2A görüntüde kısa çapı 5 mm ölçülen (B) DAG'de kısıtlama göstermeyen (C) ADC haritasında ortalama ADC değeri $1 \text{ mm}^2/\text{sn}$ ölçülen (D) Dinamik kontrastlı görüntüde kontrastlanan; normal olduğu düşünülen LN (ok) izlenmektedir.

Lenf nodları değerlendirilirken daha önceki literatür bilgileri temel alınarak; kısa aks uzunluğu $\geq 1 \text{ cm}$, ortalama ADC değeri yaklaşık olarak tümör ADC değeri ile benzeyen, yuvarlak şekilli ve nekrotik komponent içeren nodlar metastatik olarak kabul edilmiştir. LN ortalama ADC değerinin ölçümü

yapılırken, nekrotik bölgelerden kaçınılarak alınabilen en büyük alanlı ROI çizilmiştir (Şekil 11 ve Şekil 12).



Şekil 12. Aksiyel oblik (A) Yağ baskılı T2A görüntüde kısa çapı 1 cm ölçülen, sinyal intensitesi endometrial kitle ile benzer intensitede (B) DAG'de diffüzyon kısıtlanması gösteren, (C) ADC haritasında ortalama ADC değeri 0,6 mm²/sn ölçülen (D) Dinamik kontrastlı görüntüde kontrastlanan metastatik LN (ok) izlenmektedir.

3. 4. Cerrahi İşlem ve Patolojik Değerlendirme

Tüm hastalara laparotomik total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi operasyonu uygulanmıştı. Dört hasta haricinde bütün hastalara pelvik LN diseksiyonu yapılmıştı. Seçilmiş yirmi dört hastada paraaortik LN diseksiyonu da operasyona eklenmişti. Histopatolojik değerlendirme sonucu; miyometriyal invazyon derinliği, tümör derecesi, LVSI, servikal stroma invazyonu, serozal-adneksal yayılım, mesane-rektum invazyonu ve eğer alınmışsa metastatik pelvik ve paraaortik LN varlığı raporlanmıştı. Çalışmamızdaki hiçbir hastadan vajen-parametrium cerrahi olarak çıkarılmadığı ve patolojik değerlendirmeleri olmadığı için, radyolojik değerlendirmelerle karşılaştırma yapılamamıştır.

3. 5. İstatiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 20.0 (IBM Inc., Chicago, IL, ABD) programı ile gerçekleştirildi. Tüm ölçümlere ilişkin tanımlayıcı ölçüler hesaplandı. Oransal ölçekli değişkenler Ortalama±SS (medyan, min, maks), kategorik değişkenler ise frekans (yüzde oranı) şeklinde tablolar kullanılarak sunuldu. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uymadığı görüldü. Bu nedenle karşılaştırmalar için non-parametrik testler olan iki bağımsız grup için Mann-Whitney-U, çoklu gruplar için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik veriler arasındaki ilişkilerin saptanması için ki-kare analiz yöntemi kullanıldı. Gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum değerlerinin tespit edilmesi için ICC (*Intraclass Correlation Coefficient*) ve *Kappa* analizleri uygulandı. Kappa değerleri yorumlanırken; ≤0 uyum olmaması, 0,01-0,20 önemsiz derecede uyum, 0,21-0,40 zayıf düzeyde uyum, 0,41-0,60 orta düzeyde uyum, 0,61-0,80 iyi düzeyde uyum ve 0,81-1,00 mükemmel uyum olarak değerlendirildi. Bulgulara ilişkin sonuçlardan bir kısmı uygun grafik yöntemleri ile görselleştirildi. Çalışmanın tamamında tip-I hata değeri %5 alınarak $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 42 hasta dahil edildi. Yapılan pilot çalışma ölçümlerinden elde edilen ortalama ve standart sapma değerlerine göre %80 güç, %5 hata payı ve 0,67 etki büyüklüğü ile güç analizi sonucu örneklem büyüklüğü toplam 40 olarak hesaplandı.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $57,57\pm 9,92$ yıl, medyan 55,5 olurken en küçük yaş değeri 37 ve en büyük yaş değeri 78 yıl olarak hesaplandı. Geleneksel sınıflandırmaya göre tip 1 endometriyum kanseri olan hastaların yaş ortalaması $56,07\pm 9,44$ yıl, medyan 53 olurken; tip 2 endometriyum kanseri olan hastaların yaş ortalaması $60\pm 10,49$ yıl, medyan 59 olarak bulundu.

Tablo 9. Çalışmaya katılan hastaların yaşları

| | Ortalama | Medyan |
|--------|-----------------|--------|
| Tip 1 | $56,07\pm 9,44$ | 53 |
| Tip 2 | $60\pm 10,49$ | 59 |
| Toplam | $57,57\pm 9,92$ | 55,5 |

Tümörün miyometriyumdaki invazyon derinliği, 25 hastada (%59,5) yüzeysel, 17 hastada (%40,5) ise derin olarak belirlendi. Servikal invazyon 12 hastada (%28,6) mevcutken, lenfovasküler boşluk invazyonu sadece 6 hastada (%14,3) görüldü. Serozal-adneksal tutulum daha az oranda hastada izlendi (%9,5). Hastaların 10'unda (%23,8) metastatik pelvik lenf nodu; 6'sında (%14,3) metastatik paraaortik LN izlendi. Mesane-rektum tutulumu sadece 2 hastada (%4,8) görüldü. Endometriyal atrofi 4 hastada (%9,5), adenomyozis 9 hastada (%21,4) görüldü. Myom varlığı ise oldukça yüksek oranda (%45,2) belirlendi (Tablo 10).

Histopatolojik tümör tiplerinden en sık izlenen tip endometrioid (%71,4) olmak üzere, 5 hastada seröz tip (%11,9), 3 hastada ise miks tip (%7,1) belirlendi. İki hastada şeffaf hücreli tipte tümör görülürken yalnızca bir hastada endometriyal karsinosarkom tespit edildi (Tablo 11).

Tümör dereceleri, 16 hastada (%38) grade 1, 10 hastada (%23,8) grade 2 ve 16 hastada (%38) grade 3 olarak belirlendi. Patolojik değerlendirme sonucu oluşturulan risk sınıflandırması açısından (bkz. 2.4.7. Tedavi); hastalar en sık (%40,5) “yüksek risk” grubunda, sonra sırasıyla (%33,3) “düşük risk” ve (%26,2) “orta risk” gruplarındaydı (Tablo 13).

Tablo 10. Histopatolojik değerlendirme sonuçları

| | | N | % |
|---------------------------|----------|----|------|
| Miyometriyal İnvazyon | Yüzeysel | 25 | 59,5 |
| | Derin | 17 | 40,5 |
| Servikal İnvazyon | Yok | 30 | 71,4 |
| | Var | 12 | 28,6 |
| LVSI | Yok | 36 | 85,7 |
| | Var | 6 | 14,3 |
| Serozal-Adneksal İnvazyon | Yok | 38 | 90,5 |
| | Var | 4 | 9,5 |
| Metastatik pelvik LN | Yok | 32 | 76,2 |
| | Var | 10 | 23,8 |
| Metastatik paraaortik LN | Yok | 36 | 85,7 |
| | Var | 6 | 14,3 |
| Mesane-rektum İnvazyonu | Yok | 40 | 95,2 |
| | Var | 2 | 4,8 |
| Endometriyal Atrofi | Yok | 38 | 90,5 |
| | Var | 4 | 9,5 |
| Adenomyozis | Yok | 33 | 78,6 |
| | Var | 9 | 21,4 |
| Myom | Yok | 23 | 54,8 |
| | Var | 19 | 45,2 |

Tablo 11. Histopatolojik tümör tipleri

| Tip | N | % |
|----------------|----|------|
| Miks | 3 | 7,1 |
| Andiferansiye | 1 | 2,4 |
| Endometrioid | 30 | 71,4 |
| Karsinosarkom | 1 | 2,4 |
| Seröz | 5 | 11,9 |
| Şeffaf hücreli | 2 | 4,8 |

Tablo 12. Geleneksel sınıflandırmaya göre histopatolojik tümör tipleri

| Histolojik tip | N | % |
|----------------|----|------|
| Tip 1 | 32 | 76,2 |
| Tip 2 | 10 | 23,8 |

Tablo 13. Risk sınıflandırması

| Risk düzeyi | N | % |
|-------------|----|------|
| Düşük risk | 14 | 33,3 |
| Orta risk | 11 | 26,2 |
| Yüksek risk | 17 | 40,5 |

T2A-DAG kombinasyonu ile yapılan değerlendirmelerin konsensüsü ile patolojik değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılmasıyla; miyometriyal invazyon, servikal invazyon, serozal-adneksal tutulum, metastatik pelvik LN ve mesane-rektum invazyonu tahmininde bu sekansların etkinliğine yönelik yapılan hesaplamalar Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. T2A-DAG kombinasyonu ile değerlendirme sonuçları

| | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) | Pozitif Prediktif Değer (%) | Negatif Prediktif Değer (%) | İsabetlilik (%) |
|---------------------------|----------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| Miyometriyal İnvazyon | 94,1 | 80,0 | 76,2 | 95,2 | 85,7 |
| Servikal İnvazyon | 58,3 | 100 | 100 | 85,7 | 88,1 |
| Serozal-Adneksal İnvazyon | 75,0 | 97,4 | 75,0 | 97,4 | 95,2 |
| Metastatik pelvik LN | 60,0 | 100,0 | 100,0 | 88,9 | 90,5 |
| Mesane-Rektum İnvazyonu | 50,0 | 100 | 100,0 | 97,5 | 97,6 |

Dinamik kontrastlı görüntüler ile yapılan değerlendirmelerin konsensüsü ile patolojik değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılmasıyla; miyometriyal invazyon, servikal invazyon, serozal-adneksal tutulum, metastatik pelvik LN,

metastatik paraaortik LN ve mesane-rektum invazyonu tahmininde bu sekansın etkinliğine yönelik yapılan hesaplamalar Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Dinamik kontrastlı görüntü değerlendirme sonuçları

| | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) | Pozitif Prediktif Değer (%) | Negatif Prediktif Değer (%) | İsabetlilik (%) |
|---------------------------|----------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| Miyometriyal İnvazyon | 94,1 | 80,0 | 76,2 | 95,2 | 85,7 |
| Servikal İnvazyon | 58,3 | 100 | 100 | 85,7 | 88,1 |
| Serozal-Adneksal İnvazyon | 75,0 | 94,7 | 60,0 | 97,3 | 92,9 |
| Metastatik pelvik LN | 80,0 | 100,0 | 100,0 | 94,1 | 95,2 |
| Mesane-Rektum İnvazyonu | 50,0 | 100,0 | 100,0 | 97,5 | 97,6 |
| Metastatik paraaortik LN | 33,3 | 94,4 | 50,0 | 89,5 | 85,7 |

İki okuyucunun T2A-DAG'deki konsensus değerlendirmeleri ile; miyometriyal invazyonun patolojik değerlendirmesi arasındaki uyum oldukça anlamlı bulundu ($Kappa=0,714$; $p<0,001$). Konsensus sonucuna göre yalnızca 6 hastada farklı değerlendirme yapılmıştı.

Servikal stromal invazyonun patolojik değerlendirmesi ile uyum değeri ise $Kappa=0,667$ ($p<0,001$) bulundu. Serozal-adneksal invazyon patolojik değerlendirmesi ile uyum değeri daha iyi bulundu ($Kappa=0,724$; $p<0,001$). Metastatik pelvik LN açısından uyum değeri $Kappa=0,696$ ve patolojik mesane-rektum invazyonu açısından uyum değeri $Kappa=0,656$ olarak saptandı.

İki okuyucunun dinamik kontrastlı incelemedeki konsensus değerlendirmeleri ile: miyometriyal invazyonun patolojik değerlendirmesi arasındaki uyumu oldukça yüksek bulundu ($Kappa=0,714$; $p<0,001$). Servikal invazyon açısından uyum değeri $Kappa=0,667$ ($p<0,001$) olarak hesaplandı. Serozal-adneksal invazyon için $Kappa=0,627$ ($p<0,001$) olarak hesaplandı. Metastatik pelvik LN açısından uyum değeri $Kappa=0,859$ ($p<0,001$) ve mesane-rektum invazyonu açısından uyum değeri

Kappa=0,656 ($p<0,001$) bulundu. Metastatik paraaortik LN varlığı açısından uyuşum değeri diğer karşılaştırmalara göre daha düşük bulundu (Kappa=0,323; $p=0,032$).

