

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİUM KANSERLİ HASTALARDA
OPERASYON ÖNCESİ DEĞERLENDİRMEDE
PET-BT'NİN YERİ**

SADET AYHAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2009

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİUM KANSERLİ HASTALARDA
OPERASYON ÖNCESİ DEĞERLENDİRMEDE
PET-BT'NİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

SADET AYHAN

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Hatice DURAK

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xii
TEŞEKKÜR	xiii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
4. AMAÇ	6
5. GENEL BİLGİLER I	
(Uterus Embriyolojisi, Anatomisi, Histolojisi, Benign ve Malign Hastalıkları).....	7
5.1. Uterus Embriyolojisi.....	7
5.2. Uterus Anatomisi.....	7
5.3. Uterus Histolojisi.....	9
5.4. Korpus Uterinin Benign Hastalıkları.....	10
5.4.1. Endometrial Hiperplazi.....	10
5.4.2. Endometrial Polipler.....	11
5.4.3. Uterin Leiomyomlar.....	12
5.4.4. Adenomyosis.....	12
5.5. Korpus Uterinin Malign Hastalıkları	12
5.5.1. Uterin Sarkomlar.....	12
5.5.2. Endometrium Karsinomu.....	12
6. GENEL BİLGİLER II	
(Endometrium kanseri risk faktörleri, yayılım, prognostik faktörler, görüntüleme yöntemleri, tedavi)	14
6.1. Risk Faktörleri.....	14
6.1.1. Obezite.....	15
6.1.2. Diabetes Mellitus.....	15
6.1.3. Hipertansiyon.....	15
6.1.4. Erken menarş ve geç menapoz.....	15

6.1.5.	İnfertilite ve düşük parite.....	15
6.1.6.	Polikistik over sendromu.....	16
6.1.7.	Nullugravidite.....	16
6.1.8.	Endojen östrojen salgılayan tümörler.....	16
6.1.9.	Sigara.....	16
6.1.10.	Diyet ve beslenme tarzı.....	16
6.1.11.	Pelvik Radyoterapi.....	16
6.1.12.	Heredit ve aile öyküsü.....	17
6.1.13.	Oral kontraseptif Kullanımı.....	17
6.1.14.	Tamoksifen.....	17
6.1.15.	Human Papilloma Virus (HPV).....	17
6.1.16.	Ekzojen östrojen kullanımı.....	17
6.2.	Yayılım.....	17
6.3.	Prognostik Faktörler.....	18
6.3.1.	Yaş.....	18
6.3.2.	İrk.....	19
6.3.3.	Histolojik Tip.....	19
6.3.4.	Evre.....	20
6.3.5.	Tümör derecesi (Grade).....	23
6.3.6.	Myometrial İnvazyon Derinliği.....	24
6.3.7.	Servikal Tutulum.....	25
6.3.8.	Vasküler İnvazyon	25
6.3.9.	Adneksiyal Tutulum.....	25
6.3.10.	Peritoneal Sitoloji	25
6.3.11.	Lenf Nodu Tutulumu	26
6.3.12.	Hormon Reseptör Durumu	26
6.3.13.	Ekstraperitoneal Tutulum	26
6.3.14.	Tümör Büyüklüğü.....	27
6.3.15.	DNA Ploidi.....	27
6.3.16.	Onkogen Amplifikasyonu.....	27
6.3.17.	Kanser Antijen 125(CA-125) Düzeyi.....	27
6.4.	Görüntüleme Yöntemleri	28

6.4.1. Ultrasonografi (US)	28
6.4.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	29
6.4.3. Manyetik Rezonans.....	30
6.4.4. PET ve PET-BT	31
6.5. Tedavi Yöntemleri.....	33
7. GENEL BİLGİLER III	34
7.1. Dedektör ve Kristal Yapıları.....	35
7.2. Görüntüleme ve Kullanım Alanları.....	35
7.3. F-18 FDG Tutulumunda Genel Prensipler.....	36
7.4. FDG'nin Normal Vücut Biyodağılımı.....	37
7.5. Standart Uptake değeri (SUV).....	38
8. GEREÇ VE YÖNTEMLER	40
8.1. Hasta Grubu.....	40
8.2. Operasyon, CA 125 Ölçümü ve MR.....	40
8.3. PET/BT Protokolü.....	41
8.4. PET-BT Değerlendirme.....	41
8.5. Verilerin Değerlendirilmesi.....	49
9. BULGULAR.....	51
9.1. Tanımlayıcı Bulgular.....	51
9.2. Korelasyon Bulguları.....	57
9.2.1. Patolojik Tip ve Lenf Nodu İle PET-BT Parametreleri Arasında.....	59
9.2.2. Evre ile PET-BT Parametreleri Arasında.....	59
9.2.3. CA 125 Değeri ile PET-BT Parametreleri Arasında.....	62
9.2.4. Myometrial İnvazyon İle PET-BT Parametreleri Arasında.....	63
9.3. PET-BT İle Vizüel Olarak Myometrial İnvazyon Değerlendirme	65
9.4 Myometrial invazyon değerlendirmede ROC Analizi	70
9.5. Lenf Nodu Metastazı Bulguları.....	80
10. TARTIŞMA.....	82

11. SONUÇ	91
12. KAYNAKLAR	92
13. EKLER	103

TABLolar LİSTESİ:

Tablo 1: WHO Endometrial Hiperplazi Sınıflaması	10
Tablo 2: Kurman ve arkadaşları tarafından 170 hastada sitolojik ve yapısal anormallikleri takibi.....	11
Tablo 3: Tip I ve II adenokarsinomların klinik, histolojik ve moleküler genetik özellikleri.	14
Tablo 4: Endometrium kanserinin histolojik sınıflanması.....	19
Tablo 5: TNM ve FIGO endometrial kanser evrelemesi (Greene 2002)	21
Tablo 6: Yapısal Endometrioid Adenokarsinom Grade Sınıflaması (FIGO).....	23
Tablo 7: Endometrioid Adenokarsinom Nükleer Grade (FIGO).....	23
Tablo 8: Myometrial invazyon ve tümör grade'inin pelvik lenf nodu metastazı riskine kombine etkileri.....	24
Tablo 9: Postmenopozal kontrol grubunun SUVmax-mean-min ve yaş değerleri.....	42
Tablo 10: Tüm Hastaların SUV, SUV_{Toplam} , $R\dot{I}$, CA 125 Değerleri Ortalamaları, Maksimum ve Minimum Değerleri.....	55
Tablo 11: Erken ve Geç Çekimlerinde PET-BT Parametrelerindeki Farklılık.....	55
Tablo 12: Evrelerine göre SUV Değerleri, SUV_{Toplam} , $R\dot{I}$, CA 125 Değerlerinin Ortalama, Maksimum ve Minimum Değerleri.....	56
Tablo 13: Patolojik Myometrial İnvazyon, Lenf Nodu Metastazı, Patolojik Tip, Evre ve CA 125 Değeri ile $SUV_{1-2max-mean-min}$ ve $R\dot{I}$ Değerlerinin Korelasyonu	58
Tablo 14: Patolojik Myometrial İnvazyon, Lenf Nodu Metastazı, Patolojik Tip, Evre ve CA 125 Değeri ile $ROI_{1.2SUVmean-min}$, $SUV_{1-2Toplam}$ Değerlerinin Korelasyonu.....	58
Tablo 15: Evresi 1A Olan Hastalar İle Evre 1A Üzeri Olan Hastaların SUV ve	

RI Değerlerinin Karşılaştırılması.....	62
Tablo 16: Patolojik Myometrial İnvazyon ile Radyolojik ve PET-BT Myometrial İnvazyon Uyumluluğu.....	68
Tablo 17: Patoloji İnvazyon Gruplarına Göre SUV, SUV1-2 _{Toplam} ve RI Değerlerinin Karşılaştırılması.....	69
Tablo 18: Patolojik İnvazyon Gruplarının 2'li Gruplar Halinde SUV, SUV1-2 _{Toplam} Değerlerinin ve RI MWU Testi ile Karşılaştırılması.....	70
Tablo 19: İnvazyon Var-Yok (Grup 1- Grup 2) Ayırımında SUV _{max} , SUV _{mean} ve RI için AUC Değerleri.....	71
Tablo 20: SUV1 _{max} İçin İnvazyon Yok-Var (Grup 1- Grup 2) Ayırımında Kesme Noktaları.....	72
Tablo 21: İnvazyon Var-Yok Ayırımında (Grup 1- Grup 2) ROI1.2SUV _{mean-min} ve SUV _{Toplam} AUC Değerleri.....	74
Tablo 22: ROI1.2SUV1 _{mean} İçin İnvazyon Yok-Var (Grup 1- Grup 2) Ayırımında Kesme Noktaları.....	75
Tablo 23: Yüzeysel (Grup A) ve Derin (Grup B) İnvazyon Olan Hastaların SUV1-2 _{max-mean} Ve RI için AUC değerleri.....	76
Tablo 24: Yüzeysel (Grup A) ve Derin (Grup B) İnvazyon Olan Hastaların ROI1.2SUV _{mean-min} ve SUV _{Toplam} için AUC değerleri.....	77
Tablo 25: SUV1 _{Toplam} Değeri İçin Yüzeysel (Grup A) ve Derin (Grup B) İnvazyon Ayırımında Kesme Noktaları.....	78
Tablo 26: SUV1 _{mean} Değeri İçin Yüzeysel (Grup A) ve Derin (Grup B) İnvazyon	

Ayırımında Kesme Noktaları.....	79
Tablo 27: PET-BT ve Patolojik Lenf Nodu Metastazı Çapraz Tablosu.....	80
Tablo 28: MR ve Patolojik Lenf Nodu Metastazı Çapraz Tablosu.....	81

ŞEKİLLER LİSTESİ:

Şekil 1. Uterus Anatomisi	9
Şekil 2. Endometrium Kanseri evrelemesi	22
Şekil 3. ROI 1.2cm olarak hesaplanan PET-BT parametreleri	42
Şekil 4. SUV_{Toplam} Değerinin Hesaplanması	43
Şekil 5. İnvazyon Olmayan Hasta Örneği	46
Şekil 6. Şüpheli İnvazyon için Hasta Örneği	47
Şekil 7. İnvazyon için Hasta Örneği	48
Şekil 8. Evrelerine göre hasta sayısı	51
Şekil 9. Patolojik Tiplerine Göre Hasta Sayısı	52
Şekil 10. Evrelere Göre Histolojik Tip Dağılımı	53
Şekil 11. Evrelerine Göre CA125 Değerinin Düşük- Yüksek Olarak Gruplanması	53
Şekil 12. Patolojik Evrelerine Göre CA 125 Ortalama Değerleri	54
Şekil 13. Evre ile SUV_{1max} Korelasyonu	59
Şekil 14. Evre ile SUV_{2mean} Korelasyonu.....	60
Şekil 15. Evre ile $SUV_{1-2_{Toplam}}$ Korelasyonu	61
Şekil 16. CA 125 Değerinin 16.3 U/ml den Düşük ve Yüksek Gruplarının SUV1-2 max-mean-min Ortalama Değerleri	63
Şekil 17. Myometrial İnvazyon ile SUV_{1mean} Korelasyonu	64
Şekil 18. Myometrial İnvazyon ile $SUV_{1_{Toplam}}$ Korelasyonu	64
Şekil 19. Erken PET-BT Tetkikinde Myometrial İnvazyon İle Patolojik İnvazyonun Karşılaştırılması.	65

Şekil 20. Geç PET-BT Tetkikinde Myometrial İnvazyon İle Patolojik İnvazyonun Karşılaştırılması	66
Şekil 21. PET-BT Myometrial İnvazyon İle Patolojik İnvazyonun Karşılaştırılması	67
Şekil 22. Radyolojik Myometrial İnvazyon İle Patolojik İnvazyonun Karşılaştırılması.....	67
Şekil 23. İnvazyon Olmayan (Grup 1) ve Olan (Grup 2) Hastaları Ayırdetmek için SUVmax, SUVmean ve RI ROC eğrisi	71
Şekil 24. Myometrial İnvazyon Gruplarında 8.6 Kesme Noktasına Göre SUV1max Dağılımı	73
Şekil 25. İnvazyon Olmayan ve Olan Hastaları (Grup 1-Grup 2) Ayırdetmek için , ROI 1.2SUVmean-min ve SUV _{Toplam} ROC eğrisi	74
Şekil 26. Yüzeysel ve Derin İnvazyon Ayırdetmek (Grup A-Grup B) için SUVmax, SUVmean ve RI ROC eğrisi	76
Şekil 27. Yüzeysel ve Derin İnvazyon Ayırdetmek (Grup A-Grup B) için ROI1.2SUVmean-min ve SUV _{Toplam} ROC Eğrisi	77
Şekil 28. Patolojik ve PET-BT'de Lenf Nodu Metastazı Karşılaştırılması	80
Şekil 29. Patolojik ve MR Lenf Nodu Metastazı Karşılaştırılması	81

KISALTMALAR

US:	Ultrasonografi
BT :	Bilgisayarlı tomografi
MR:	Manyetik rezonans
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
PET-BT:	Pozitron emisyon tomografi-Bilgisayarlı tomografi
F-18 FDG:	Flor-18 Florodeoksi glukoz
SUV:	Standart uptake value (Standart uptake değeri)
WHO:	World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)
ISGP:	International Society of Gynecological Pathologists (Uluslar arası Jinekolojik Patologlar Derneği)
HPV:	Human Papilloma Virus
TVS:	Trans vajinal sonografi
FIGO:	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
TAH-BSO:	Total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi
RF:	Radyofrekans
JZ:	Junctional Zone
DTPA:	Dietilen triamin pentaasetik asid
NaI:	Sodyum İyodür
BGO:	Bizmut germanyum oksit
LSO:	Lutenyum oksitortosilikat
ROI:	Region of interest (İlgi alanı)
ROC:	Receiver operating characteristic
AUC:	Area Under the Curve (Eğrinin altında kalan alan)

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince ilgi ve desteğini esirgemeyen ve her zaman saygıyla hatırlayacağım değerli hocalarım Prof. Dr. Hatice Durak'a, Prof. Dr. Berna Değirmenci'ye, Prof. Dr. Erkan Derebeke'e, Prof. Dr. Gamze Çapa Kaya'ya, Doç. Dr. Recep Bekiş'e, Yrd. Doç. Dr. Özhan Özdoğan'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında her aşamada yardımını ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Hatice Durak'a tekrar teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen sevgili eşime ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Banu Uysal'a, Türkan Ertay'a, İsmail Evren'e, Özen Ülker'e ve beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım tüm bölüm çalışanlarına teşekkür ederim.

1. ÖZET

Endometrium Kanserli Hastalarda Operasyon Öncesi Değerlendirmede PET-BT'nin Yeri

Sadet AYHAN, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı 35340, Inciraltı- İzmir

Amaç: Endometrium kanseri tanısı almış hastalara operasyon öncesi evrelendirme amacıyla yapılan dual faz F-18 FDG PET-BT'nin SUV değerlerinin; serum CA125 düzeyi, patoloji ve MR ile korelasyonun ve myometrial invazyonu öngörmeye yerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Aralık 2008- Eylül 2009 tarihleri arasında DEÜTF Nükleer Tıp Anabilim dalında preoperatif evreleme amacıyla dual faz F-18 FDG PET-BT incelemesi uygulanan 30 hastanın dosya bilgileri ve görüntüleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. SUV değerleri (erken ve geç $SUV_{max-mean-min}$, $ROI1.2SUV_{max-mean-min}$ ve SUV_{Toplam}) ve retansiyon indeksleri hesaplanmıştır. F-18 FDG PET-BT ile elde edilen myometrial invazyon, evre, lenf nodu metastazı bulguları, patoloji ve MR sonuçları ve CA125 değerleriyle karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Otuz hastanın yaş ortalaması $59\pm 9(43-76)$ idi. Cerrahi 2002 FIGO evrelemesine göre, dokuz hasta evre 1A, 10 hasta evre 1B, iki hasta evre 1C, altı hasta evre 3C, birer hasta evre 2B, 3A ve 4B'dir. Hastaların ortalama SUV_{max} değerleri 13.3 ± 7 olarak hesaplanmıştır. PET-BT; evre, myometrial invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı ile korele bulunmuştur. ROC analizine göre; myometrial invazyon var-yok ayrımında SUV_{1max} 8.6 kesme noktası için %90 duyarlılık, %89 özgüllük bulunmuştur. Yüzeysel ve derin invazyon ayrımında $SUV_{1Toplam}$ için 1282 kesme noktasında %86 duyarlılık ve %77 özgüllük saptanmıştır. PET-BT'nin lenf nodu metastazı saptamadaki duyarlılığı %85, özgüllüğü %100, PPV %100, NPV %95, doğruluğu %96 olarak hesaplanmıştır. MR'in lenf nodu metastazı saptamada duyarlılığı %57, özgüllüğü %100, PPV %100, NPV %88, doğruluk %90 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: F-18 FDG PET-BT, endometrium kanserli hastalarda prognostik faktörler ile korelasyonu olması, lenf nodu metastazı ve myometrial invazyon değerlendirilmede başarılı olması, tüm vücut incelemesi olduğu için tek bir çalışmada klinisyene hastalık izleminde ve tedavisinde yardımcı bilgi sağlayabilecek bir yöntemdir. Retansiyon indeksi, geç çekim,

SUVmin ve ROI12.cm SUV değerlerinin endometrium kanser değerlendirmede ek katısı olmadığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: F-18 FDG PET-BT, SUV değerleri, endometrium kanser, myometrial invazyon

2. ABSTRACT:

Validity of F-18 FDG PET/CT for preoperative evaluation of endometrial cancer

Sadet AYHAN, Dokuz Eylül University School of Medicine, Dept. Of Nuclear Medicine
Dokuz Eylül University School of Medicine, Dept. Of Nuclear Medicine 35340, İnciraltı-İzmir

Objective: The purpose is to compare SUV values of dual phase F-18 FDG PET/CT in preoperative staging of endometrial cancer patients with CA125 values, pathology, MR and to evaluate accuracy of F-18 FDG PET in myometrial invasion.

Methods: We retrospectively reviewed medical records and images of 30 postmenopausal women with endometrial carcinoma who underwent preoperative dual phase FDG PET-CT between December 2008 and September 2009 in DEUTF Department of Nuclear Medicine. Different SUV values (early and late SUV_{max}-mean-min, ROI1.2SUV_{max}-mean-min ve SUV_{Total}) and retention index were calculated. We compared F-18 FDG PET/CT results in staging, detecting myometrial invasion and lymph node metastasis with pathology, MR and CA125 values.

Results: Mean age of 30 postmenopausal patients with endometrial carcinoma was 59±9(43-76). Based on the surgical 2002 FIGO staging system, nine patients were stage 1A, 10 patients were stage 1B, two patients were stage 1C, six patients were stage 3C, one patient was stage 2B, 3A and 4B each. Mean SUV_{max} of primary lesions was 13.3±7. We found correlation of PET-CT with stage, myometrial invasion and lymph node metastasis. Using 8.6 as a cut-off value for SUV_{max} to determine the presence or absence of myometrial invasion, PET/CT had 90% sensitivity, 89% specificity. Using 1282 as a cut-off value for SUV_{Total} to determine the superficial or deep invasion, PET/CT had 90% sensitivity, 89% specificity. Sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of PET/CT for detecting lymph node metastasis were 85%, 100%, 100%, 95% and 96%, respectively. Sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of MR for detecting lymph node metastasis were 57%, 100%, 100%, 88% and 90%, respectively.

Conclusion: F-18 FDG PET-CT can be useful for the management of patients with endometrium carcinoma because of presence of correlations with prognostic factors, accuracy in detecting lymph node metastasis and myometrial invasion and the ability of scanning the whole body. Retention index, late images, SUVmin and ROI1.2cmSUV values were found not useful in evaluating endometrial carcinoma.

Key words: F-18 FDG PET-CT, SUV values, endometrium cancer, myometrial invasion.

3. GİRİŞ:

Endometrium karsinomu kadında akciğer, meme ve barsak kanserlerinden sonra dördüncü en sık görülen tümördür. Endometrium karsinomu 1950 yıllarından itibaren dünyada, özellikle gelişmiş ülkelerde belirgin bir artma eğilimi göstermektedir. 1970'li yıllardan sonra gelişmiş ülkelerin yayınlarında, bu ülkelerde en çok görülen kadın genital sistem kanseri haline geldiği bildirilmektedir (1,2). Dünyada her yıl 200.000 olguya endometrial kanser tanısı konmakta ve 50 bin ölüm izlenmektedir (3). ABD'de yapılan çalışmalara göre her yıl 33.000 yeni olguya tanı konmakta ve 4.000'den fazla kadının endometrium karsinomundan öldüğü bildirilmektedir. Yüksek insidansına karşılık, ölüme neden olan kanserler arasında alt sıralarda yer almaktadır. Kanser ölümlerinin 7. en sık nedenidir. Kadındaki tüm kanser ölümlerinin % 1.3'ünden sorumludur (4,5).