Hastalardaki ortalama tümör alanı 1207 mm², ortalama tümör hacmi 3D metrik yöntemine göre 3,7 cm³ ve segmentasyon yöntemine göre 3,8 cm³ olarak saptandı. Tüm kantitatif ölçümlere ait ortalama değerler Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16. MRG ile kantitatif ölçümler

| Kantitatif ölçümler | Ortalama | Std. Sapma |
|---------------------------------------------------------|----------|------------|
| Tümör Alanı (mm ²) | 1207,067 | 1269,944 |
| Uterus Alanı (mm ²) | 4026,805 | 1964,174 |
| TAR | 0,29 | 0,30 |
| 3D metrik ile tümör hacmi (cm ³) | 3,73 | 6,52 |
| 3D metrik ile uterus hacmi (cm ³) | 17,39 | 12,63 |
| 3D metrik ile TVR | 0,20 | 0,36 |
| T2 segmentasyon ile tümör hacmi (cm ³) | 3,82 | 6,73 |
| DAG ADC segmentasyon ile tümör hacmi (cm ³) | 4,11 | 7,18 |
| Segmentasyon ile uterus hacmi (cm ³) | 17,75 | 13,32 |
| Segmentasyon ile TVR | 0,20 | 0,34 |
| DAG ADC segmentasyon ile TVR | 0,22 | 0,38 |
| Tümör ortalama ADC değerleri (mm ² /sn) | 0,69 | 0,12 |
| Normal pelvik LN ADC değerleri (mm ² /sn) | 0,95 | 0,18 |
| Metastatik LN ADC değerleri (mm ² /sn) | 0,84 | 0,13 |

Hastalarda MRG kantitatif değerlendirmeler ile elde edilen sayısal ve oransal sonuçların miyometriyal invazyon derinliği ile ilişkisi ve karşılaştırmaları yapıldı. Derin miyometriyal invazyon grubunda ortalama tümör alanı (1945,6±1489,9 mm²) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p=0,013$) iken; benzer şekilde ortalama TAR anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$). Ortalama TAR değerleri yüzeysel miyometriyal invazyon grubunda %16,90, derin miyometriyal invazyonu olan hasta grubunda %47,52 olarak hesaplandı (Tablo 17).

3D metrik yöntemi ile T2A görüntüler üzerinden ölçülen ortalama tümör hacimleri; yüzeysel myometriyal invazyon grubunda ($1,854 \pm 3,721 \text{ cm}^3$), derin myometriyal invazyon grubuna ($6,510 \pm 8,63 \text{ cm}^3$) göre anlamlı düzeyde düşük ölçüldü ($p=0,001$). TVR değerleri iki grup arasında anlamlı farklılığa sahip ($p<0,001$) iken yüzeysel invazyon grubunun ortalama değeri %9,08 ve derin myometriyal invazyon grubunun ki %36,43 idi (Tablo 17).

Tablo 17. Miyometriyal invazyon derinliği ile kantitatif ölçümlerin ilişkisi

| Miyometriyal İnvazyon Derinliği | Yüzeysel | Derin | p |
|---------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| | Ortalama±SS | | |
| Tümör Alanı (mm ²) | 704,837±791,165 | 1945,641±1489,992 | <0,001* |
| Uterus Alanı (mm ²) | 3916,204±1967,039 | 4189,453±2008,728 | 0,547 |
| TAR | 0,1690±0,1422 | 0,48±0,37 | <0,001* |
| 3D metrik ile tümör hacmi (cm ³) | 1,854±37,21 | 6,510±86,30 | 0,001* |
| 3D metrik ile uterus hacmi (cm ³) | 16,602±125,87 | 18,418±130,09 | 0,427 |
| 3D metrik ile TVR | 0,0908±0,1147 | 0,3643±0,5217 | <0,001* |
| T2 segmentasyon ile tümör hacmi (cm ³) | 1,735±32,41 | 6,883±91,50 | <0,001* |
| DAG ADC segmentasyon ile tümör hacmi (cm ³) | 1,947±35,26 | 7,159±97,00 | 0,001* |
| Segmentasyon ile uterus hacmi (cm ³) | 17,275±144,44 | 18,451±118,63 | 0,363 |
| Segmentasyon ile TVR | 0,0854±0,1097 | 0,3584±0,4840 | <0,001* |
| DAG ADC segmentasyon ile TVR | 0,1015±0,1437 | 0,3913±0,5318 | <0,001* |
| Tümör ortalama ADC değerleri (mm ² /sn) | 0,7095±0,1233 | 0,6627±0,1068 | 0,223 |
| Normal pelvik LN ADC değerleri (mm ² /sn) | 0,9435±0,1357 | 0,9681±0,3172 | 0,513 |
| Metastatik LN ADC değerleri (mm ² /sn) | 0,0616±0,2137 | 0,2914±0,4154 | 0,025* |

Segmentasyon yöntemiyle T2A görüntüler üzerinden ölçülen ortalama tümör hacimleri; derin grupta ($6,882 \pm 9,149 \text{ cm}^3$) anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,001$). Benzer şekilde, ADC görüntüler üzerinden yine segmentasyon yöntemi ile hesaplanan tümör hacimleri derin myometriyal invazyon grubunda ($7,158 \pm 9,699 \text{ cm}^3$) anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,001$). T2A görüntüler üzerinden hesaplanan TVR değeri derin myometriyal invazyon grubunda (ortalama %35,84) anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. ADC

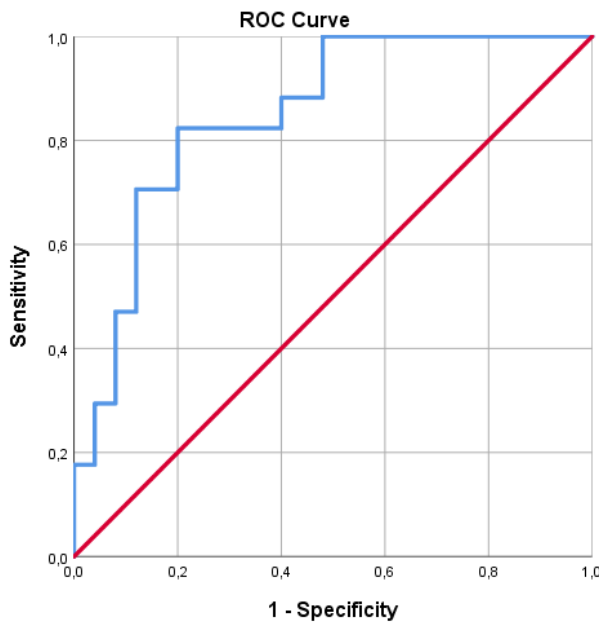
görüntülerdeki TVR sonuçları da benzer şekilde derin myometriyal invazyon grubunda anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 17).

ADC haritası üzerinden hesaplanan, ortalama tümör ADC değerleri derin ve yüzeysel myometriyal invazyon grupları arasında anlamlı farklılığa sahip değildi ($p=0,223$).

Derin miyometriyal invazyon grubuna göre TAR değeri için ROC analizi uygulandı. $AUC=0,849$ ($p<0,001$) olduğundan eğri altında kalan alan oldukça anlamlı bulundu. Analiz sonucuna göre TAR oranı için kesme değeri %23,31 bulundu. Buna göre, yapılan TAR gruplaması ile derin miyometriyal invazyon tahmininde duyarlılık %82,3 ve özgüllük %80,0 olarak hesaplandı.

Tablo 18. Miyometriyal invazyon derinliği açısından TAR ROC analizi

| ROC AUC | Std. Hata | p | %95 Güven Aralıkları | |
|---------|-----------|---------|----------------------|-----------------|
| | | | En Düşük Sınır | En Yüksek Sınır |
| 0,849 | 0,059 | <0,001* | 0,734 | 2,965 |



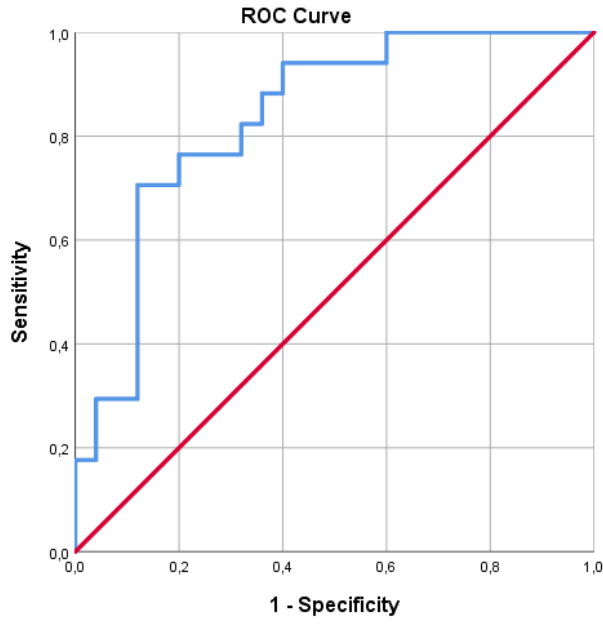
Şekil 13. Miyometriyal invazyon derinliği açısından TAR ROC eğim analizi

Derin miyometriyal invazyon grubuna göre T2A görüntüler üzerinden 3D metrik yöntemi ile hesaplanan TVR değerleri için yapılan ROC analizinde $AUC=0,835$ ($p<0,001$) önemli düzeyde anlamlı bulundu ve kesme değeri

%18,31 olarak hesaplandı. Buna göre derin miyometriyal invazyon tahmini açısından duyarlılık %70,6 ve özgüllük %88 olarak hesaplandı.

Tablo 19. Miyometriyal invazyon derinliği açısından 3D metrik yöntemiyle TVR ROC analizi

| ROC AUC | Std. Hata | p. | %95 Güven Aralıkları | |
|---------|-----------|---------|----------------------|-----------------|
| | | | En Düşük Sınır | En Yüksek Sınır |
| 0,835 | 0,062 | <0,001* | 0,713 | 0,957 |

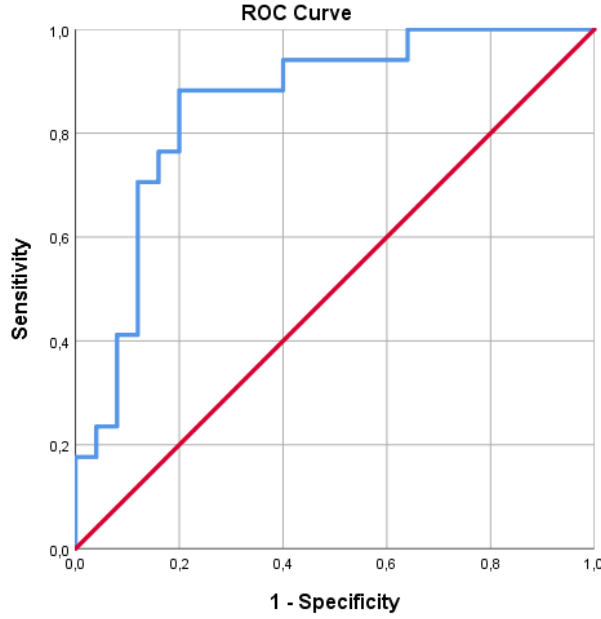


Şekil 14. Miyometriyal invazyon derinliği açısından 3D metrik yöntemiyle TVR ROC eğim analizi

Derin miyometriyal invazyon grubuna göre T2A görüntüler üzerinden segmentasyon ile hesaplanan TVR değerleri için yapılan ROC analizinde elde edilen eğri altında kalan alan anlamlı bulundu (AUC=0,854; $p<0,001$). Kesme değeri %11,05 olarak bulundu. Buna göre hesaplanan derin miyometriyal invazyon tahmini için duyarlılık %88,0 ve özgüllük %80,0 olarak hesaplandı.

Tablo 20. Miyometriyal invazyon derinliği açısından segmentasyon yöntemiyle TVR ROC analizi

| ROC AUC | Std. Hata | p. | %95 Güven Aralıkları | |
|---------|-----------|---------|----------------------|-----------------|
| | | | En Düşük Sınır | En Yüksek Sınır |
| 0,854 | 0,060 | <0,001* | 0,736 | 0,972 |

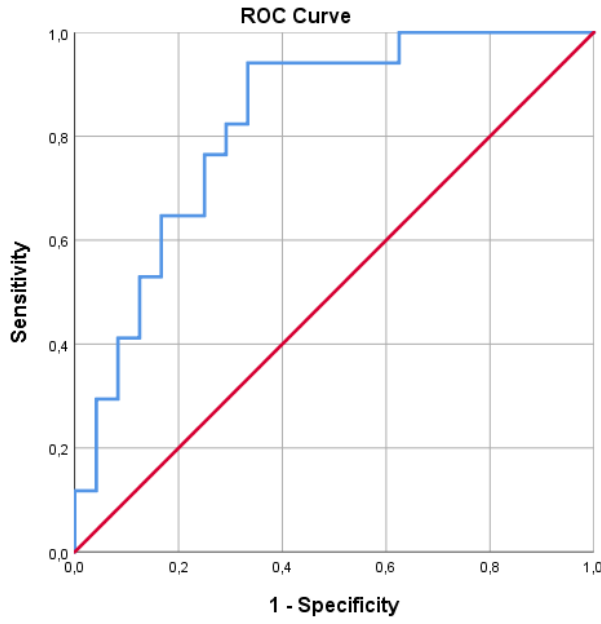


Şekil 15. Miyometriyal invazyon derinliği açısından segmentasyon yöntemiyle TVR ROC eğim analizi

Derin miyometriyal invazyon grubuna göre ADC haritası üzerinden segmentasyon ile hesaplanan TVR değerleri için yapılan ROC analizinde elde edilen eğri altında kalan alan anlamlı bulundu (AUC=0,826; $p<0,001$). Kesme değeri %7,63 olarak bulundu. Buna göre hesaplanan derin miyometriyal invazyon tahmini için duyarlılık %94,1 ve özgüllük %66,7 olarak hesaplandı.

Tablo 21. Miyometriyal invazyon derinliği açısından ADC harita segmentasyon yöntemiyle TVR ROC analizi

| ROC AUC | Std. Hata | p. | %95 Güven Aralıkları | |
|---------|-----------|---------|----------------------|-----------------|
| | | | En Düşük Sınır | En Yüksek Sınır |
| 0,826 | 0,064 | <0,001* | 0,700 | 0,952 |



Şekil 16. Miyometriyal invazyon derinliği açısından segmentasyon yöntemiyle ADC TVR ROC eğim analizi

Tablo 22. Kantitatif ölçümlerin miyometriyal invazyon derinliğini değerlendirmede etkinliklerinin karşılaştırılması

| | Kesme değeri (%) | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) |
|--------------------------|---------------------|-------------------|-----------------|
| TAR | 20,31 | 82,3 | 80,0 |
| 3D metrik yöntemiyle TVR | 18,31 | 70,6 | 88,0 |
| Segmentasyon ile T2A TVR | 11,05 | 88,0 | 80,0 |
| Segmentasyon ile ADC TVR | 7,63 | 94,1 | 66,7 |

3D metrik yöntemi ve segmentasyon yöntemi ile hesaplanan tümör hacimleri arasındaki korelasyonlar incelendi. Yöntemler arasında oldukça önemli düzeyde korelasyon tespit edildi ($r=0,980$; $p<0,001$). Uyuşum değerleri hesaplandığında $ICC=0,979$ bulundu.

Tablo 23. 3D metrik yöntemi ve segmentasyon yöntemi ile tümör hacmi ölçümleri arasındaki korelasyon

| Pearson Korelasyon | Segmentasyon ile hesaplanan tümör hacmi |
|--------------------------------------|-----------------------------------------|
| 3D metrik ile hesaplanan tümör hacmi | $r=0,980^{**}$ |
| | $p<0,001$ |

$^{**}p<0,01$

3D metrik yöntemi ve segmentasyon yöntemi ile hesaplanan uterus hacimleri arasındaki korelasyon değeri $r=0,970$ ($p<0,001$) olarak hesaplandı. Uyuşum değerleri hesaplandığında ICC=0,969 bulundu.

Tablo 24. 3D metrik yöntemi ve segmentasyon yöntemi ile uterus hacmi ölçümleri arasındaki korelasyon

| Pearson Korelasyon | Segmentasyon ile hesaplanan uterus hacmi |
|---------------------------------------|------------------------------------------|
| 3D metrik ile hesaplanan uterus hacmi | $r=0,970^{**}$ |
| | $p<0,001$ |

$^{**}p<0,01$

3D metrik yöntemi ile hesaplanan TVR ve segmentasyon yöntemi ile hesaplanan TVR değerleri birbirine oldukça benzerdi ve korelasyon değeri $r=0,992$ ($p<0,001$) şeklinde hesaplandı.

Tablo 25. 3D metrik yöntemi ve segmentasyon yöntemi ile TVR değerleri arasındaki korelasyon

| Pearson Korelasyon | Segmentasyon ile hesaplanan TVR |
|------------------------------|---------------------------------|
| 3D metrik ile hesaplanan TVR | $r=0,992^{**}$ |
| | $p<0,001$ |

$^{**}p<0,01$

Segmentasyon yöntemi ile hesaplanan T2A görüntülerdeki TVR ve ADC görüntülerdeki TVR arasındaki korelasyon değeri de $r=0,990$ ($p<0,001$) olarak hesaplandı.

Tablo 26. T2A ve DAG ADC görüntüleri TVR değerleri arasındaki korelasyon

| | |
|----------------------------------|------------------------------|
| Pearson Korelasyon | T2A üzerinden hesaplanan TVR |
| DAG ADC üzerinden hesaplanan TVR | $r=0,990^{**}$ |
| | $p<0,001$ |

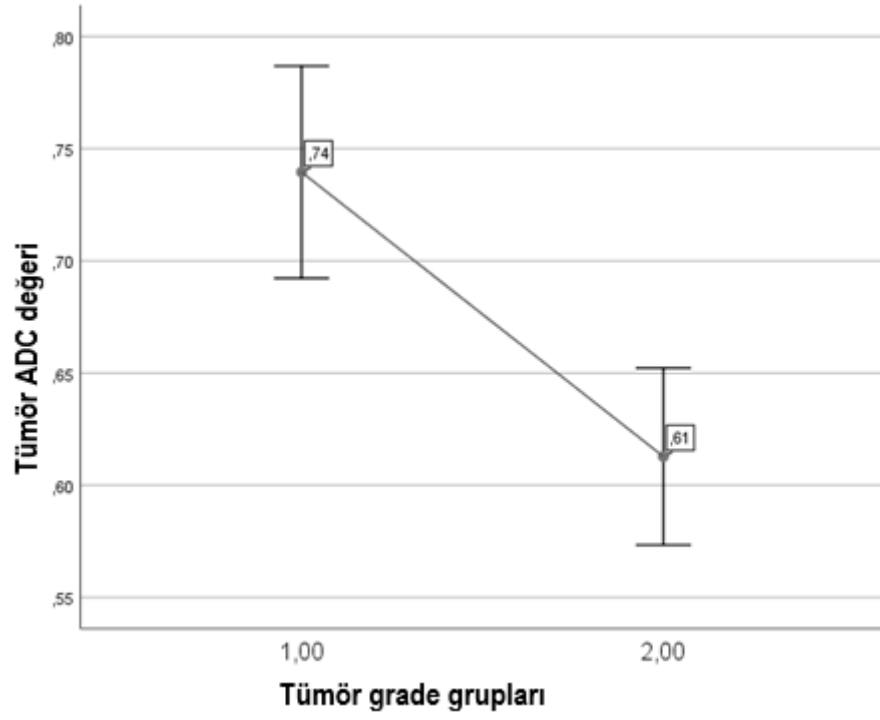
$**p<0,01$

DAG tümör ADC ölçüm sonuçları patolojik tümör derecesi ile karşılaştırıldı (Tablo 27). Grade 1. ve 2 tümörlerde ADC değerleri birbirine yakın iken (sırasıyla $0,74\pm0,12$ ve $0,73\pm0,10$) grade 3 tümörlerde ($0,69\pm0,07$) anlamlı bir düşüş gözlemlendi ($p=0,002$). Grade 1 ve 2 hastaları bir grupta birleştirilerek grade 3 tümör grubu ile karşılaştırıldığında ilk grupta tümör ADC değeri $0,73\pm0,11$ olurken ikinci grupta $0,61\pm0,07$ oldu.

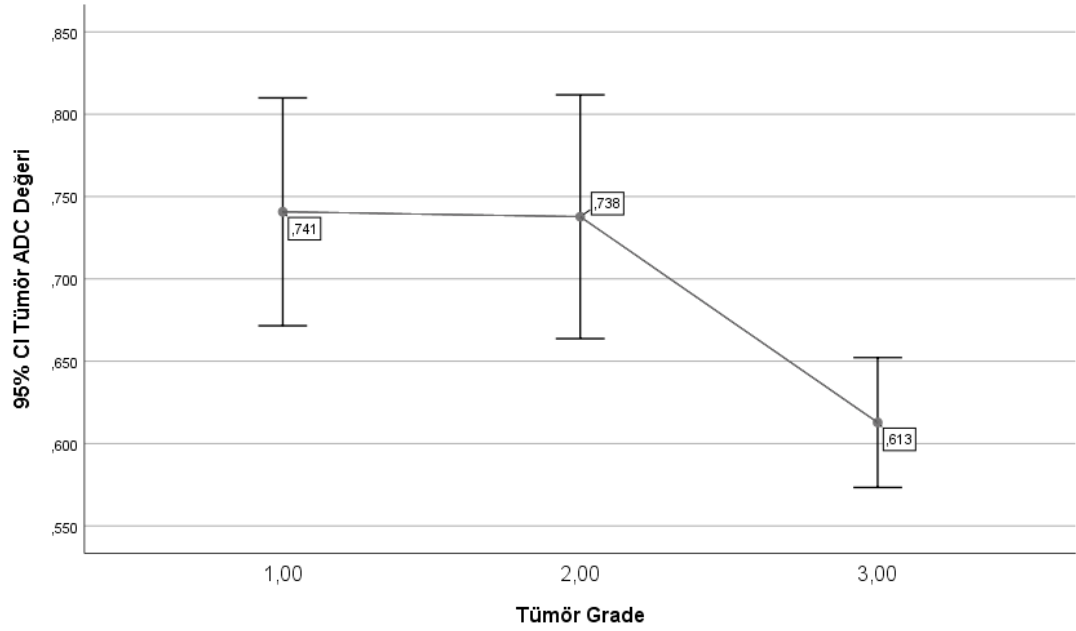
Tablo 27. DAG ADC değeri ölçümlerinin tümör dereceleri ile karşılaştırılması

| Grade | 1 | 2 | 3 | p |
|------------------|-----------------|-----------------|---------------------|------------|
| Tümör ADC değeri | $0,74\pm0,11^a$ | $0,73\pm0,11^b$ | $0,61\pm0,07^{a,b}$ | $0,002^*$ |
| Tümör ADC değeri | $0,73\pm0,11$ | | $0,61\pm0,07$ | $<0,001^*$ |

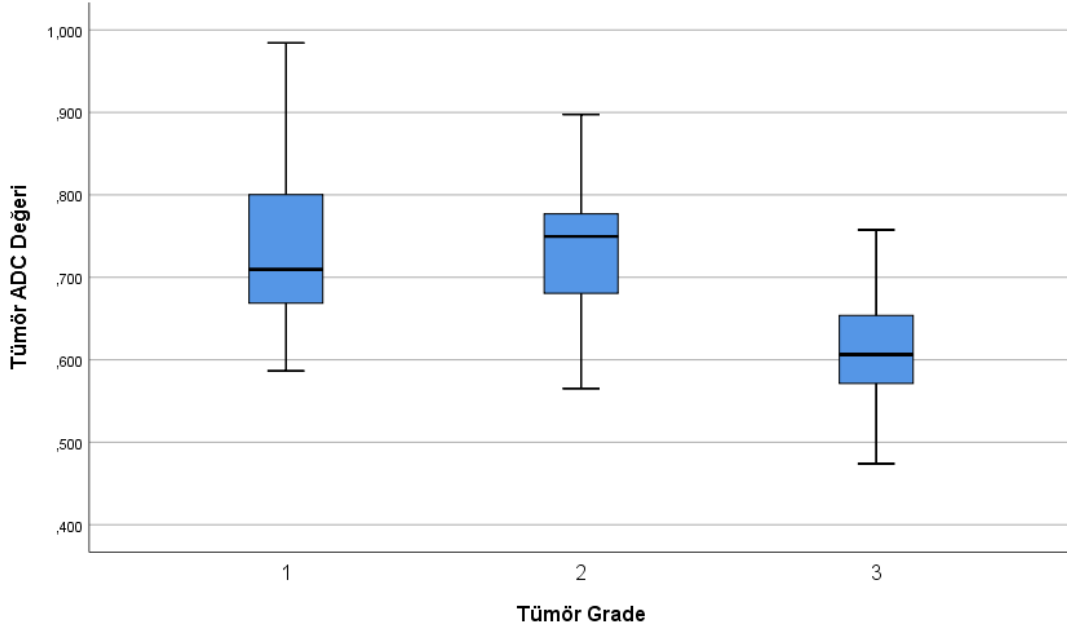
a,b: Aynı üstel küçük harfler farklılığı anlamlı olan kategorileri göstermektedir (Kruskal-Wallis Testi)



Şekil 17. Tümör ADC değerlerinin 1.grup (grade 1-2) ve 2.grup (grade 3) arası karşılaştırması



Şekil 18. Tümör ADC değerlerinin tümör derecesiyle karşılaştırması



Şekil 19. Tümör ADC değerlerinin tümör derecesiyle karşılaştırma grafiği (box and whiskers)

Tablo 28. Tümör ADC değerinin servikal invazyon ile ilişkisi

| Servikal İnvazyon | Yok | Var | <i>p</i> |
|-------------------|-----------|-----------|----------|
| Tümör ADC değeri | 0,70±0,12 | 0,67±0,11 | 0,488 |

Tümör ADC değerleri servikal invazyon grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,488$).