Genel olarak bakıldığında kadınların yaşamları boyunca %1-3'ünde endometrium karsinomu gelişmektedir. Endometrium karsinomu olgularının % 95'i 40 yaş üzerindedir. % 70'i postmenopozal, % 25'i premenopozal dönemde görülür ve sadece % 5'i 40 yaş altındadır (5,6). Genellikle 50-65 yaşları arasında görülür ve ortalama görülme yaşı 60'dır (7,8).

Endometrium kanseri değerlendirilmesinde, fizik muayene, kan tetkikleri, ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi konvansiyonel yöntemler tanı, evreleme ve tedaviye yanıt değerlendirmede kullanılır. Son 10 yıldır diğer maligniteler gibi jinekolojik malignitelerin görüntülenmesinde pozitron emisyon tomografisi (PET) önemli bir modalite haline gelmiştir. Positron emisyon tomografisi-Bilgisayarlı tomografi (PET-BT) gibi hibrid sistemlerin gelişimi ile fonksiyonel ve anatomik datanın birleştirilmesi klinik pratikte sensitivite, spesifisite ve doğruluğu geliştirmiştir.

4. AMAC:

Bu çalışmada retrospektif olarak, endometrium kanseri tanısı almış hastalara operasyon öncesi evrelendirme amacıyla yapılan dual faz Flor-18 Florodeoksi glukoz (F-18 FDG) PET- BT tetkikinde değişik yöntemlerle hesaplanan standart uptake value (SUV) değerinin ve toplam SUV değerinin; patoloji ve MR ile elde edilen evre, myometriyal invazyon, lenf nodu metastazı, serum CA-125 düzeyi ve hastalığın prognozu ile korelasyonun olup olmadığının değerlendirilmesi ve myometrial invazyonu öngörmede PET-BT'nin yerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

5.GENEL BİLGİLER I

(Uterus Embriyolojisi, Anatomisi, Histolojisi, Benign ve Malign Hastalıkları)

5.1. Uterus Embriyolojisi:

Müllerian veya paramezonefrik kanallar insan embriyosunda gebeliğin yaklaşık 40'inci gününde ortaya çıkarlar. Başlangıçta kalınlaşmalar şeklinde gözlenirler, daha sonra mezonefrozun sefalik ucunda orta mezodermin lateral kenarındaki çölemik epitelde invajinasyonlar meydana gelir. Kanallar başlangıçta katı hücre kortları halindedir ve kaudale doğru mezonefrik kanallarla birlikte uzanırlar. İki müllerian kanal merkezi lümen meydana getirirler. Ürorektal septumla kaudalde birleşirler. Müllerian kanallar 63'üncü günde birleşip uterusu oluştururlar. Aralarında oluşan kontrüksiyonla korpus ve serviks bölünmeye başlarlar (9,10) . Korpus, mukoza (endometrium), kas (myometrium) ve seroza katlarına hamileliğin 9'uncu haftasında differansiye olur ve 1 hafta sonra endometriumdaki bezler meydana gelmeye başlar, intrauterin hayatın geri kalan kısmında hem endometrium hem myometrium gelişmeye devam eder. Yaklaşık doğumdan bir ay sonra bu fonksiyonel aktivite durur ve endometrium puberteye kadar atrofik olarak kalır (11,12).

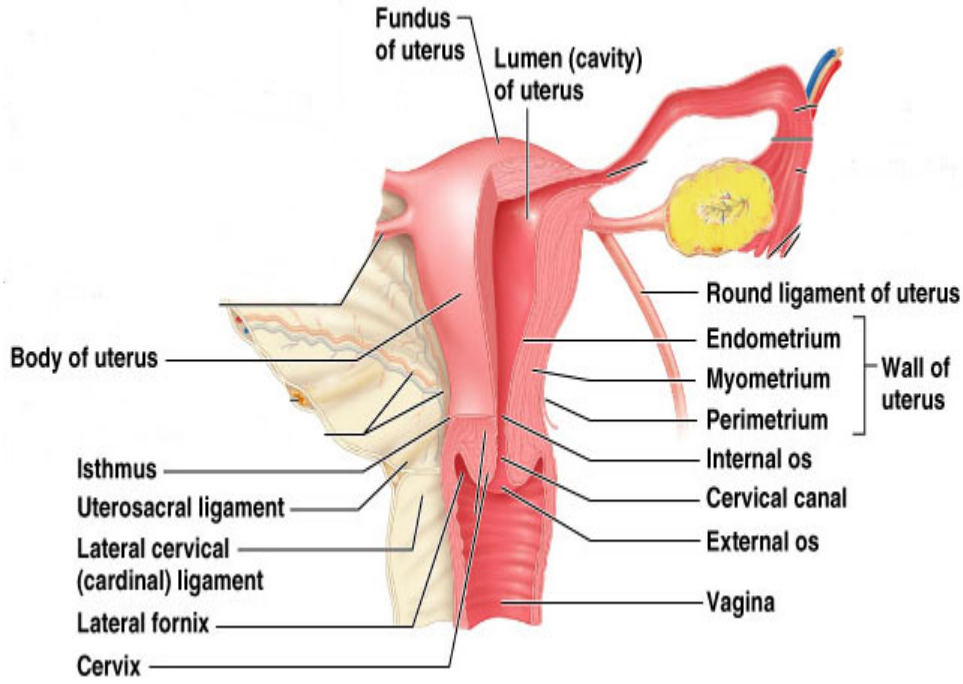
5.2. Uterus Anatomisi:

Efesli Soranus (M.S 93-133 yıllarında) kadavralarda yapmış olduğu multipl diseksiyonlar sonucu uterusu doğru olarak tarif etmiştir. Uterus boyutları yaş ve hormonal duruma göre farklılık gösterir. Yenidoğanda, maternal ve plasental östrojen uyarısına bağlı olarak çocukluk dönemine göre uterus daha büyük olup, yapılan ultrasonografik çalışmalarda yenidoğanda uterusun uzunluğu yaklaşık 4,6 cm. olarak bildirilmiştir (13). Yaşamın ilk aylarında uterus uzunluğu 2,5 cm.ye regrese olup, puberteye doğru tekrar artış gösterir (14,15). Erişkin nulliparlarda 8 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığında olup 30-40 gram ağırlığındadır. Doğum yapmışlarda ise bu ölçülerde biraz artış görülür. Uterus anatomik olarak Şekil 1'de gösterildiği gibi fundus, korpus, istmus ve serviks olmak üzere dört bölümde incelenir (16,17). Fundus, uterusun en üst kısmı olup tuba uterinaların uterusu açıldıkları seviyenin üzerinde kalan bölümüdür. Korpus, uterusun esas parçası olup tuba uterinaların uterusu açıldıkları seviyeden istmusa kadar uzanır. İstmus 0,5 cm uzunlukta olup serviks ile korpus arasında kalan bölümdür. Serviks, vagina ön duvarında sonlanan uterusun en alt parçasıdır. Serviks, vagina duvarının altında kalan portio vaginalis ve vagina duvarının üzerinde kalan portio supravaginalis olarak iki bölüme ayrılır (9). Uterus, önde uterovesikal çıkma ile mesaneyle, arkada ise douglas çıkması ile ileum veya kolon ile

komşuluk gösterir. Yanlarda ligamentum latum, uterin arter, uterin ven ve üreterler ile komşuluk yapar (18).

Uterusu yerinde tutan beş adet bağ bulunmaktadır. Fakat bunlardan sadece üç tanesinin taşıyıcı özelliği vardır. Levator ani kası ve ligamentum kardinale, ligamentum puboservikale ve ligamentum sakroservikale uterusu taşıyan yapılardır. Ligamentum latum uteri (broad ligament) uterusu çepeçevre saran peritondan oluşup uterusu pelvis yan duvarlarına bağlayıp parietal periton ile devam eder. Ligamentum rotundum (ligamentum teres uteri) uterusun yan köşelerinden başlayıp inguinal kanal yolu ile labium majusun subkutan dokusuna karışır. Ligamentum kardinale (Mackenrodt bağı) serviks ve vaginanın üst kısmını pelvis lateral duvarlarına bağlayan pelvik fasyanın bir fibromüsküler yoğunluğudur. Ligamentum sakroservikale serviks ile sakrum üzerindeki fasya arasında uzanan iki fibromüsküler dokudur. Ligamentum puboservikale pubisin arka yüzünü servikse bağlar ve uterusu alttan destekler (19).

Uterus iki taraflı olarak internal iliak arterlerden gelen uterin arterlerle beslenir. Uterin arter vaginal arter ile anastomoz yapan desenden ve ovarial arter ile anastomoz yapan asendan dallarına ayrılır. Uterin ven, arterleri takip ederek internal iliak vene dökülür. Fundusun lenfatikleri ovarial arter boyunca giderek birinci lumbal vertebra hizasında paraaortik nodüllere dökülür. Korpus ve serviksin lenfatikleri ise internal ve eksternal iliak lenf nodüllerine dökülür. Bazı lenf damarları da ligamentum rotundum boyunca ilerleyerek inguinal süperfisyel lenf nodüllerine dökülür (20). Uterusun sempatik lifleri T12 ve L1'den, parasempatik lifleri de S2, S3 ve S4'den gelir.



Şekil 1. Uterus Anatomisi (17)

5.3. Uterus Histolojisi:

Korpus uteri histolojik olarak üç tabakadan oluşur (19). Sırasıyla içte dışa doğru;

1)Endometrium: Stratum basale ve endometrial glandların bulunduğu stratum fonksiyonaleden oluşur.

2)Myometrium: Düz kas liflerinden, kan ve lenf damarlarından oluşur.

Myometriumun 1/3 iç tabakası olan subendometrial tabaka, endometriumun stratum basale tabakasına paralel yerleşimli yoğun düz kas liflerinden oluşurken, kan ve lenf damarlarından zengin dış tabakada ise rastgele yerleşmiş daha gevşek düz kas lifleri bulunmaktadır (21).

3)Seroza: Korpus uteriyi ön ve arkadan, serviks uteriyi ise sadece arkadan saran periton yaprağıdır.

Serviks uteri histolojik olarak içte tek katlı silialı kolumnar epitelden oluşan endoserviksden ve bunun dışında fibröz ve musküler komponentleri bulunan servikal stromadan oluşur.

5.4 Korpus Uterinin Benign Hastalıkları

5.4.1. Endometrial Hiperplazi

Cullen, 1907 yılında endometrial adenokarsinom öncüsü bir histolojik yapı tanımlamıştır. Diğer bazı yazarlarla birlikte bu değişik histolojik yapıyı “endometrial hiperplazi” olarak adlandırıp, öncü lezyon olarak sundular. Endometrial hiperplazi, irregüler şekillerde ve değişik boyutta olan gland morfolojisinden oluşan noninvaziv endometrium proliferasyonudur (22,23).

Kurman 1985 yılında, endometrial hiperplazilerin klinik ile ilişkilerini de göz önüne alarak hiperplazileri basit, kompleks ve atipik olarak sınıflandırdı. Son yıllarda WHO (World Health Organisation) ve ISGP (International Society of Gynecological Pathologist), Kurman sınıflamasından yola çıkarak bir sınıflama önermişlerdir (Tablo 1). Bu sınıflamada kriter olarak ilk planda sitolojik değişiklikler göz önüne alınmıştır. Sitolojik atipi kriterleri içerisinde polaritesini kaybetmiş değişik şekil ve büyüklüklerde geniş nükleuslar, artmış çekirdek- sitoplazma oranı, belirgin nükleolus ve düzensiz kümeleşme gösteren kromatin bulunur. Sitolojik atipi bulguları göstermeyen proliferatif yapılar, içerdikleri kompleks tipteki glanduler yapının miktarı ve yoğunluğu açısından basit veya kompleks hiperplazi olarak sınıflandırılmışlardır (24).

Tablo 1. WHO Endometrial Hiperplazi Sınıflaması

Atipisiz Hiperplazi
Basit
Kompleks
Atipili Hiperplazi
Basit
Kompleks

Endometrial hiperplazinin kansere ilerleme riski sitolojik atipinin varlığına ve ağırlığına bağlıdır. Endometrial doku örneklemesinde atipik hiperplazi saptanan olgularda histerektomi yapılırsa yaklaşık %25 oranında genellikle iyi diferansiye olmuş endometrial karsinomun eşlik ettiği görülecektir (25). Tablo 2’de, Kurman ve arkadaşları tedavi edilmemiş endometrial hiperplazisi bulunan ve 1-26.7 yıl (ortalama 13.4 yıl) izleyerek 170 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, hiperplaziden endometrium karsinomuna gidiş oranını

basit hiperplazi için % 1, kompleks hiperplazi için % 3, basit atipik hiperplazi için %8 ve kompleks atipik hiperplazi için % 29 olarak göstermektedir (25).

Tablo 2: Kurman ve Arkadaşları Tarafından 170 Hastada Sitolojik ve Yapısal Anormallikleri Takibi (25)

Hiperplazi Tipi	Hasta sayısı	Gerileme		Devam eden		Kansere İlerleme	
		No	(%)	No	(%)	No	(%)
Basit	93	74	80	18	19	1	1
Kompleks	29	23	80	5	17	1	3
Basit atipili	13	9	69	3	23	1	8
Kompleks atipili	35	20	57	5	14	10	29

Endometrial hiperplazilerin kansere dönüşümü postmenapozal kadınlarda, premenapozal kadınlardan 5-10 kat daha fazladır (26-28). Yaş, altta yatan over hastalığı, endokrinopati, obezite ve ekzojen hormona maruz kalma hiperplazilerin kansere dönüş oranını etkilemektedir (29-30).

Günümüzde trans vajinal sonografi (TVS) endometriumu değerlendirmede kullanılan standart görüntüleme yöntemidir (31,32). Endometrial hiperplazide TVS ile endometriumdaki kalınlaşma izlenir. Sonografide premenapozal kadınlarda endometriyumun normal kalınlığı menstrüel fazın dönemine göre 4-13 mm. arasında değişmektedir. Postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda ise, hormon tedavisi görmeyen bireylerde üst sınırın 5 mm, hormon tedavisi görenlerde ise üst sınırın 8 mm olduğu belirtilmektedir (32). Endometriyum kalınlığında artış nonspesifik olup, erken evre endometriyum kanserinde de görülebilir. Bu durumlarda MR ile endometriyum hakkında daha ayrıntılı bilgiler elde edilebilir. MR'de de, TVS'de olduğu gibi endometrial hiperplaziye ait endometriumdaki diffüz kalınlaşma erken evre endometriyum kanserinden ayırt edilemez (33).

5.4.2. Endometrial Polipler

Polipler saplı veya sapsız endometriyum uzantıları olup, genelde 30-60 yaş arasında görülür. Postmenapozal kadınların yaklaşık %10'unda endometriyum kanseri ile bir arada bulunurlar. Semptom vermeleri durumunda klinik tablo spesifik olmayan anormal uterin kanamadır (34).

5.4.3. Uterin Leiomyomlar

Leiomyomlar, fibroid veya myom olarak da bilinirler ve uterusun en sık görülen solid lezyonlarıdır. Leiomyomlar düz kas ve değişik miktarlarda fibröz bağ dokusu içeren selim tümörlerdir. Doğurganlık yaşındaki kadınlarda %20-40 görülürler. Uterustaki lokalizasyonlarına göre submukozal, intramural ve subserozal olarak ayrılırlar. Leiomyomlar gebelikte büyüme, postmenapozal dönemde ise küçülme eğilimindedirler. Çalışmalar, mevcut leiomyom zemininde maligniteye dönüşüm oranının %0,5 den az olduğunu bildirmektedir (35).

5.4.4. Adenomyosis

Adenomyosis sıklıkla 30 yaş üzerindeki kadınlarda görülen, myometrium içinde heterotopik endometrial glandların ve stromanın bulunması ile karakterize bir hastalıktır. Klinik bulguları birbirine benzeyen ancak tedavi şekilleri farklı olan adenomyosis ile leiomyomları birbirinden ayırmak çok önemlidir. MR adenomyosisin tanısında ve leiomyom ile ayırımında yüksek doğrulukta kullanılmaktadır (36).

5.5. Korpus Uterinin Malign Hastalıkları

5.5.1. Uterin Sarkomlar

Uterus malignitelerinin yaklaşık %3 ünü oluşturan uterus sarkomları mezodermal kaynaklı nadir tümörlerdir. Pelvik radyasyonun dışında bilinen predispozan epidemiyolojik faktör yoktur. Histolojik olarak dört subtipi vardır;

- Endometrial stromal sarkom
- Leiomyosarkom
- Adenosarkom
- Malign mikst müller tümörü

Evrelemede genelde endometrium kanseri için kabul edilen FIGO sistemi kullanılmaktadır. Uterus sarkomları hızlı seyir gösteren kötü prognozlu tümörlerdir (37).

5.5.2. Endometrium Karsinomu

Endometrium karsinomu, kadınlarda jinekolojik neoplaziler içinde en sık görülen invaziv karsinomlardan biridir. Gelişmiş ülkelerde kadınlarda kanserler içinde dördüncü, gelişmekte olan ülkelerde beşinci sırada yer almaktadır. Genellikle postmenopozal olup 40 yaş öncesi nadirdir. Endometrial karsinomların en sık görülen semptomu anormal uterin kanamalarıdır. Endometrium karsinomları genellikle adenokarsinom niteliğindedir.

Endometrium adenokarsinomları, histomorfolojik özellikleri, patogenezi ve prognozları bakımından farklı iki gruptur (34).

Tip I endometrium adenokarsinomlarının patogenezi uzun süreli, progesteronla dengelenmemiş östrojenik uyarı temel mekanizmadır. Bu uyarı, endojen veya ekzojen olabilir. Östrojen salgılayan over neoplazmlarında (granüloza veya fonksiyonel tekoma) ve polikistik over sendromu (Stein-Leventhal Sendromu) gibi yüksek östrojen varlığında 40 yaş öncesi kadınlarda endometrial hiperplazinin eşlik ettiği endometrium karsinomları görülmektedir. Endometrial adenokarsinomlar genellikle, endometrial hiperplazi zemininde gelişir. Karsinomun çevresinde hiperplazi odakları mevcuttur. Tümör hiperplazik endometrium olarak başlayıp karsinoma ilerlemektedir. Daha iyi diferansiye olma eğilimindedirler ve östrojene bağımlı olmayan tümörlere oranla çok daha iyi prognoza sahiptirler (38). Genellikle derin myometrial invazyon göstermezler. En çok bu tip karsinomlar izlenmekte olup tüm endometrial karsinomların %80-85'ini Tip I endometrium karsinomları oluşturur.

Tip II endometrial adenokarsinoma hiperplazi eşlik etmez. "Tip I" hastalara göre yaş daha ileridir. Histolojik olarak az diferansiye neoplazilerdir. Prognoz kötüdür. Östrojenle ilgili olmayan gruptur. %10-15 oranında görülür. Grade'i ve malignite potansiyeli yüksektir. Seröz ve berrak hücreli karsinomlar bu grup neoplazilerdendir (39). Tablo 3'de tip I ve II adenokarsinomların klinik, histolojik ve moleküler genetik özellikleri arasındaki farkları verilmiştir.