Normal pelvik LN ADC değerleri ($0,95±0,17$) ile metastatik LN ADC değerleri ($0,84±0,13$) arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,317$).

Tablo 29. Normal ve metastatik LN ADC değerleri

| Normal Pelvik LN ADC | Patolojik lenf ADC | <i>p</i> |
|----------------------|--------------------|----------|
| 0,95±0,18 | 0,84±0,13 | 0,317 |

TAR değeri ve T2A görüntülemeye segmentasyon yöntemi ile hesaplanan TVR değerleri, patolojik tümör grade ile karşılaştırıldı. TAR ($p=0,191$) ve TVR ($p=0,113$) değerleri tümör derecesine göre farklı bulunmadı. Grade arttıkça TAR ve TVR değerlerinin arttığı saptandı.

Tablo 30. Tümör derecesinin TAR ve TVR ile ilişkisi

| Grade | 1 | 2 | 3 | p |
|----------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| TAR | 0,23±0,18 | 0,19±0,13 | 0,42±0,41 | 0,191 |
| Segmentasyon yöntemiyle hesaplanan TVR | 0,13±0,14 | 0,09±0,08 | 0,33±0,51 | 0,113 |

TAR değeri ve T2A görüntülemeyen segmentasyon yöntemi ile hesaplanan TVR değerleri, LVSI durumuyla karşılaştırıldı. TAR değerinin LVSI olmayan hastalarda 0,24±0,25 olduğu ve LVSI mevcut olan hastalarda 0,58±0,37 değerine yükseldiği izlendi ($p=0,002$). TVR değeri de LVSI mevcut olan grupta daha yüksek bulundu ($p=0,014$).

Tablo 31. LVSI durumunun TAR ve TVR ile ilişkisi

| Lenfovasküler invazyon | Yok | Var | p |
|----------------------------------------|-----------|-----------|--------|
| TAR | 0,24±0,25 | 0,58±0,37 | 0,002* |
| Segmentasyon yöntemiyle hesaplanan TVR | 0,13±0,15 | 0,57±0,77 | 0,014* |

Servikal invazyon olan ve olmayan hastalarda yapılan karşılaştırmada TAR ($p=0,030$) anlamlı farklılığa sahipken, TVR ($p=0,068$) değerleri anlamlı farklılığa sahip bulunmadı. Servikal invazyon görülen grupta oranlar daha yüksek bulundu.

Tablo 32. Servikal stroma invazyonunun TAR ve TVR ile ilişkisi

| Servikal invazyon | Yok | Var | p |
|----------------------------------------|-----------|-----------|--------|
| TAR | 0,25±0,28 | 0,41±0,32 | 0,030* |
| Segmentasyon yöntemiyle hesaplanan TVR | 0,14±0,16 | 0,34±0,58 | 0,068 |

Metastatik pelvik LN olmayan hastalarda TAR değeri 0,20±0,15 iken metastatik LN olan hastalarda 0,57±0,44 ortalama değeri izlendi ($p<0,001$). TVR değerinin ise metastatik pelvik LN olmayan hasta grubunda 0,11±0,12 olduğu görülürken metastatik LN olan grupta 0,45±0,61 olduğu gözlemlendi ($p<0,003$).

Tablo 33. Metastatik pelvik LN durumunun TAR ve TVR ile ilişkisi

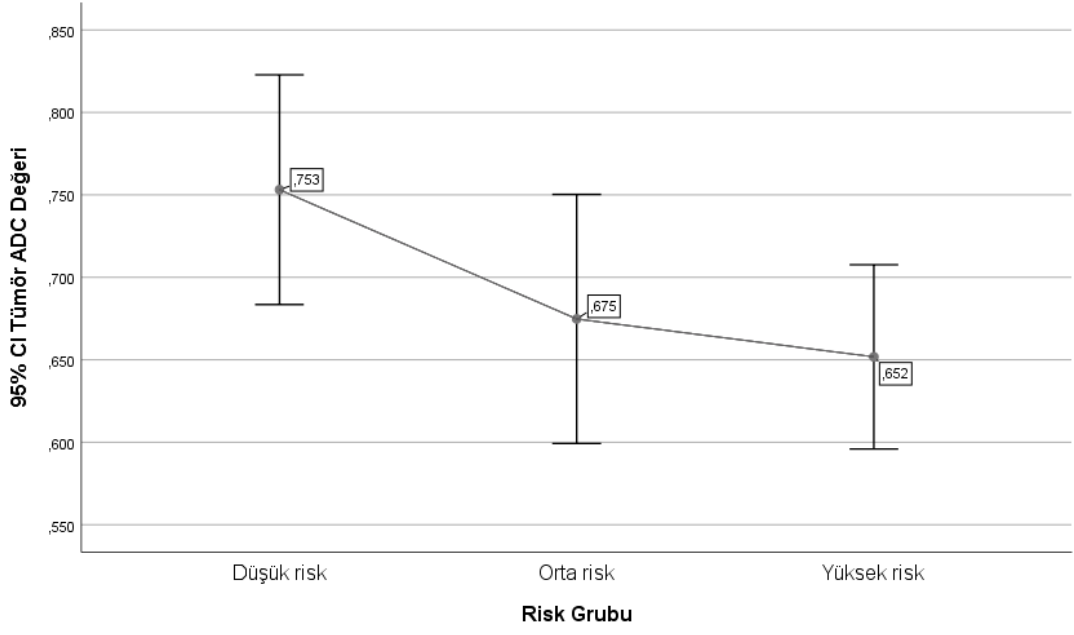
| Metastatik pelvik lenf nodu | Yok | Var | p |
|----------------------------------------|-----------|-----------|--------|
| TAR | 0,20±0,15 | 0,57±0,44 | 0,001* |
| Segmentasyon yöntemiyle hesaplanan TVR | 0,11±0,12 | 0,45±0,61 | 0,003* |

Hastaların patolojik değerlendirmeye göre oluşturulan risk grubu sınıflamalarına göre tümör ADC değeri, TAR ve segmentasyon ile ölçülen TVR değerleri karşılaştırıldı. Her üç ölçüm de risk gruplarına göre önemli düzeyde farklılık gösterdi. Tümör ADC ölçümleri için düşük (0,75±0,11) ve yüksek risk (0,65±0,10) gruplarında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,002$). Orta risk grubu (0,67±0,11) ile düşük veya yüksek risk grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı. TAR oranları için düşük ve yüksek risk grupları anlamlı farklılığa sahip bulundu ($p=0,004$). Segmentasyon ile ölçülen TVR değerleri de düşük ve yüksek risk gruplarında anlamlı farklılığa sahip bulundu ($p=0,038$). Ölçümlere ilişkin ayrıntılı sonuçlar Tablo 34'te sunuldu.

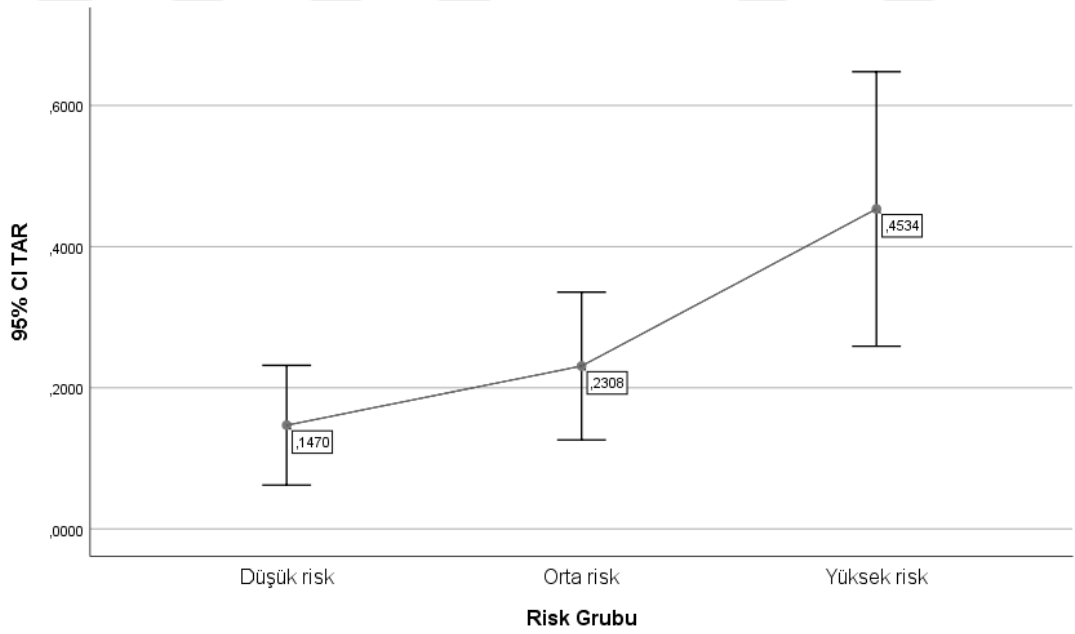
Tablo 34. Risk grupları ile kantitatif ölçümlerin karşılaştırılması

| Risk Grubu | Düşük risk | Orta risk | Yüksek risk | p |
|----------------------|------------------------|-----------|------------------------|---------------|
| Ölçümler | Ortalama±SS | | | |
| Tümör ADC | 0,75±0,11 ^a | 0,67±0,11 | 0,65±0,10 ^a | 0,002* |
| TAR | 0,15±0,15 ^a | 0,23±0,16 | 0,45±0,38 ^a | 0,004* |
| Segmentasyon ile TVR | 0,07±0,11 ^a | 0,14±0,13 | 0,34±0,49 ^a | 0,038* |

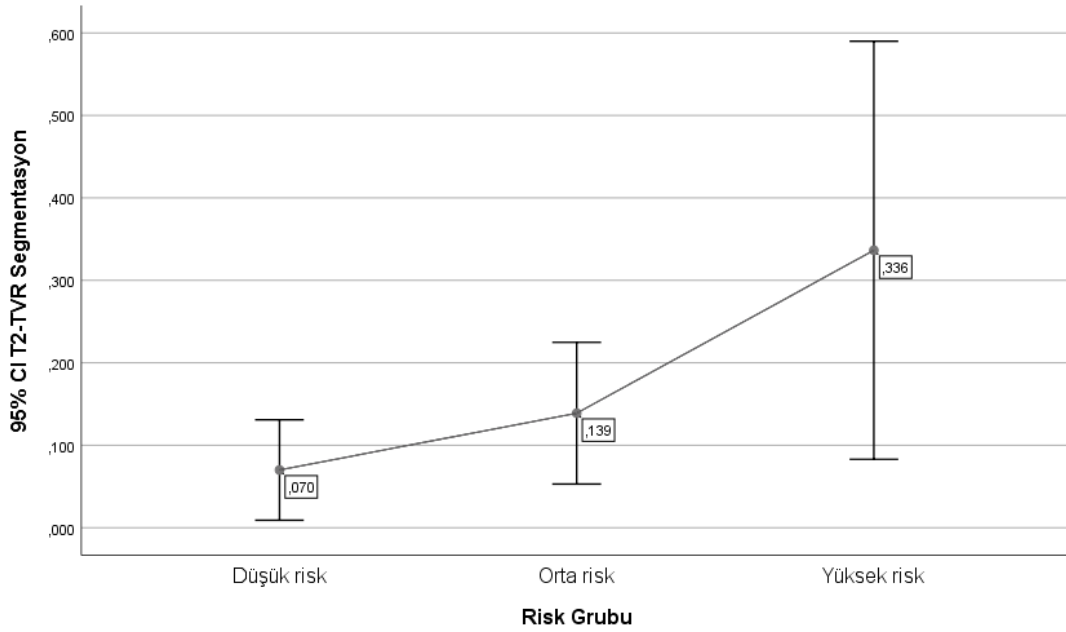
a: Kruskal-Wallis testine göre 0,05 düzeyinde anlamlı olan ikili karşılaştırma kategorileri



Şekil 20. Risk gruplarına göre tümör ADC değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 21. Risk gruplarına göre TAR değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 22. Risk gruplarına göre Segmentasyon ile ölçülen T2 TVR değerlerinin karşılaştırılması

T2A-DAG kombinasyonu ile birinci okuyucu tarafından birinci ve ikinci bakılarda yapılan miyometriyal invazyon değerlendirme için Kappa=1,000 bulunarak, tamamen benzer şekilde değerlendirme yapıldı.