Tablo 3. Tip I ve II Adenokarsinomların Klinik, Histolojik ve Moleküler Genetik Özellikleri

	Tip I	Tip II
Yaş	45-55	55 yaş üzeri
Obesite	+	
Östrojenik uyarı	+	
Menopozal durum	Pre ve perimenopozal	Postmenopozal
Prognoz	İyi	Kötü
Öncü lezyon	Endometrial hiperplazi	Endometrial intraepitelyal karsinom
Tümör grade	İyi farklılaşmış	Az farklılaşmış
Miyometrial İnvazyon	Minimal, yüzeysel	Derin
Histolojik tip	Endometrioid, müsinöz	Seröz, "clear cell"
ER/PR reseptörü	+	
Kİ 67 proliferasyon indeksi	Düşük	Yüksek
Moleküler genetik	PTEN ve mikrosatellit instabilite	p53 overekspresyonu

6.GENEL BİLGİLER II

(Endometrium kanseri risk faktörleri, yayılım, prognostik faktörler, görüntüleme yöntemleri, tedavi)

6.1. Risk Faktörleri

Endometrium kanserini için tanımlanan çok sayıda risk faktörü vardır. "Korpus kanseri sendromu" obezite, diabetes mellitus ve hipertansiyonu içeren bir triaddır ve endometrium kanserini ile ilişkilendirilmiştir. Çok sayıda modern epidemiyolojik bilgilerin analizi göstermiştir ki; endometrium kanserini olmayan kadınlarda bu triadın varlığı, endometrium kanserini kadınlarda aynıdır ve "postmenopozal sendrom" olarak isimlendirilmesi daha uygundur. Böylece obezite, geç menopoz ve ekzojen östrojen kullanımı gibi major risk faktörleri ve infertilite, anovuluar sikluslar ve polikistik over sendromu gibi

minor risk faktörlerinin hepsi, teorik ve açık olmayan bir şekilde “endometrial kavitenin artmış östrojen uyarımı” şeklindeki ortak bir noktada birleşmektedir (40,41).

6.1.1. Obezite:

Endometrium karsinomu ile ilişkili major bir risk faktörüdür. Ekstraglanduler alanda özellikle yağ dokusundaki androjenler, endometrium karsinomu oluşumu için oldukça uygun bir çevre yaratacağı varsayılan östrona çevrilebilir. Wynder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; 21-50 pound (10-13kg) fazla kilosu olan kadınlarda endometrium karsinomu riski 3 kat, 50 pound ve üzerinde fazla kilosu olanlarda risk 9-10 kat artmıştır (42). Vücuttaki yağ dağılımı da endometrium karsinomu riskini etkiler. Üst beden yarısında toplanan yağ miktarı belirgin bir risk faktörüdür (43).

Obezite ayrıca, Seks Hormon Bağlayıcı Globulin düzeylerindeki azalma nedeniyle artmış serbest östrojen düzeyleriyle de ilişkilidir. Onsrud ve arkadaşları, ideal kilosunun % 30 fazlası bulunan kadınlarda prognoz daha kötü olduğunu göstermişlerdir (44).

6.1.2. Diabetes Mellitus:

Hastaların % 5-41’inde anormal glukoz toleransı saptanmaktadır. Kaplan ve Cole’nin çalışmalarında, anormal glukoz toleransı varlığında riskin 2.4 kat arttığı bildirilmektedir (45).

6.1.3. Hipertansiyon:

Endometrium karsinomlu hastalarda yapılan çeşitli çalışmalar, hipertansiyonun endometrium karsinomundan çok vücut ağırlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Endometrium karsinomlu hastaların % 25-60’ında hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı saptanmıştır ancak Wynder ve arkadaşları gibi çok sayıda araştırmacı da, hipertansiyonun zaten yaşlı olan kadınlarda rastlanan rastlantısal bir bulgu olduğuna inanırlar ve bir risk faktörü olmasına kuşku ile bakarlar (46).

6.1.4. Erken menarş ve geç menapoz:

Bu durum, endometrial kavitenin daha uzun süre östrojen ile uyarılması sonucunu doğurur. 52 yaşından sonra menopoza giren kadınlarda, 49 yaşından önce menopoza girenlere oranla endometrium karsinomu riskinin 2.4 kat arttığını göstermiştir (45). Although ve arkadaşları da erken menarş ve uzun süreli menstruasyonun riski arttırdığını bildirmişlerdir (47).

6.1.5. İnfertilite ve düşük parite:

Karşılanmamış östrojen uyarımı ve uzun menstruel periodlarla birliktedirler.

6.1.6. Polikistik over sendromu:

Bu hastalarda endometrium karsinomu riski artmıştır. Risk artışı kronik anovulasyon ve aynı zamanda obezite ile ilişkilidir. Kronik anovulasyonu olan kadınlarda rölatif risk 3.1 olarak bulunmuştur (48,49).

6.1.7. Nulligravidite:

Beş ve daha fazla sayıda doğum yapmış kadınlara göre risk 5 kat fazladır. Eğer gebe kalmamış kadında neden infertilite ise ve bu nedenle medikal tedavi uygulanmış ise risk yaklaşık 8 kat artmıştır. Nulliparlarda daha çok ovulasyonun olması risk artışının olası nedenidir. Lesko ve arkadaşlarının 483 epitelial uterin kanserli hastada yaptıkları bir olgu-kontrol çalışması (United States, Canada) göstermiştir ki; son doğumunu ilerlemiş yaşlarda yapan kadınlarda endometrium karsinomu riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardır (50). Parazzini ve arkadaşlarının 568 hastada yaptıkları çalışma ile de 35 yaş ve üzerinde son doğumunu yapan kadınlarda rölatif risk 0.5 olarak bulunmuştur (51).

6.1.8. Endojen östrojen salgılayan tümörler:

Bu tümörler ile endometrium karsinomu ilişkisi ilk olarak Schroeder tarafından tanımlanmıştır. Granuloza-teka hücreli tümörlerde insidans % 3.5 - % 27 arasında değişmektedir. Endometrium karsinomu riski, normal overleri olan kadınlara oranla 10-50 kat artmıştır. Primer ya da metastatik herhangi bir tümörün over stromasında hormon yapımını uyarabileceği bilinmektedir (47).

6.1.9. Sigara:

Bazı kanserlerde kofaktör olarak gösterilmesine karşın endometrium karsinomu ile ilişkisi açık değildir. Yapılan çok sayıda çalışmada, rölatif risk 0.4 ile 0.8 arasında verilmektedir. Bu azalmış riskin olası nedeni, nikotinin karaciğerde östrojen metabolizmasını hızlandırması ve yıkımını arttırmasıdır. Sigaranın bu etkisi obez kadınlarda daha belirgin olmaktadır (52).

6.1.10. Diyet ve beslenme tarzı:

Endometrium karsinomu riskini etkilediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Hayvansal proteinlerin ve yağların tüketimi, taze meyve-sebze ve lifli gıdalarla beslenme ile karşılaştırıldığında endometrium karsinomu riski ile doğrudan ilişkili bulunmuştur (53,54).

6.1.11. Pelvik Radyoterapi:

Bu hastalarda endometrium sarkomu için risk artmakla birlikte, epitelial uterin kanser için risk artışı gösterilememiştir (47).

6.1.12. *Heredite ve aile öyküsü:*

Endometrium karsinomunda heredite ve aile öyküsünün rolü açık değildir. İngiltere’de yapılan çalışmalarda hastaların % 15’inde aile öyküsünün olduğu gösterilmiştir. Endometrium karsinomunun kesin ailevi geçişi tanımlanamamasına karşın, dikkatli bir anamnezde ailede kanser varlığı anormal kanaması olan bir kadında değerlendirmenin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Familyal Adenokarsinoma Sendromu (Lynch tip II) varlığında hastalar endometrium karsinomu açısından taranmalı ya da anormal kanama olması halinde vakit geçirmeden değerlendirilmelidir (47).

6.1.13. *Oral kontraseptif Kullanımı:*

Bazı oral kontraseptiflerin uzun süre (en az 1 yıl) kullanılması koruyucu olarak etki gösterebilir. Stanford ve arkadaşları, endometrium karsinomu rölatif riskini 0.4 bulmuşlardır (55). Koruyucu etki ilacın bırakılmasından sonra 15 yıl kadar devam edebilmektedir. Ancak difazik ve östrojenik etkisi fazla olanların daha etkin risk faktörü oldukları da bildirilmektedir (56,57).

6.1.14. *Tamoxifen:*

Meme kanseri nedeniyle uzun süre Tamoksifen kullanılan hastalarda riskin 2-3 kat arttığı iddia edilmektedir (58,59).

6.1.15. *Human Paillom Virus (HPV):*

Endometrium karsinomuna etkisi bilinmemektedir (60).

6.1.16. *Ekzojen östrojen kullanımı:*

Uzun süre karşılanmamış ekzojen östrojen kullanımının endometrium karsinomuna neden olabileceği, özellikle 1970’- lerin ortalarından bu yana ekzojen östrojen kullanımı konusunda yapılan araştırmaların sonucunda bilinmektedir. Riskin 4-5 kat arttığına dair bilgiler vardır (61). Ziel ve Finkle ise ekzojen östrojen kullanımının endometrium karsinomu riskini 6.7 kat arttırdığını bildirmektedirler (62). Karşılanmamış östrojen kistik glanduler hiperplaziye, etki devam ederse adenomatoz hiperplaziye neden olabilmekte, bunun da atipik adenomatoz hiperplaziye dönüşmesiyle endometrium karsinomu gelişebilmektedir (2).

6.2. **Yayılım**

Tanı sırasında endometriyum kanserinin % 50’si uterus sınırlıdır. % 26’sı erken myometriyal invazyon, % 12’si derin myometriyal invazyon ve % 12’si ise uterus dışına yayılma gösterir.

Lokal yayılma: Tümör komşu dokuları invaze ederek myometriyum, servikse ve adnekslere yayılabilir. İyi diferansiye tümörler genellikle uterus kavitesine doğru büyürken, kötü diferansiye olanlar myometriyumu invaze etme eğilimindedirler (63,64).

Peritoneal yayılma: Tubal orifislerden periton boşluğuna düşen tümör hücrelerinin yayılımında önemli olduğu ve bu nedenle periton sitolojisinin prognostik önemi bulunduğu savunulmaktadır. Ancak tubal ligasyon geçirmiş hastalarda da peritoneal sitoloji pozitifliği bildirilmiştir.

Hematojen yayılım: Hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkar. En çok akciğer (%8.4), sonra sırasıyla karaciğer, kemik, beyin ve adrenal beze metastaz yapar.

Lenfatik yayılım: Lenfatik yayılım sırasında pelvik, paraaortik ve inguinal lenf ganglionları tutulabilir. Esas yayılma yolu özellikle servikse indiğinde ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatikler yoluyla pelvisteki eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf ganglionlarına olan yayılmadır. Nadiren ligamentum rotundum yoluyla inguinal lenf nodları tutulabilir. Uterus fundusundaki tümörlerde, endometriumun lenfatik kanalları infundubulopelvik ligament içinden geçerek subovaryan pleksuslara gittiği için buradan hem eksternal iliak lenf nodlarına hem de doğrudan paraaortik lenf nodlarına yayılabilirler. Uterusun orta ve alt kısmının lenfatikleri ise ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatikler yoluyla pelvisteki eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarına yayılırlar. Tümör hücreleri buradan paraaortik lenf nodlarına gider. Pelvik lenf nodu tutulumu bulunan olguların %32'sinde paraaortik lenf nodu tutulumu saptanmaktadır (64). Endometrial lenfatiklerin parametriuma uzanması hakkındaki bilgiler kısıtlıdır ve parametrial tutulumun serviks karsinomunun aksine çok az görüldüğü bildirilmektedir (65).

6.3. Prognostik Faktörler

6.3.1. Yaş

Endometrium kanseri ileri yaşlarda görülür. Ortalama görülme yaşı 60'tır bu hastaların %70'i posmenopozal dönemdedir (66). Yaş arttıkça kötü prognostik faktörlere sahip olma olasılığı artmaktadır. Bazı çalışmalarda yaşın önemli bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Cerrahi olarak tedavi edilen 8495 adet evre I ve II hastayı içeren bir çalışma 30–69 yaş grubunda %88,9 sağkalım bulunurken 70 yaş üzerinde %71,8 sağkalım bildirilmiştir (67). Jinekolojik Onkoloji grup çalışmasında Lurain ve arkadaşları, hasta yaşının

endometrium kanserinin rekürrensinde bağımsız değişken olarak rol oynadığını bildirmişlerdir (68).

6.3.2. Irk

Beyazlarda siyahlardan daha fazla görülmektedir ancak siyahlarda; daha ileri evre daha yüksek derece ve daha derin myometrial invazyon yapma eğilimi vardır. Yaşlı ve siyah ırka mensup hastalar en kötü prognostik özelliklere sahiptir (69).

6.3.3. Histolojik Tip

Dünya Sağlık Örgütü'nün endometrium kanserleri için hazırlamış olduğu sınıflandırma Tablo 4'te verilmiştir (70). Endometrioid tip en sık görülen tip olup, tüm olguların %75-80'ini oluşturur. Endometrioid karsinomların yaklaşık %15-25'i skuamöz diferansiyasyon gösteren tip %2'si villoglandüler tip ve %1'i sekretuar tiptedir (66).

Tablo 4. Endometrium Kanserinin Histolojik Sınıflanması (70)

<p>I. Endometrioid [%75-%80]</p> <p>A. Silyalı adenokarsinom</p> <p>B. Sekretuar adenokarsinom</p> <p>C. Papiller veya villoglandüler</p> <p>D. Skuamöz diferansiyasyonlu adenokarsinom</p> <p>1. Adenoakantoma</p> <p>2. Adenoskuamöz</p> <p>II. Uterin papiller seröz [<%10]</p> <p>III. Müsinöz [%1]</p> <p>IV. Berrak hücreli [%4]</p> <p>V. Skuamöz hücre [<%1]</p> <p>VI. Karışık [%10]</p> <p>VII. Diferansiye olmamış</p>
--

Endometrioid tip dışındaki histolojik tipler endometrioid tipe oranla artmış nüks riski ve uzak yayılım riski taşırlar (71,72). Endometrioid tipte %92 oranındaki 5 yıllık sağkalıma karşı daha agresif seyirli olan tiplerden herhangi birinde bu oran %33 olarak bulunmuştur. Cerrahi evreleme sırasında kötü histolojik tipli hastaların %62'sinde ekstrauterin yayılım mevcuttur (71). Seröz karsinomlar sıklıkla lenfo-vasküler alan tutulumu ve derin myometrial invazyonla birlikte (66). Sherman ve arkadaşlarının, seröz papiller karsinomun başka

yayılma belirtileri olamadan, bir endometrial polibe sınırlı olduğu durumda bile hastaların %50'sinden fazlasında nüksün geliştiğini bildirmişlerdir (72).

Berrak hücreli karsinom tüm endometrial kanserlerin %5'inden daha az görülür. Karakteristik olarak yaşlı kadınlarda görülür ve endometrium kanserlerinin oldukça agresif bir tipidir. Prognozu papiller seröz karsinomdan daha kötüdür (73,74). Daha az görülen sekretuar ve müsinöz karsinomlar daha iyi prognozla ilişkilidir (75).

Adenokarsinom dışındaki subtipler artmış nüks ve uzak metastaz riski taşır (71). Adenoskuamöz, berrak hücreli ve papiller tipte prognoz daha kötüdür (76).

6.3.4. Evre

Endometrium kanserinde evre; kesin olarak bilinen en önemli prognostik faktördür. Endometrium kanseri evrelemesinde 1988 yılına kadar klinik evreleme kullanılmıştır. Klinik FIGO (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu) evrelemesi (1971), standart kavite uzunluğu ve hastalığın uterus dışı ve pelvik yayılımı gibi klinik bilgilere göre yapılırdı. Palpasyon, inspeksiyon, endoservikal kanal küretajı, histeroskopi, sistoskopi, proktoskopi, histerografi ve kemik ve akciğer grafilerinden yararlanılırdı. Klinik evreleme ile cerrahi evreleme arasında büyük farklar ve cerrahi evre genellikle daha yüksek bulunmaktadır. Bu nedenle FIGO, 1988'de cerrahi evreleme sistemini önermiştir. FIGO evreleme sistemine göre cerrahi ve patolojik olarak evreleme yapılır. Yapılan 6085 hastalık büyük bir çalışmada cerrahi evrelemenin doğruluğu açıkça gösterilmiştir. Cerrahi evrelemede total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi (TAH-BSO), pelvik-paraaortik lenf nodu örnekleme ve batın yıkama sıvısı kullanılır (77).


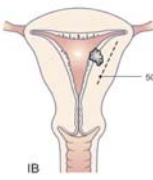



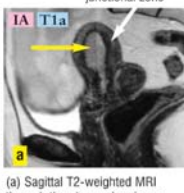
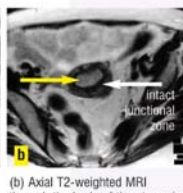
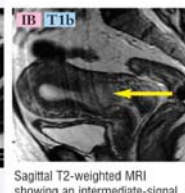
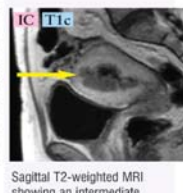
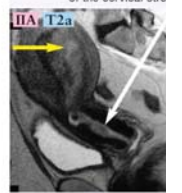


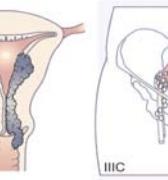

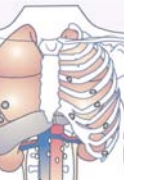
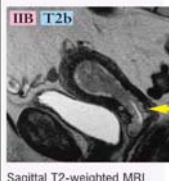
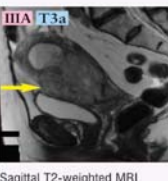
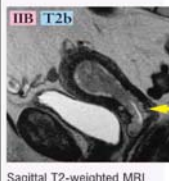
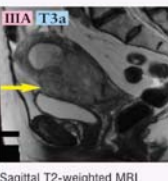

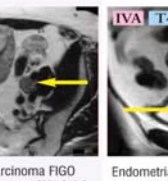
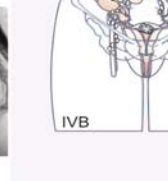
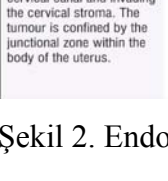
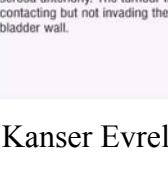
Tablo 5 ve Şekil 2'de 2002 yılı FIGO evrelemesi verilmiş olup, 2009 yılında yenilenmiştir. Yeni sistemde evre 1A ve 1B birleştirilmiş evre 1A olarak ve evre 1C ise 1B olarak değiştirilmiştir. Serviks glanduler epiteline sınırlı invazyon evre 1 içine alınmıştır. Evre 3C, evre 3C1 ve 3C2 olarak ayrılmıştır. Evre 3C1 pelvik lenf nodu, Evre 3C2 paraaortik lenf nodu metastazı olarak bildirilmiştir (78).

Tablo 5. TNM ve FIGO Endometrial Kanseri Evrelemesi (Greene 2002)

TNM	FIGO	
TX		Primer tümör belirlenememiş
T0		Tümör yok
Tis	0	Karsinoma in situ
T1	I	Tümör korpus uteride sınırlı
T1a	IA	Tümör endometriyumda sınırlı
T1b	IB	Tümör myometriuma <%50 invaze
T1c	IC	Tümör myometriuma >%50 invaze
T2	II	Tümör serviks invaze ve uterusu aşmamış
T2a	IIA	Tümör endoserviks glanduler epiteline sınırlı, stroma invazyonu yok
T2b	IIB	Tümör serviks stromal dokusuna invaze
T3	III	Lokal veya bölgesel yayılım (Adneks, periton sıvısı, vagina, lenf nodu)
T3a	IIIA	Seroza ve-veya adneks yayılmış (direk invazyon veya metastaz ile) ve-veya periton yıkama sıvısında malign hücre mevcut
T3b	IIIB	Vajinal yayılım (direk invazyon veya metastaz ile)
NX		Bölgesel lenf nodu belirlenememiş
N0		Lenf nodu metastazı mevcut değil
N1	IIIC	Pelvik-paraaortik lenf nodu metastazı
T4	IVA	Mesane ve-veya barsak mukozasına invaze
MX		Uzak metastaz belirlenememiş
M0		Uzak metastaz mevcut değil
M1	IVB	Uzak metastaz mevcut (paraaortik dışında batın lenf nodları ve inguinal lenf nodları hariç, vagina, seroza ve adneks hariç)

Hastaliksız 5 yıllık sağkalım; evre 1A hastalarda %91, IB %88 ve IC %81; evre II hastalarda IIA %77 ve IIB %67; evre III hastalarda IIIA %60, IIIB %41 ve IIIC hastalarda %32; evre IV hastalarda ise IVA %20 ve IVB %5 olarak bildirilmiştir (4).

Şekil 2’de evre 1C MR incelemesinin açıklaması; invazyonun, myometrial kalınlığın yarısından fazla olması gerektiği şeklinde kabul edilmelidir.