Birinci okuyucuya ait iki farklı zamanda alınan kantitatif değerlendirmeler için okuyucu içi uyum değerleri hesaplandı. TAR oranları için ICC=0,978, 3D metrik yöntemiyle yapılan TVR değerleri için ICC=0,902, segmentasyon yöntemi ile yapılan TVR için ICC=0,922 ve DAG ADC üzerinden yapılan segmentasyonla hesaplanan TVR için ICC=0,967 değerleri bulundu.

Tablo 35. Kantitatif ölçümlerde okuyucu içi uyum

| | ICC | 95% Güven Sınırları | | p |
|--------------------------|-------|---------------------|-----------------|---------|
| | | En Düşük Sınır | En Yüksek Sınır | |
| TAR | 0,978 | 0,960 | 0,988 | <0,001* |
| 3D metrik ile TVR | 0,902 | 0,826 | 0,946 | <0,001* |
| Segmentasyon ile TVR | 0,922 | 0,860 | 0,957 | <0,001* |
| ADC segmentasyon ile TVR | 0,967 | 0,939 | 0,982 | <0,001* |

Birinci okuyucu ile ikinci okuyucunun değerlendirmeleri arasındaki uyuşum değerleri incelendi. İlk olarak birinci bakıdaki (T2A-DAG) miyometriyal invazyon değerlendirmesi için analiz uygulandı. Her iki okuyucu arasında oldukça yüksek uyuşum değeri bulundu (Kappa=0,905; $p<0,001$). Servikal invazyon değerlendirme sonucunun daha uyumlu olduğu gözlemlendi (Kappa=0,919; $p<0,001$). Yalnızca tek bir hastada değerlendirme farkı görüldü. Serozal-adneksal invazyon uyuşum değeri anlamlı olmasına rağmen daha düşük bir değer hesaplandı (Kappa=0,557; $p<0,001$). Benzer şekilde, mesane-rektum invazyonu için de Kappa=1,000 bulundu. Metastatik pelvik LN değerlendirmesinde iki okuyucu arası uyuşum değeri Kappa=0,926 ($p<0,001$) bulundu.

Tablo 36. T2A-DAG değerlendirmede iki okuyucunun birbiri arasındaki uyumu

| | Kappa | p |
|--------------------------|--------------|----------|
| Miyometriyal invazyon | 0,905 | <0,001* |
| Servikal invazyon | 0,919 | <0,001* |
| Serozal-adneksal tutulum | 0,557 | <0,001* |
| Mesane-rektum invazyonu | 1,000 | <0,001* |
| Metastatik pelvik LN | 0,926 | <0,001* |

Yapılan kantitatif ölçümlere ilişkin okuyucular arası uyuşum değerleri hesaplandı. TAR için ICC=0,940 ($p<0,001$), T2 görüntüler üzerinden hesaplanan TVR değerleri için ICC=0,963 ($p<0,001$) ve tümör ADC değerleri için ICC=0,889 ($p<0,001$) uyuşum değerleri bulundu.

Tablo 37. Kantitatif ölçümlerde iki okuyucu arası uyum

| | ICC | 95% Güven Aralıkları | | p |
|-----------|-------|----------------------|-----------------|---------|
| | | En Düşük Sınır | En Yüksek Sınır | |
| TAR | 0,940 | 0,888 | 0,968 | <0,001* |
| TVR | 0,953 | 0,912 | 0,975 | <0,001* |
| Tümör ADC | 0,889 | 0,792 | 0,941 | <0,001* |

Dinamik kontrastlı MRG ile yapılan değerlendirmelerde birinci ve ikinci okuyucu arası uyuşum değerleri oldukça yüksek ve anlamlı bulundu. Miyometriyal invazyon için Kappa=0,808, servikal invazyon için Kappa=0,759, serozal-adneksiyal tutulum için Kappa=0,806, metastatik pelvik LN için Kappa=0,727, metastatik paraaortik LN için Kappa=1,000 ve mesane-rektum invazyonu için Kappa=1,000 olarak hesaplandı.

Tablo 38. Dinamik kontrastlı değerlendirmede iki okuyucunun birbiri arasındaki uyumu

| | Kappa | p |
|--------------------------|--------------|----------|
| Miyometriyal invazyon | 0,808 | <0,001* |
| Servikal invazyon | 0,759 | <0,001* |
| Serozal-adneksal tutulum | 0,806 | <0,001* |
| Mesane-rektum invazyonu | 1,000 | <0,001* |
| Metastatik pelvik LN | 0,727 | <0,001* |
| Metastatik paraaortik LN | 1,000 | <0,001* |

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Endometriyum kanserinde tanı, genellikle doku örnekleme ve pelvik-transvajinal ultrason aracılığıyla konulmaktadır. Bu hastalarda alt abdomen MRG tetkiki; tedavi şeklini değiştirdiği için, cerrahi öncesi evreleme amacıyla birçok rehberde önerilmektedir (11,22). Çalışmamızda endometriyal kanserde kalitatif değerlendirmede kullanılan MR sekansları ve kantitatif yöntemlerin etkinliği araştırılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 57,57 ve medyan 55,5 olarak bulundu. Hasta grubumuz literatürde görülen endometriyal kanser tanı alma yaşlarına göre daha gençti (41). Bekleneceği üzere tip 2 endometriyum kanseri olan hastalarda ortalama yaş (60) tip 1 olanlara göre (56,07) daha yüksek bulundu.

Hastalarımızın %76'sında tip 1 endometriyal kanser görülürken, %24'ünde ise tip 2 endometriyal kanser saptanmıştı. Hastalarımızda daha agresif seyri olan tipler oransal olarak literatürde görülenden (%10-20) biraz daha fazlaydı (5). Bu durum, hastanemizin üst basamak bir merkez olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda, miyometriyal invazyon derinliğinin saptanması bakımından T2A-DAG kombinasyonu ve dinamik kontrastlı MR görüntülemelerin duyarlılıkları (%94,1) ve özgüllükleri (%80) eşit bulunmuştur. Buna benzer şekilde Andreano ve ark. tarafından 2014 yılında yapılan bir meta-analizde; karşılaştırılan bu farklı sekansların duyarlılıkları birbirine eşit (%86), T2A-DAG kombinasyonun özgüllüğü hafif yüksek (%86 ve 82) bulunmuştur (81). Deng ve ark. tarafından 2015 yılında yapılan meta-analiz sonucunda da duyarlılıklar birbirine yakın (%86) ve T2A-DAG kombinasyonunun özgüllüğü nispeten yüksek (%94 ve %86) bulunmuştur (82). Yüzeyel invazyon varlığı hâlinde lenf nodu diseksiyonundan kaçınılması, seçilmiş hastalarda over koruyucu cerrahi ve fertilitte koruyucu tedavi kararları verilmesi mümkün hâle gelmektedir (11). Bu nedenle miyometriyal invazyon derinliğinin cerrahi öncesi isabetli tahmini, yapılacak tedavi planını ve şeklini

etkileyen en önemli faktördür. Çalışmamızın sonuçlarına göre, önceki çalışmalar ile benzer şekilde; miyometriyal invazyon derinliğinin tahmininde, MR görüntülemenin bu duyarlılık ve özgüllük oranlarıyla tercih edilebilecek değerli bir görüntüleme modalitesi olduğu gösterilmiştir.

Luomaranta ve ark. tarafından 2015 yılında yapılan meta-analiz sonucunda MR görüntülemenin servikal stroma invazyonunu için hesaplanan duyarlılığı %57 ve özgüllüğü %94,8 olarak verilmiştir (93). Çalışmamızda da bu sonuçlara yakın duyarlılık (%58,3) ve özgüllük (%100) değerleri bulunmuştur. Literatürle uyumlu bulduğumuz sonuçlar, cerrahi öncesi servikal stroma invazyonunun tespitinde MR görüntüleme ile yanlış negatif sonuçların olabileceğini düşündürmektedir. Cerrahi planlama yapılırken bu durumun göz önünde bulundurulması faydalı olacaktır. Çalışmamızda, miyometriyal invazyon ile benzer şekilde T2A-DAG kombinasyonu ile dinamik kontrastlı MR görüntülemenin servikal stroma invazyonu tespitindeki duyarlılığı ve özgüllüğü birbirine eşit bulundu. Daha önce yapılan araştırmalarda da, çalışmamızla benzer şekilde iki sekansın tanısal isabetliliği birbirine yakın bulunmuştur (94,95). 2016 yılında Lin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise; servikal stroma invazyonu tespitinde DAG ve dinamik kontrastlı görüntüler karşılaştırılmış ve DAG duyarlılığı (%92-100) dinamik kontrastlı görüntülemeye (%58-50) göre belirgin yüksek bulunurken, özgüllükleri benzer bulunmuştur (%90-96 ve %94-97) (96).

Verilerimizin analizinde miyometriyal invazyon derinliği ve servikal stroma invazyonunun yanlış tahmin edildiği hastaların, hem T2A-DAG kombinasyonu hem de dinamik kontrastlı yapılan değerlendirmelerde aynı hastalar olduğu görülmüştür. Buda, bizim hastalarımızda yanlış pozitif ve negatifliğe neden olan durumlarda ek sekansların ek fayda vermediği şeklinde yorumlanabilir. Ancak çalışmamızda bu şekildeki hastaların sayısının azlığı, genel çıkarımlar yapılmasına engeldir.

Evre IIIA endometriyal kanser tanısal isabetliliğinde MR görüntülemenin performansı %75 duyarlılık ve %97 özgüllük ile yüksek bulunmuştur. T2A-DAG

kombinasyonu ve dinamik kontrastlı görüntülerin performansları ise birbirine üstün bulunmamıştır.

LN metastazlarının prognoz üzerine kötü etkisi bilindiğinden, metastazı olan hastalarda sistematik lenfadenektomi önerilmektedir (11). Bir meta-analizde, LN metastazlarının MR görüntüleme aracılığıyla %43,5 duyarlılık ve %96 özgüllük ile saptanabildiği görülmüştür (93). Çalışmamızda T2A-DAG kombinasyonu üzerinden %60 duyarlılık ve %100 özgüllük ile; dinamik kontrastlı görüntüler üzerinden %80 duyarlılık ve %100 özgüllük ile LN metastazları saptanmıştır. Bahsedilen önceki çalışmaya göre duyarlılığın biraz daha yüksek olması, metastatik LN değerlendirilirken kriter olarak sadece kısa aks çapı değil, ADC haritalardaki sinyal ve diğer morfolojik kriterlerinde kullanılmasından kaynaklanmış olabilir. Nitekim ADC değerleri ve morfolojik kriterlerin kullanıldığı Lin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da, metastatik LN saptamada kısa aks çapı 5 mm'ye kadar düşürülürken daha iyi duyarlılık ve benzer özgüllük elde edilmiştir (92). Metastatik paraaortik LN açısından yapılan değerlendirmede duyarlılık oldukça düşük (%33), özgüllük ise yüksekti (%94). Metastatik pelvik LN ile aynı şekilde değerlendirme yapılmasına rağmen oluşan bu farkın nedeni, kliniğimizdeki alt abdomen çekim protokolünde görüntülemeye paraaortik alanın kısa bir kesiminin dahil olması olabilir.

Volümetrik ölçümler başta olmak üzere kantitatif değerlendirmelerin, çeşitli kanserlerde; tedaviye cevap, prognoz tayini ve cerrahi planlamaya ilişkin faydaları araştırma konusu olmuştur (89,91). Endometriyum kanserinde ise 2015 yılında tümör hacim ölçümleri ile başlayan süreçle, kantitatif değerlendirmelerin cerrahi öncesi evreleme ve prognoz tayinindeki muhtemel faydaları halen araştırılmaya devam etmektedir (14). Bugüne kadar kullanılan MR kantitatif değerlendirme yöntemleri arasında TAR, TVR ve tümör ADC değeri ölçümleri bulunmaktadır. Kantitatif yöntemlerin, harcanan vakit ve bilgisayar yazılımı gereksinimi açısından aralarında farklılıklar bulunmaktadır. Bu tür yöntemlerin günlük pratikte kullanılabilmesi için; kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir ve ulaşılabilir olurken; aynı zamanda uygun duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması beklenir.