The FIGO staging system									
FIGO Stage	Primary tumour cannot be assessed	No evidence of primary tumour	0 Carcinoma in situ (pre-invasive carcinoma)	I Tumour confined to the corpus uteri	IA Tumour limited to the endometrium	IB Tumour invades up to less than half of the myometrium	IC Tumour invades to more than one half of the myometrium	II Tumour invades the cervix but does not extend beyond the uterus	IIA Endocervical glandular involvement only
American Joint Committee on Cancer surgical staging system									
AJCC Stage	TX	T0	Tis	T1	T1a	T1b	T1c	T2	T2a
T									
N									
M									
									
									
	Transverse ultrasound section through the uterine body showing the endometrial cavity expanded by an echogenic endometrial carcinoma. The tumour is confined to the endometrial cavity with no extension into the myometrium.			(a) Sagittal T2-weighted MRI through the uterus showing a high-signal tumour confined to the endometrial cavity. There is no extension of the carcinoma through the surrounding low signal myometrial junctional zone.	(b) Axial T2-weighted MRI through the body of the uterus in the same patient as (a) showing the high-signal endometrial carcinoma confined to the endometrial cavity and surrounded by an intact junctional zone.	Sagittal T2-weighted MRI showing an intermediate-signal endometrial carcinoma extending through the junctional zone, but invading less than one-half of the myometrium.	Sagittal T2-weighted MRI showing an intermediate signal endometrial carcinoma extending through the junctional zone, but invading less than one-half of the myometrium.		Sagittal T2-weighted MRI showing an endometrial carcinoma extending into the cervical canal but not invading the cervical stroma. The carcinoma within body of the uterus has breached the junctional zone posteriorly.
	IIb Cervical stromal invasion	III Local and/or regional spread as specified in stages IIA, B and C	IIIA Tumour involves the serosa and/or adnexa (direct extension or metastasis) and/or cancer cells in ascites or peritoneal washings	IIIB Vaginal involvement (direct extension or metastasis)	IIIC Metastasis to the pelvic and/or para-aortic lymph nodes	IVA Tumour invades the bladder mucosa and/or bowel mucosa	IVB Distant metastasis (excluding metastasis to the vagina, pelvic serosa or adnexa, metastasis to intra-abdominal lymph nodes other than para-aortic and/or inguinal)		
	T2b	T3 and/or N1	T3a	T3b	T1, 2, 3, 3a, 3b N1	T4 any N	any T any N M1		
									
									
	Sagittal T2-weighted MRI showing an endometrial carcinoma extending into the cervical canal and invading the cervical stroma. The tumour is confined by the junctional zone within the body of the uterus.	Sagittal T2-weighted MRI demonstrating an endometrial carcinoma invading the uterine serosa anteriorly. The tumour is contacting but not invading the bladder wall.	Axial T2-weighted MRI at the level of the cervico-vaginal junction showing an intermediate-signal endometrial carcinoma extending into the vagina.	Endometrial carcinoma FIGO stage IIIC/TNM stage N1. Axial T2-weighted MRI through the body of the cervix demonstrating an enlarged left obturator lymph node in keeping with metastatic involvement. The endometrial cavity is distended by the primary endometrial carcinoma.	Endometrial carcinoma FIGO stage IVA/TNM stage T4. Sagittal T2-weighted MRI showing an endometrial carcinoma invading through the posterior wall of the bladder and involving the bladder epithelium.				

Şekil 2. Endometrium Kanseri Evrelemesi (79)

6.3.5. Tümör derecesi (Grade)

Derecelendirme yapısal patern ve nükleer özellikler temel alınarak yapılır, FIGO 1989 yılında endometrium kanserlerinde derecelendirme sistemini Tablo 6-7' deki gibi sınıflandırmıştır (80).

Tablo 6.Yapısal Endometrioid Adenokarsinom Grade Sınıflaması (FIGO) (80)

Grade I	%5 ya da daha az solid patern
Grade II	%5-50 solid patern
Grade III	>%50 solid patern

Tablo 7. Endometrioid Adenokarsinom Nükleer Grade (FIGO) (80)

Grade I	Oval-ince uzun nükleus, küçük nükleol, biraz mitoz
Grade II	Grade I-III arası
Grade III	Genişlemiş, pleomorfik nükleus, büyük nükleol, pek çok mitoz

Histolojik Diferansiyasyon

Grade 1 (İyi diferansiye tümör) : Lezyonlar önemli ölçüde farklılaşmışlardır.

Grade 2 (Kısmen diferansiye tümör) : Lezyonlar kısmen solid alanlıdır, diferansiye adenomatoz lezyonlar olarak tanımlanırlar. Ayrıca orta derece diferansiye diye de bilinir.

Grade 3 (İndiferansiye tümör) : Lezyonlar, solid ya da tamamen farklılaşmamış karsinomlar olarak tanımlanırlar (81).

Seroz, berrak hücreli ve andiferansiye karsinomlar yüksek grade olarak kabul edilir. Müsinoz karsinom ise genellikle grade 1 olarak izlenir (82).

Histolojik grade lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur. Pelvik lenf nodu metastazı iyi diferansiye tümörlerde (Grade 1) %3, orta diferansiye tümörlerde (Grade 2) %9, indiferansiye tümörlerde (Grade 3) %18 oranındadır. Paraaortik lenf nodu metastazı ise sırasıyla %2 , %5 , %11 oranında görülür (83).

Endometrium kanserlerinde histolojik derece prognozla yakın ilişkilidir. Grade 1 tümörlerde %79,8, grade 2 tümörlerde %73 ve grade 3 tümörlerde %57,9 oranında sağkalım izlenirken; nüks oranları sırasıyla; %4, %15, %41 olarak bulunmuştur (84). Grade 3 tümörlerin %50'sinde derin myometrial invazyon ve bunların %30'unda pelvik, %20'sinde

paraaortik lenf nodu tutulumu izlenirken; grade 1 tümörlerde %10'unda derin myometrial invazyon ve bunların %2,8'sinde pelvik %1,7 paraaortik lenf nodu tutulumu izlenmiştir (85).

Tümörün grade'i, Tablo 8'de gösterildiği gibi myometrial invazyon, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı ili ilgili olduğu gibi adneksial metastaz, pozitif peritoneal sitoloji, lokal rekürrens ve hematogen yayılım ile de direkt ilgilidir (80).

Tablo 8. Myometrial İnvazyon ve Tümör Grade'inin Pelvik Lenf Nodu Metastazı Riskine Kombine Etkileri (80)

İnvazyon Derinliği	Grade		
	1	2	3
Endometriumda Sınırlı	%0	%3	%0
İç 1/3 Myometrium	%3	%5	%9
Orta 1/3 Myometrium	%0	%9	%4
Dış 1/3 Myometrium	%11	%19	%34

6.3.6. Myometrial İnvazyon Derinliği

Tümör volümünü en iyi yansıtan parametredir daha önceki FIGO evrelendirme sisteminde yüzeysel, orta ve derin myometrial invazyon olarak değerlendirilmesine karşın, 1988 FIGO belirlemesinde sonra %50 iç ve %50 dış myometrial invazyon olarak kabul edilmiştir. FIGO evreleme sisteminde de prognostik faktör olarak yer alan myometrial invazyon derinliği; nüks gelişimi, lenf nodu metastaz sıklığı ve vasküler invazyon oranı ile ilişkilidir (66). Tümörün histolojisi ve derecesi diagnostik kürtaj ile belirlenebilirken, myometrial invazyonun derinliği, kesin olarak spesmenin postoperatif patolojik incelenmesi ile belirlenebilmektedir. Ne var ki myometrial invazyonun varlığı ve derinliğinin preoperatif dönemde bilinmesi tedavi planlaması için önem taşımaktadır (85,83). Derin myometrial invazyon gösteren ve yüksek dereceli tümörlerde TAH ve BSO'ya ilave olarak pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmakta ve preoperatif radyoterapi planlanabilmektedir (86). Endometriuma sınırlı tümörlerde hiç pelvik lenf nodu metastazı gelişmezken, bunlarda 5 yıllık sağkalım oranı %97,3'tür myometrium kalınlığının ½'den fazlasını infiltre eden tümörlerde %36,2 pelvik lenf nodu metastazı ve %33 oranında 5 yıllık sağkalım oranı görülür (87).

Morrow ve arkadaşları myometrial invazyon derinliğinin ekstrauterin yayılım ve lenf nodu ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında; myometrial invazyon saptanmayan hastaların sadece %1'inde pelvik lenf nodu metastazı, dış 1/3 myometrial invazyonu olan hastalarda ise %25 pelvik ve %17 paraaortik lenf nodu metastazı tespit etmişlerdir (63).

6.3.7. Servikal Tutulum

Serviksin tutulumu FİGO evreleme sisteminde evre II'yi gösterir. Servikal tutulumu endometrium kanserinde sağkalımı düşük düzeyde etkiler, genellikle diğer prognostik faktörlerle bir arada görülür ve izole olarak tesbit edilemediğinden tedavi planına katkısı sınırlı olup daha az öneme sahiptir (88).

Servikal tutulum; tümör derecesi, invazyon derinliği, tümör volümü ve nüks ile ilişkili bulunmuştur (89). Servikal tutulumu olan evre II hastalarda 5 yıllık sağ kalım %57,4 iken servikal tutulumu olmayan evre I hastalarda bu oran %74,2'dir (88).

6.3.8. Vasküler İnvazyon

Vasküler invazyon nüks ve sağkalım açısından endometrium kanserleri için bağımsız prognostik risk faktörüdür (90). Hanson ve arkadaşları, vasküler invazyon derece I tümörlerde %2, derece III tümörlerde %42, yüzeysel myometrial invazyonu olanlarda %5 ve derin myometrial invazyonu olanlarda %70 oranında saptanmıştır (88).

6.3.9 Adneksiyal Tutulum

Adneksiyal tutulum olan hastaların çoğunda bunları yüksek risk grubuna sokacak diğer kötü prognostik faktörler mevcuttur. Endometrium kanserli hastaların sadece %20'sinde yüksek risk olarak adneksiyal tutulum tespit edilmiştir ve bunlarda %85 oranında 5 yıllık sağkalım tespit edilmiştir (67). Adneksiyal tutulum varlığında primer karsinomun ayırt edilmesi gerekmektedir, eş zamanlı primer tümör olasılığı mümkündür, eş zamanlı tümörler çoğunlukla endometroid türdedir (91).