Tümör alanı ve uterus alanının, bir bilgisayar yazılımı aracılığıyla ölçülmesi ile elde edilen TAR değerinin; miyometriyal invazyon derinliği ve tümör derecesi ile ilişkisi daha önce araştırılmıştır (90). Bu çalışmaya göre, %34,6 kesme değeriyle derin miyometriyal invazyonun %85 duyarlılık ve özgüllükle saptanabildiği görülmüştür. Çalışmamızda ise %23,3 kesme değeriyle %82 duyarlılık ve %80 özgüllükle derin miyometriyal invazyon tahmin edilebildiği görülmüştür. Kesme değerinde hesaplanan bu farklılık önceki çalışmada yalnızca evre IA ve IB tümörü olan hastaların değerlendirilmesinden kaynaklanmış olabilir. Bulunan bu değerler derin miyometriyal invazyon değerlendirilirken TAR ölçümünün radyologlara yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, yüksek ve düşük dereceli tümörlerin TAR ile birbirinden ayrılabilirdiğini bulan önceki çalışmanın aksine; çalışmamızda tümör derecesi ve TAR arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. TAR ölçümünün tekrarlanılabilirliği açısından yapılan değerlendirmelerde önceki çalışmaya benzer olarak, iki okuyucu arası uyumun mükemmel olduğunu bulduk (ICC=0,940). Ayrıca çalışmamızda değerlendirilen okuyucu içi uyum da mükemmeldi (ICC=0,978). TAR değeriyle; prognostik faktörlerden olan servikal stroma invazyonu, LVSI ve LN metastazı varlığının ilişkisi de çalışmamızda araştırılmıştır. Bu faktörlerin her biriyle TAR değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Bunun nedeni, genel olarak tümör boyutunun artmasıyla prognozun kötüleşmesi olabilir (5).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda TVR ölçümlerinin etkinliği araştırılırken farklı volümetrik ölçüm yöntemleri kullanılmıştır. Bunlardan bir tanesi tümör ve uterusun en büyük izlendiği kesitte üç boyutunun da ölçülmesi yoluyla hacminin hesaplandığı, günlük pratikte kolay uygulanabilir ve özel yazılım gerektirmeyen bir yöntemdir (18,90). Bir diğer yöntem olan segmentasyonda ise tümör ve uterusun izlendiği tüm kesitlerde dış kenarların elle çizilmesi sonrası bilgisayar yazılımı yardımıyla hacimler hesaplanmaktadır (14–16). Çalışmamızda bu iki farklı yöntemin etkinliğini karşılaştırmak için iki şekilde de ölçüm yapılmıştır. Ayrıca ADC haritalar üzerinden çizilen tümör konturlarının gerçek tümör boyutuna (peritümöral ödem etkisi düşünülerek)

daha yakın olabileceği hipotezimizden yola çıkarak, ADC harita üzerinden segmentasyon yöntemiyle de tümör hacmi hesaplanmıştır.

3D metrik yöntemiyle elde ettiğimiz TVR değerinin miyometriyal invazyon derinliğinin tahmininde %18,3 kesme değeriyle %71 duyarlılık ve %88 özgüllükle kullanılabileceği bulunmuştur. Tekrarlanılabilirliği açısından yapılan değerlendirmelerde okuyucu içi uyumu mükemmel bulunmuştur (ICC=0,902).

Segmentasyon yöntemiyle tümör konturlarının T2A görüntülerde çizilerek elde ettiğimiz TVR değerinin miyometriyal invazyon derinliğinin tahmininde %11,1 kesme değeriyle %88 duyarlılık ve %80 özgüllükle kullanılabileceği bulunmuştur. Derin miyometriyal invazyon tahmininde Nougaret ve ark. yaptıkları çalışmada %25 kesme değeri ile %100 duyarlılık ve %84 özgüllük, Şahin ve ark. ise %7,3 kesme değeri ile %86 duyarlılık ve %47 özgüllük bulmuştur. TVR kullanımını sınırlandıran; kesme değerleri, duyarlılık ve özgüllükte görülen çalışmalar arası bu farkların oluşumunda, araştırılan hasta sayısının yeterli olmaması ve dahil edilen hastaların evreleri arasında farklılıklar olması rol oynamış olabilir.

Çalışmamızda TVR ve TAR değerlerinin günlük rutin uygulamalarda kullanımının etkinliği araştırılırken, değerlendirilen hastanın cerrahi öncesi tümörünün evresi kesin olarak bilinemeyeceğinden, hastaların çalışmaya alınması tümör evresinden bağımsız olarak yapılmıştır.

Daha önceki çalışmalarda, segmentasyon yöntemiyle hesaplanan TVR değerinin tümör derecesi ile ilişkisi incelenmiş ve çelişkili sonuçlar bulunmuştur (14,16). Yalnızca bir çalışmada grade 3 tümörlerin diğer derecelerden %83 duyarlılık ve %65 özgüllük ile ayrılabilirdiği saptanmıştır. Şahin ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise tümör derecesi ve TVR arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda buna benzer şekilde tümör dereceleri ile TVR arasında pozitif yönlü ilişki saptansada, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ek olarak, yaptığımız analizlerde TVR değeri ile servikal stromal invazyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

LVSI ve metastatik LN varlığı açısından ise çalışmamızda TVR değeriyle anlamlı ilişki saptadık. Segmentasyon yöntemiyle hesaplanan TVR değerinin LVSI ile ilişkisinin araştırıldığı iki farklı çalışmada çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır (14,16). LN metastazı yönünden ise; çalışmamızda bulduğumuz TVR ve LN metastazı arası ilişki; patolojik değerlendirmede tümör boyutunun LN metastazı ile ilişkili olduğunu bulan çalışmalarla uyumludur (97).

Segmentasyon yöntemiyle TVR ölçümünün okuyucular arası uyumluluk değeri önceki çalışmalarda olduğu gibi (0,82-0,89), çalışmamızda da mükemmel düzeyde bulunmuştur (ICC=0,953) (14). Ayrıca yüksek bulduğumuz okuyucu içi uyumluluk değeri göz önüne alındığında (ICC=0,922), segmentasyon yöntemiyle TVR ölçümleri aynı tümörde tekrarlandığında radyologlar tarafından benzer sonuçlar bulunacağı düşünülebilir.

Bu değerlendirmelerimize ek olarak, tümör konturlarını ADC haritalar üzerinde çizerek; segmentasyon ile tümör hacmi ve TVR hesaplamaları yaptık. Yapılan ROC analizleri sonucu bu yöntemle hesaplanan TVR değeri kullanılarak %7,6 kesme değeri ile %94 duyarlılık ve %67 özgüllükle derin miyometriyal invazyon tahmini yapılabildiği saptanmıştır. Yüksek duyarlılığı nedeniyle yanlış negatif sonuçların az bulunduğu bu yöntemin, günlük pratikte kullanım alanları olabilir.

Farklı kantitatif yöntemlerin kullanımlarının ve etkinliklerinin, birbiriyle karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. 3D metrik yöntemiyle TVR ölçümünün, TAR ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; miyometriyal invazyon derinliği tahmininde TAR değerinin daha değerli olduğu bulunmuştur (90). Bizim çalışmamızda da buna benzer şekilde, 3D metrik yoluyla elde edilen TVR ile karşılaştırıldığında; TAR ile daha yüksek duyarlılıkla derin miyometriyal invazyon tahminin yapılabildiği görülmüştür. MR görüntüleme iki planda üç sekansın (T2A, DAG, dinamik kontrastlı) ayrı ayrı kullanılarak tümör konturlarının çizildiği ve çıkan farklı TVR değerlerinin karşılaştırıldığı Nougaret ve ark. tarafından yapılan çalışmada, en iyi sonuçlara aksiyel oblik DAG ile ulaşılmıştır (özgüllük: %93, duyarlılık %100) (14). Ancak bu çalışmada saptanan yüksek isabetlilik takip eden çalışmalarda görülmemiştir (16).

Çalışmamızda ise TVR hesaplanırken kullanılan; hem farklı hacim hesaplama yöntemleri hem de iki farklı sekanstaki ölçümler birbiriyle karşılaştırılmıştır. Bunlar arasında derin miyometriyal invazyon tahmininde en iyi isabetliliğe T2A görüntüler üzerinden segmentasyon yöntemiyle ulaşılmıştır. Ancak segmentasyon yönteminin 3D metrik yöntemine göre nispeten daha fazla vakit alması ve özel bilgisayar yazılımı gerekliliği, bu yöntemin dezavantajı olarak değerlendirilebilir.

ADC değerlerinin herhangi bir dokudaki hücre yoğunluğu ve hücrelerde nükleus-sitoplazma oranıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bunların artması suyun serbest difüzyonu kısıtlanmakta ve ADC haritalarında sinyal intensitesinin azalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle ölçülen ADC değerlerinin tümör derecesi ile ilişkisi araştırma konusu olmuştur (98). Çalışmamızda grade 1 ve 2 tümörlerde ölçülen ortalama ADC değerleri birbirine yakın bulunurken; grade 3 tümörlerde ölçülen ortalama ADC değerlerinin bunlara göre istatikselsel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. Verilerimiz grade 3 tümörlerin ortalama ADC değerleri ile ayrılabilceğini göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, cerrahi öncesi biyopsi sonucu ile saptanan tümör derecesinin isabetliliğinin orta düzeyde bulunduğu göz önüne alındığında; görüntüleme kullanılarak grade 3 tümörlerin diğerlerinden ayrılması cerrahi öncesi risk sınıflandırmasında yararlı olabilir (17). Ancak ADC değerleri ile tümör derecesi tahminiyle ilgili yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bulunmuştur, bu nedenle ortalama ADC ölçümünün grade tahmininde rutin olarak kullanılabilmesinden önce ek çalışmalara ihtiyaç vardır (14,98). Ayrıca ADC ölçümlerinin yapıma şekli konusunda çalışmalar arası standart bir yaklaşım yoktur.

Ortalama ADC değerini kullanarak metastatik lenf nodlarını diğerlerinden ayırmaya yönelik yaptığımız analizlerde; normal LN ADC değerleri ile metastatik LN ADC değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Metastatik LN ortalama ADC değerleri kısmen daha düşük bulunsada, bariz çakışma görüldü. ADC değerlerinin metastatik LN değerlendirmede tek başına kullanımından ziyade; LN boyutlarıyla ilgili kriterlerin eklenmesiyle birlikte

kullanımının etkinliğine dair çalışmalar, araştırmaların bu yönde devam etmesinin faydalı olabileceğini düşündürmektedir (92).

Tümör ortalama ADC ölçümleri kullanılarak, endometriyum kanserinde evre I hastalıkta risk gruplarına göre ayırım yapılabileceğini gösteren Wang ve ark. tarafından yapılan çalışma doğrultusunda, hastalarımızı üç risk kategorisine ayırarak analizler yaptık (19). Ortalama tümör ADC değeri, TAR ve T2A görüntülerden segmentasyon yöntemiyle ölçtüğümüz TVR değerleriyle, yalnızca yüksek ve düşük risk gruplarının birbirinden ayrılabildeğini gördük. Bunun muhtemelen nedeni, çalışmamızda risk sınıflamasında kullanılan parametrelerden; tümör derecesiyle kantitatif ölçümlerin çoğu arasında belirgin ilişki bulunmamış olması olabilir.

Sonuç olarak; bazı çalışmalarda, endometriyal kanser evrelemede kontrast ajan gerekmeksizin T2A ve DAG kullanımının yeterli olup olmayacağı araştırma konusu olmuştur (94). Buna paralel olarak bizim bulgularımız da T2A-DAG kombinasyonu ile yapılan değerlendirmelerin, tek başına yeterli olabileceği yönünde yorumlanabilir. Bu durum, özellikle intravenöz kontrast ajan alması renal fonksiyon bozukluğu nedeniyle uygun olmayan hastalarda önemlidir. Kontrast madde kullanmadan yapılan değerlendirmeler; miyometriyal invazyonu ve servikal stroma invazyonunun MRG ile isabetli tahmin edilebilmesini sağlarken; çekim sürelerinin kısalması, hastaların tetkike olan uyumunun arttırılması ve maddi giderin azaltılması gibi ek avantajlar da sunacaktır. Buna paralel; endometriyal kanserin cerrahi öncesi MRG ile evrelemesiyle ilgili güncel rehberler, bazı durumlarda kontrast madde kullanılmadan inceleme yapılabileceği önerisinde bulunmaktadır. Bu durumlar, radyoloğun çekim sırasında mevcut bulunmasını ve küçük, iyi sınırlı, miyometriyuma invazyonu yüzeysel bir tümörün saptanmasını içermektedir (22).

Çalışmamızın sonuçları kantitatif yöntemlerin miyometriyal invazyon derinliğini saptamada tek başına kullanımından ziyade rutin radyolojik değerlendirmenin yanında kullanıldığında faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Kalitatif yöntemlerle yüzeysel miyometriyal invazyon olarak

değerlendirilen olgularda; özellikle duyarlılığı yüksek yöntemlerle ölçülen TVR değeri, kesme değerinin üstünde bulunduğu yanlış negatiflik açısından radyoloğa ve cerraha uyarıcı olabilir. Buna ek olarak, kalitatif yöntemlerde yanlış negatiflikleri arttıran durumlarda (leiomyom, adenomyozis vb.) kantitatif yöntemlerin kullanımı daha faydalı olabilir. Kullanıcı bağımlılığını azaltan ve radyoloğa yardımcı bu yöntemler, gelecekte geliştirilebilecek bilgisayar yazılımları ile daha otomatik ve kısa sürede uygulanır hâle gelebilir.



ÖZET

Endometriyum Kanserinde Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Kantitatif Değerlendirmenin Prognostik Öneminin Araştırılması

AMAÇ: Endometriyum kanserinde cerrahi öncesi evreleme ve prognoz tahmininde, T2A-DAG kombinasyonu ile dinamik kontrastlı MR görüntülerinin etkinliğinin karşılaştırılması; bunun yanında kantitatif değerlendirmelerin muhtemel kullanım alanlarının araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD: Cerrahi öncesi alt abdomen MRG tetkiki yapılan 42 hastanın (ortalama yaş 58) görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Patolojik bulgulardan habersiz iki okuyucu tarafından, farklı zamanlarda T2A-DAG kombinasyonu ve dinamik kontrastlı MR görüntüleri ayrı ayrı, birbirinden bağımsız şekilde değerlendirildi. Son olarak, iki okuyucunun ayrıştığı noktalar konsensüs ile giderildi. Değerlendirmemiz içinde miyometriyal invazyon derinliği, servikal stroma invazyonu, serozal-adneksal invazyon, metastatik pelvik-paraaortik LN ve mesane-rektum invazyonu bulunuyordu.

Bunlara ek olarak, aşağıda bahsedilen kantitatif değerlendirmeler yapıldı; T2A görüntülerde tümörün en büyük olduğu kesitte tümör ve uterusun dış konturlarının çizilmesiyle otomatik alan hesaplaması yapıldı ve tümör alan oranı (TAR) elde edildi. T2A görüntülerde iki farklı ölçüm yöntemi ile (3D metrik ve segmentasyon) tümör ve uterus hacmi hesaplanarak iki farklı tümör hacim oranı (TVR) elde edildi. ADC haritası üzerinden tümör hacmini segmentasyon yöntemiyle ölçerek ayrı bir TVR değeri hesaplandı. ADC haritasında tümörün görsel olarak en düşük sinyalli olduğu üç farklı kesitte ROI çizilerek tümör ortalama ADC değerleri elde edildi. Görüntülerin değerlendirmesi ile bulunan kalitatif ve kantitatif sonuçların, patolojik değerlendirmeler ile karşılaştırılarak etkinlikleri araştırıldı.

BULGULAR: T2A-DAG kombinasyonu ve dinamik kontrastlı MR görüntüleri üzerinden yapılan kalitatif değerlendirmelerdeki okuyucu içi ve okuyucular arası uyum genel olarak mükemmel düzeydeydi. Miyometriyal

invazyon, servikal stroma invazyonu, serozal adneksal invazyon ve mesane-
rektum invazyonu açısından dinamik kontrastlı görüntüler ve T2A-DAG ile
yapılan değerlendirmelerin etkinlikleri benzerdi. Metastatik LN saptamada
dinamik kontrastlı görüntülerde diğer değerlendirmeye göre benzer özgüllükle
daha yüksek duyarlılık elde edildi.

Kantitatif değerlendirmelerimiz içinde bulunan TAR ve TVR ölçümleri ile
miyometriyal invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki bulundu. Bunlar içinde
derin miyometriyal invazyon tahmininde en yüksek isabetlilik oranlarına T2A
görüntülerde segmentasyon yöntemi ile ölçtüğümüz TVR değerleriyle ulaşıldı
(kesme değeri %11,05; %88 duyarlılık, %80 özgüllük). TAR ve TVR
değerleriyle tümör derecesi arasında anlamlı ilişki bulunmadı. TAR ile servikal
stroma invazyonu arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0,030$). TAR ve TVR
açısından okuyucu içi ve okuyucular arası uyum mükemmel düzeyde saptandı.

Grade 3 tümörlerin ortalama ADC ölçüm değerleri kullanılarak diğer
derecelerden ayrılabilirdiği görüldü ($p<0,001$). Metastatik ve normal LN
ortalama ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

SONUÇ: Endometriyum kanserinin cerrahi öncesi uygun evrelemesi,
daha agresif cerrahi tedavilerden kaçınmaya olanak sağlar. Bu bağlamda
MRG tanısal isabetliliği yüksek, değerli bir görüntüleme modalitesidir. Kalitatif
değerlendirmelere eklenecek kantitatif ölçümler MR görüntülemenin
isabetliliğini daha da arttıracaktır. Ayrıca, bulgularımız endometriyal kanserin
cerrahi öncesi evrelemesinde, kontrast kullanımı gereksizdir. DAG
eklenerek yapılacak değerlendirmelerin, yeterli etkinliği olabileceği savını
desteklemektedir.

Anahtar sözcükler: cerrahi öncesi evreleme, endometriyum kanseri, kantitatif
değerlendirme, miyometriyal invazyon, MRG

SUMMARY

Investigation of the Prognostic Value of Quantitative Evaluation with Magnetic Resonance Imaging in Endometrial Cancer

OBJECTIVE: To compare the effectiveness of T2W-DWI combination and dynamic contrast-enhanced MR images in pre-surgical staging and prognosis prediction. In addition, it is aimed to investigate the possible uses of quantitative evaluations.

MATERIAL AND METHOD: Images of 42 patients (mean age 58) who underwent pelvic MRI examination before surgery were retrospectively analyzed. T2W-DWI combination and dynamic contrast-enhanced MR images were evaluated separately by two readers, at different times, who were blinded to the pathological findings. Finally, if the two readers reported discrepant findings, consensus among the readers was achieved by interpreting the images together. Our evaluation included depth of myometrial invasion, cervical stromal invasion, serosal-adnexal invasion, metastatic pelvic-paraaortic LNs and bladder-rectum invasion.

In addition, the quantitative evaluations made were mentioned below; the automatic area calculation was made by drawing the outer contours of the tumor and the uterus on the T2W image where the tumor was largest, then the tumor area ratio (TAR) was calculated. The tumor volume ratios (TVR) were obtained by using two different measurement methods; the segmentation and the 3D metric method on the T2W image. In addition, a separate TVR value was calculated by measuring the tumor volume by using segmentation method on the ADC map. Tumor mean ADC values were obtained by drawing ROI in three different sections where the tumor had the lowest visual signal on the ADC map. The effectiveness of the qualitative and quantitative evaluations were compared with the pathological evaluations.

RESULTS: Intra-reader and inter-reader agreement was almost perfect in the qualitative evaluations made on T2W-DWI combination and dynamic

contrast-enhanced MR images. The effectiveness of evaluations with dynamic contrast-enhanced images and T2W-DWI were similar in terms of myometrial invasion, cervical stromal invasion, serosal-adnexal invasion, and bladder-rectum invasion. Higher sensitivity with similar specificity was obtained with the dynamic contrast-enhanced images in metastatic LN detection compared to other evaluation.

A significant correlation was found between TAR and TVR measurements in our quantitative evaluations and the depth of myometrial invasion. Among these, the highest accuracy rates in deep myometrial invasion prediction were achieved with TVR values measured on T2W images by segmentation method (cut-off value 11.05%; sensitivity 88%, specificity 80%). There was no significant relationship between the TAR- TVR values and the tumor grade. A significant relation was found between the TAR and the cervical stromal invasion ($p < 0.030$). In terms of TAR and TVR, intra-reader and inter-reader agreement was almost perfect.

Grade 3 tumors were found to be distinguished from other grades by using mean ADC measurement values ($p < 0.001$). No statistically significant difference was found between metastatic and normal LN in mean ADC values.

CONCLUSION: Accurate staging of endometrial cancer before surgery allows avoiding more aggressive surgical treatments. In this context, MRI is a valuable imaging modality with high diagnostic accuracy. When used in conjunction with the qualitative assessments, the quantitative measurements will further increase the accuracy of MR imaging. In addition, we suggest that the combination of T2W and DW images may be sufficiently effective for pre-operative staging of endometrial cancer, without the use of contrast agents.

Keywords: endometrial cancer, myometrial invasion, MRG, pre-op staging, quantitative evaluation

KAYNAKLAR

1. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569–78.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, ve ark. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941–53.
3. Sheikh MA, Althouse AD, Freese KE, Soisson S, Edwards RP, Welburn S, ve ark. USA Endometrial Cancer Projections to 2030: Should we be concerned? *Futur Oncol*. 2014;10(16):2561–8.
4. Aplin JD, Fazleabas AT, Glasser SR, Giudice LC, editors. The Endometrium: Molecular, Cellular, and Clinical Perspectives. 2nd ed. Informa Healthcare. 2008.
5. Ellenson LH, editor. Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma. New York, NY, USA: Springer International Publishing; 2017.
6. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15:10–7.
7. Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143:37–50.
8. Lin MY, Dobrotwir A, McNally O, Abu-Rustum NR, Narayan K. Role of imaging in the routine management of endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143:109–17.
9. Beddy P, O'Neill AC, Yamamoto AK, Addley HC, Reinhold C, Sala E. FIGO Staging System for Endometrial Cancer: Added Benefits of MR Imaging. *Radiographics*. 2012;32:241–54.
10. Larson DM, Patrick Connor G, Broste SK, Krawisz BR, Johnson KK. Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 1996;88(3):394–8.
11. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann

- J, ve ark. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;0:1–26.
12. Panici PB, Basile S, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M, Scambia G, ve ark. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: Randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(23):1707–16.
 13. Huang YT, Huang YL, Ng KK, Lin G. Current status of magnetic resonance imaging in patients with malignant uterine neoplasms: A review. *Korean J Radiol.* 2019;20(1):18–33.
 14. Nougaret S, Reinhold C, Alsharif SS, Addley H, Arceneau J, Molinari N, ve ark. Endometrial Cancer: Combined MR Volumetry and Diffusion-weighted Imaging for Assessment of Myometrial and Lymphovascular Invasion and Tumor Grade. *Radiology.* 2015;276(3):797–808.
 15. Thieme SF, Collettini F, Sehouli J, Biocca L, Lella A, Wagner M, ve ark. Preoperative evaluation of myometrial invasion in endometrial carcinoma: Prospective intra-individual comparison of magnetic resonance volumetry, diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Anticancer Res.* 2018;38(8):4813–7.
 16. Sahin H, Sarioglu FC, Bagci M, Karadeniz T, Uluer H, Sancı M. Preoperative Magnetic Resonance Volumetry in Predicting Myometrial Invasion, Lymphovascular Space Invasion, and Tumor Grade: Is It Valuable in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage I Endometrial Cancer? *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(4):666–74.
 17. Batista TP, Cavalcanti CLC, Tejo AAG, Bezerra ALR. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis for predicting the final pathology grading in uterine endometrioid carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(9):1367–71.
 18. Bonatti M, Pedrinolla B, Cybulski AJ, Lombardo F, Negri G, Messini S, ve ark. Prediction of histological grade of endometrial cancer by means of MRI. *Eur J Radiol.* 2018;103(April):44–50.
 19. Wang S, Liu J, Yuan F, Chen X, Ma F, Zhang G, ve ark. The ability of ADC measurements in the assessment of patients with stage I endometrial carcinoma based on three risk categories. *Acta radiol.* 2019;60(1):120–8.

20. Kishimoto K, Tajima S, Maeda I, Takagi M, Ueno T, Suzuki N, ve ark. Endometrial cancer: Correlation of apparent diffusion coefficient (ADC) with tumor cellularity and tumor grade. *Acta radiol.* 2016;57(8):1021–8.
21. Nougaret S, Lakhman Y, Vargas HA, Colombo PE, Fujii S, Reinhold C, ve ark. From Staging to Prognostication: Achievements and Challenges of MR Imaging in the Assessment of Endometrial Cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2017;25(3):611–33.
22. Nougaret S, Horta M, Sala E, Lakhman Y, Thomassin-Naggara I, Kido A, ve ark. Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol.* 2019;29:792–805.
23. Vize PD, Seufert DW, Carroll TJ, Wallingford JB. Model systems for the study of kidney development: Use of the pronephros in the analysis of organ induction and patterning. *Dev Biol.* 1997;188:189–204.
24. Ludwig KS, Landmann L. Early development of the human mesonephros. *Anat Embryol (Berl).* 2005;209(6):439–47.
25. Gruenwald P. The relation of the growing müllerian duct to the wolffian duct and its importance for the genesis of malformations. *Anat Rec.* 1941;81:1–19.
26. Kobayashi A, Kwan KM, Carroll TJ, McMahon AP, Mendelsohn CL, Behringer RR. Distinct and sequential tissue-specific activities of the LIM-class homeobox gene *Lim1* for tubular morphogenesis during kidney development. *Development.* 2005;132(12):2809–23.
27. Wilson JD, George FW, Griffin JE. Hormonal Control of Sexual Development. *Science (80).* 1981;211:1278–84.
28. Hashimoto R. Development of the human Müllerian duct in the sexually undifferentiated stage. *Anat Rec.* 2003;272A(2):514–9.
29. Kurita T, Cooke PS, Cunha GR. Epithelial-stromal tissue interaction in paramesonephric (Müllerian) epithelial differentiation. *Dev Biol.* 2001;240(1):194–211.
30. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically Oriented Anatomy. 8th Edi. Baltimore: Williams and Wilkins. Wolters Kluwer Health; 2018.
31. Sharkey AM, Smith SK. The endometrium as a cause of implantation failure.

Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003;17(2):289–307.

32. Ludwig H, Spornitz UM. Microarchitecture of the Human Endometrium by Scanning Electron Microscopy: Menstrual Desquamation and Remodeling. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;28–46.
33. Chris 73. Menstrual Cycle [Internet]. Wikimedia Commons, CC BY-SA 3.0. Erişim adresi: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=19707>
34. Lenton EA, Landgren B-M, Sexton L, Harper R. Normal variation in the length of the follicular phase of the menstrual cycle: effect of chronological age. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;91:681–4.
35. Lenton EA, Landgren B-M, Sexton L. Normal variation in the length of the luteal phase of the menstrual cycle: identification of the short luteal phase. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;91:685–9.
36. Tabibzadeh S. The signals and molecular pathways involved in human menstruation, a unique process of tissue destruction and remodelling. *Mol Hum Reprod.* 1996;2:77–92.
37. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, ve ark. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril.* 2001;76:874–8.
38. Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(2):401–8.
39. Nevadunsky NS, Van Arsdale A, Strickler HD, Moadel A, Kaur G, Levitt J, ve ark. Obesity and age at diagnosis of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2):300–6.
40. Piulats JM, Guerra E, Gil-Martín M, Roman-Canal B, Gatiús S, Sanz-Pamplona R, ve ark. Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2017;145(1):200–7.
41. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, ve ark. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(SUPPL.6).

42. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(5):1213–23.
43. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: A synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(12):1531–43.
44. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, ve ark. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(22):1652–62.
45. Folsom AR, Anderson KE, Sweeney C, Jacobs DR. Diabetes as a risk factor for death following endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;94(3):740–5.
46. Lindgren AM, Nissinen AM, Tuomilehto JO, Pukkala E. Cancer pattern among hypertensive patients in North Karelia, Finland. *J Hum Hypertens.* 2005;19(5):373–9.
47. Burkman RT, Collins JA, Shulman LP, Williams JK. Current perspectives on oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(2 SUPPL.):4–12.
48. Viswanathan AN, Feskanich D, De Vivo I, Hunter DJ, Barbieri RL, Rosner B, ve ark. Smoking and the risk of endometrial cancer: Results from the nurses' health study. *Int J Cancer.* 2005;114(6):996–1001.
49. Kurman RJ, Cargangu ML, Herrington CS, Young RH, editors. World Health Organization Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. 4th Editio. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon; 2014.
50. Ali A, Black D, Soslow RA. Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26(2):115–23.
51. Heatley MK. Atypical polypoid adenomyoma: A systematic review of the English literature. *Histopathology.* 2006;48(5):609–10.
52. Seward S, Ali-Fehmi R, Munkarah AR, Semaan A, Al-Wahab ZR, Elshaikh MA, ve ark. Outcomes of patients with uterine serous carcinoma using the revised FIGO staging system. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22(3):452–6.

53. Dijkhuizen FPHLJ, Mol BWJ, Brölmann HAM, Heintz APM. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: A meta-analysis. *Cancer*. 2000;89(8):1765–72.
54. Abdaal A, Mushtaq Y, Khasati L, Moneim J, Khan F, Ahmed H, ve ark. Post-menopausal bleeding – Is transvaginal ultrasound a useful first-line investigation in tamoxifen users? *Post Reprod Heal*. 2018;24(2):72–8.
55. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, ve ark. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 study. *J Clin Oncol*. 2012;30(7):695–700.
56. Gonthier C, Trefoux-Bourdet A, Koskas M. Impact of Conservative Managements in Young Women With Grade 2 or 3 Endometrial Adenocarcinoma Confined to the Endometrium. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(3):493–9.
57. Phelippeau J, Koskas M. Impact of Radical Hysterectomy on Survival in Patients with Stage 2 Type1 Endometrial Carcinoma: A Matched Cohort Study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(13):4361–7.
58. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, Sánchez Pérez MJ, Hollecsek B, Bielska-Lasota M, ve ark. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: Results of the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015;51(15):2191–205.
59. Epstein E, Blomqvist L. Imaging in endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(5):721–39.
60. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, ve ark. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5331–6.
61. Kitchener H, Swart AMC, Qian W, Amos C, Parmar MKB. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC Trial) A Randomized Study. *Lancet*. 2009;373:125–36.
62. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in

- endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):459–76.
63. Shih KK, Yun E, Gardner GJ, Barakat RR, Chi DS, Leitao MM. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2011;122(3):608–11.
 64. Creutzberg CL, Van Putten WLJ, Koper PCM, Lybeert MLM, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, ve ark. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: Multicentre randomised trial. *Lancet.* 2000;355(9213):1404–11.
 65. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, ve ark. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004;92(3):744–51.
 66. Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, ve ark. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373(9658):137–46.
 67. Nout RA, Smit VTHBM, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, ve ark. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2010;375(9717):816–23.
 68. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, ve ark. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: A Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2008;108(1):226–33.
 69. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, ve ark. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1273–85.

70. Leone FPG, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein SR, ve ark. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: A consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(1):103–12.
71. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y, Sugimura K. Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer. *Eur Radiol.* 2009;19(6):1529–36.
72. Eriş S. Manyetik Rezonans Görüntüleme Teknikleri. Pamukkale Üniversitesi; 2008.
73. Hornak JP. The Basics of MRI [İnternet]. 1996. Erişim adresi: <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/index.html>
74. Öztürker C, Sönmez G. Endometrium ve Serviks Kanserlerinde Görüntüleme. In: Türk Radyoloji Seminerleri. 2015. p. 1–11.
75. Rauch GM, Kaur H, Choi H, Ernst RD, Klopp AH, Boonsirikamchai P, ve ark. Optimization of MR Imaging for Pretreatment Evaluation of Endometrial and Cervical Cancer. *Radiographics.* 2014;34(4):1082–98.
76. de Figueiredo EHMSG, Borgonovi AFNG, Doring TM. Basic Concepts of MR Imaging, Diffusion MR Imaging, and Diffusion Tensor Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2011;19(1):1–22.
77. Levy A, Medjhouli A, Caramella C, Zareski E, Berges O, Chargari C, ve ark. Interest of diffusion-weighted echo-planar MR imaging and apparent diffusion coefficient mapping in gynecological malignancies: A review. *J Magn Reson Imaging.* 2011;33(5):1020–7.
78. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, ve ark. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: A meta-analysis. *Radiology.* 1999;212(3):711–8.
79. Freeman SJ, Aly AM, Kataoka MY, Addley HC, Reinhold C, Sala E. The revised FIGO staging system for uterine malignancies: Implications for MR imaging. *Radiographics.* 2012;32:1805–27.

80. Fujii S, Kido A, Baba T, Fujimoto K, Daido S, Matsumura N, ve ark. Subendometrial enhancement and peritumoral enhancement for assessing endometrial cancer on dynamic contrast enhanced MR imaging. *Eur J Radiol.* 2015;84(4):581–9.
81. 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(6):1327–38.
82. Deng L, Wang QP, Chen X, Duan XY, Wang W, Guo YM. The combination of diffusion- and T2-weighted imaging in predicting deep myometrial invasion of endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr.* 2015;39(5):661–73.
83. Turan T, Hızlı D, Yılmaz SS, Gundogdu B, Boran N, Tulunay G, ve ark. What is the impact of cervical invasion on lymph node metastasis in patients with stage IIIC endometrial cancer? *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(4):1119–24.
84. Haldorsen IS, Berg A, Werner HMJ, Magnussen IJ, Helland H, Salvesen ØO, ve ark. Magnetic resonance imaging performs better than endocervical curettage for preoperative prediction of cervical stromal invasion in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol.* 2012;126(3):413–8.
85. AlHilli M, Dowdy S, Weaver A, St. Sauver J, Keeney G, Mariani A, ve ark. Incidence and Factors Associated with Synchronous Ovarian and Endometrial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *Gynecol Oncol.* 2012;125(1):109–13.
86. Brown AP, Gaffney DK, Dodson MK, Soisson AP, Belnap TW, Alleman K, ve ark. Survival analysis of endometrial cancer patients with positive lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(5):861–8.
87. Choi HJ, Kim SH, Seo SS, Kang S, Lee S, Kim JY, ve ark. MRI for pretreatment lymph node staging in uterine cervical cancer. *Am J Roentgenol.* 2006;187(5):538–43.
88. Curvo-Semedo L, Lambregts DMJ, Maas M, Thywissen T, Mehsen RT, Lammering G, ve ark. Rectal Cancer : Assessment of Complete Response to Preoperative Combined Radiation Therapy with Chemotherapy —

- Conventional MR Volumetry versus Diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2011;260(3):734–43.
89. Murakami I, Fujii T, Kameyama K, Iwata T, Saito M, Kubushiro K, ve ark. Tumor volume and lymphovascular space invasion as a prognostic factor in early invasive adenocarcinoma of the cervix. *J Gynecol Oncol*. 2012;23(3):153–8.
90. Yan B, Liang X, Zhao T, Niu C, Ding C, Liu W. Preoperative prediction of deep myometrial invasion and tumor grade for stage I endometrioid adenocarcinoma: a simple method of measurement on DWI. *Eur Radiol*. 2019;29(2):838–48.
91. Nougaret S, Rouanet P, Molinari N, Pierredon MA, Bibeau F, Azria D, ve ark. MR volumetric measurement of low rectal cancer helps predict tumor response and outcome after combined chemotherapy and radiation therapy. *Radiology*. 2012;263(2):409–18.
92. Lin G, Ho KC, Wang JJ, Ng KK, Wai YY, Chen YT, ve ark. Detection of lymph node metastasis in cervical and uterine cancers by diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28(1):128–35.
93. Luomaranta A, Leminen A, Loukovaara M. Magnetic resonance imaging in the assessment of high-risk features of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(5):837–42.
94. Bonatti M, Stuefer J, Oberhofer N, Negri G, Tagliaferri T, Schifferle G, ve ark. MRI for local staging of endometrial carcinoma: Is endovenous contrast medium administration still needed? *Eur J Radiol*. 2015;84(2):208–14.
95. Hori M, Kim T, Onishi H, Imaoka I, Kagawa Y, Murakami T, ve ark. Endometrial cancer: Preoperative staging using three-dimensional T2-weighted turbo spin-echo and diffusion-weighted MR imaging at 3.0 T: A prospective comparative study. *Eur Radiol*. 2013;23(8):2296–305.
96. Lin G, Huang YT, Chao A, Lin YC, Yang LY, Wu RC, ve ark. Endometrial cancer with cervical stromal invasion: diagnostic accuracy of diffusion-weighted and dynamic contrast enhanced MR imaging at 3T. *Eur Radiol* [Internet]. 2016;27(5):1867–76. Erişim adresi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-016-4583-0>

97. Schink JC, Miller DS, Lurain JR, Rademaker AW. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer*. 1991;67(11):2791–4.
98. Das SK, Niu XK, Wang JL, Zeng LC, Wang WX, Bhetuwal A, ve ark. Usefulness of DWI in preoperative assessment of deep myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging*. 2014;14(1):1–11.
99. Türk Dil Kurumu Sözlükleri [İnternet]. Erişim adresi: <https://sozluk.gov.tr/>