6.3.10. Peritoneal Sitoloji

Endometrium kanserlerinde peritoneal sitoloji, yapılan çalışmalarda %12–15 oranında pozitif bulunmuştur. Pozitif sitoloji olan olguların %34'ünde nüks meydana gelmektedir. Aynı olgularda %25 pelvik ve %19 paraaortik lenf nodu tesbit edilmiştir. Ekstrauterin metastaz varlığında ise pozitif peritoneal sitoloji oranı %35'e yükselmektedir (92). Morrow ve arkadaşları, çalışmalarında abdominal nüks oranını, pozitif peritoneal sitolojide %9,3 ve negatif sitolojide %2,1 olarak bulmuşlardır (63). Larson ve arkadaşları pozitif peritoneal sitolojisi olanların hiçbirisinde 5 yıllık sağkalım tespit edememişlerdir (88). Daha geniş

serilerle yapılan bir çalışmada, peritoneal sitolojinin başlı başına kötü prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir (93).

6.3.11. Lenf Nodu Tutulumu

Lenf nodu metastazı ile derin myometrial invazyon, tümör derecesinde artış, damar invazyonu, pozitif peritoneal sitoloji ve servikal tutulum arasında ilişki vardır. Paraaortik lenf nodlarında metastaz olup olmaması ekstrauterin risk faktörleri arasında en önemli olanıdır (66,89). Pelvik paraaortik lenf nodu metastazları tümörün myometrial invazyon derinliği ve histolojik evresi ile doğru orantılıdır (93). Pozitif pelvik lenf nodu olanlarda radyoterapi sonrası 5 yıllık hastaliksız yaşam %72 iken bu oran paraaortik lenf nodu tutulumu olan hastalarda %36'ya düşmektedir, bu da paraaortik lenf nodu tutulumunun kötü prognostik faktör olduğunu ortaya koymaktadır. Pelvik lenf nodları ile ilgili Disaia ve arkadaşlarının, yaptıkları çalışmada pelvik lenf nodu negatif olanlarda nüks %10,5 iken pozitif olanlarda %56 olarak bulunmuştur (84).

6.3.12. Hormon Reseptör Durumu

Endometrium kanserinde, normal siklik endometriumdan daha düşük olmakla birlikte östrojen ve progesteron reseptörleri bulunmaktadır (4).

Çalışmalarda tümörün histolojik derecesi ve nükleer derecesi ile östrojen ve progesteron reseptörleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. İyi diferansiye tümörlerin %85'i östrojen ve progesteron reseptörü içerirken, az diferansiye tümörlerde bu oran %13'tür (83). Hormonal reseptörü pozitif olan tümörler büyük oranda hormonal tedaviye cevap verirler (94).

6.3.13. Ekstraperitoneal Tutulum

Klinik evre I endometrial kanserli hastaların yaklaşık %4-6'sında peritoneal sitoloji ve lenf nodu metastazını içeren ekstra uterin metastaz görülür. Creasman ve arkadaşları, lenf nodu metastazı ile ilgili olarak yaygın intraperitoneal yayılım bildirmişlerdir; intraperitoneal tümörlü hastaların %51'i pozitif lenf noduna sahipken yaygın intraperitoneal yayılım olmayan yalnızca %7 hastanın pozitif lenf noduna sahip olduğunu ortaya koymuşlardır (83). Lurain ve arkadaşları ekstrauterin hastalıklı hastaların %50'sinde buna karşılık ekstrauterin hastalığı olmayan hastaların %11'inde rekürens geliştiği, rekürens gelişiminin ekstrauterin yayılım olan hastalarda hemen hemen 5 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir (68).

6.3.14. Tümör Büyüklüğü

Tümör büyüklüğü lenf nodu metastazı ve endometrial kanserli hastalarda sağkalımı etkileyen önemli bir faktördür (95). Schink ve arkadaşları klinik evre1 142 hastada tümör büyüklüğünü belirlemişler ve tümör büyüklüğü 2 cm'den küçük olduğunda lenf nodu metastazı %4 ve 5 yıllık sağkalım oranı %98, tümör büyüklüğü 2 cm den büyük olduğu zaman ise lenf nodu metastazı %15 ve 5 yıllık sağkalımı %84 olarak bildirmişlerdir (96).

6.3.15. DNA Ploidi

Akım sitometrisi analizlerinde endometrial karsinomların %65'inde DNA içeriği diploidi olarak saptanmıştır (75). Diploid olmayan tümör oranı; evre, tümör diferansiyasyon eksikliği, myometrial invazyon derinliği ile artmaktadır. Birçok çalışmada, DNA içeriği hastanın klinik gidişi ile ilişkili bulunmuştur; aneuploid hücre popülasyonu içeren tümörü olan kadınlarda ölüm oranları genellikle daha yüksek olarak bildirilmektedir. Proliferatif indeks prognozla ilişkilidir (94).

6.3.16. Onkogen Amplifikasyonu

K-ras onkogeninde kodon 12 ya da 13'e ait mutasyonlar, endometrial adenokarsinomlarında %10–20 oranında bildirilmiştir (97). Bir çalışmada K-ras mutasyonu varlığı kötü prognoza işaret eden bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (98). İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörüne benzeyen bir hücre yüzeyi glikoproteinini kodlayan HER-2/neu onkogeninin aşırı ekspresyonu endometrial adenokarsinomlarda %10–15 oranında saptanmıştır. Metastatik hastalığı olan kadınlarda daha sık rastlanmakta ve aşırı ekspresyon varlığında sağkalım oranları azalmaktadır (99,100). Tümör supressör gen P 53'te değişiklik meydana gelmesi endometrial adenokarsinomlarda %20 oranında bildirilmiştir ve bu papiller seröz histolojik tip, ileri evre ve kötü prognoz ile bağlantılı bulunmuştur (101).

6.3.17. Kanser Antijen 125 (CA 125) Düzeyi

CA 125 yüksek molekül ağırlıklı musin benzeri bir glikoprotein antijenik determinantıdır ve uygun bir monoklonal antikor ile tanınır. CA 125 ile ilgili ilk çalışmalar 1981 yılında başlamıştır ve bu tarihten sonra over kanserinin takibinde rutin kullanıma girmiştir. CA 125 esas olarak amnionda ve fetal şöломik epitel ile onun derivelerinden elde edilir. Ancak fallopian tüplerin epiteli, endometrium, endoserviks, plevra ve periton gibi birçok yetişkin dokusunda da elde edilmiştir. Bu bölge hücrelerinin inflamasyonu ve hasarında salınabilir. Asıl olarak bu epitellerin sentezini uyaran durumlar salgılamayı uyarırlar. Over kanseri dışında karın ve akciğer zarlarının enfeksiyonları, menstruasyon,

gebelik, endometriozis, siroz, uterin fibroidler ve adenomyozis, benign over tümörleri, pankreatit, böbrek ve karaciğer yetmezliği, pelvik irradyasyon, postmenopozal dönem, pelvik inflamatuvar hastalık gibi benign durumlarda da CA 125 yükselebilir. En sık kullanım alanı olan müsinöz olmayan epitelyum kaynaklı over karsinomu olmak üzere endometrium, serviks, akciğer meme, karaciğer, mide, pankreas, kolorektal kanserlerde de artış izlenebilir. Testler CA 125 proteinine bağlanan bir antikorun kullanılmasına dayanan monoklonal antikor tekniği ile yapılır (102).

Preoperatif CA-125 ölçümü klinik olarak lokalize endometrium kanserli olgularda ekstrauterin yayılımı tahmin edebilir (103). Yapılan çalışmalarda endometrial adenokarsinomların yeniden tümör oluşumunun erken belirlenmesinde CA-125 düzeylerinin kullanılabileceği bildirilmiştir (104). Tedaviye cevap veren hastalarda CA-125 düzeyi negatiftir. Yeniden tümör gelişen hastalarda ise CA-125 düzeyi yükselmektedir. Özellikle kemoterapi alan hastalarda prognostik önemi belirgindir. CA-125 endometrial kanserlerin %66'sında ve siklik endometriumda glandüler epitelde immünohistokimyasal olarak gösterilebilmektedir. En yaygın olarak grade I endometrioid adenokarsinomlarda, seröz ve berrak hücreli karsinomlarda görülmektedir (4).

6.4. Görüntüleme Yöntemleri

6.4.1. Ultrasonografi (US) :

Ultrasonografi jinekolojik organların temel inceleme yöntemi olup basit, ağrısız ve radyasyon etkisi olmayan noninvaziv bir tekniktir. Transvajinal (TVS), transabdominal, transperineal ve transrektal olarak uygulanır. Uterusun myometriyum dahil tüm tabakaları, dış konturu, over ile birlikte diğer pelvik ve abdominal organlar incelenebilir. Uterusun ve overlerin değerlendirilmesinde primer tanı modalitesi olmakla birlikte uterin kavitenin ve fallop tüplerinin incelenmesinde yetersiz kalmaktadır. Altı bin kadında yapılan çalışmada, US 'de endometrium kalınlığı >5mm olanlarda endometrial kanser saptama sensitivitesi %96, spesifitesi %61 olarak bulunmuştur (105). TVS obezite, gaz gölgeleri, uterusun pozisyon anomalileri gibi pelvisin transabdominal olarak ultrasonografik incelemede kısıtlılığa neden olan etkenleri ortadan kaldırıp, genital organların ayrıntılı değerlendirilmesini sağlar. TVS, myometrial invazyon derinliğinin değerlendirilmesinde %60-76 doğruluğa sahiptir (106).

6.4.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT) :

BT, X ışını demetinin incelenen objedeki zayıflamalarının dedektörle ölçülerek, bilgisayar yardımıyla kesitsel görüntü oluşturulması temeline dayalıdır. BT'nin yumuşak doku rezolüsyonu uterusun zonal anatomisini değerlendirmede yeterli değildir. Ancak tüm pelvik yapılar global olarak incelenir. Genelde ileri evre endometrium ve serviks kanserlerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. X ışını ve kontrast madde kullanımı gerektirmesi dezavantajlarıdır. BT, ekstrauterin yayılımı değerlendirmede yararlı olmasına rağmen, uterus zonal anatomisini net değerlendirememesi nedeniyle özellikle atrofik uterusu olan yaşlı kadınlarda myometrial invazyon derinliğini ve servikal uzanımını tespit etmek zordur (107).

6.4.3. Manyetik Rezonans :

MR, yumuşak doku rezolüsyonu en yüksek görüntüleme yöntemidir. MR'de görüntü oluşturmak için radyo frekans (RF) pulsları ve sinyal kaynağı olarak insan vücudunda özellikle su ve yağ dokusunda bolca bulunan ve en yüksek MR sensitivitesine sahip tek protonlu hidrojen atomu kullanılır. Kuvvetli bir magnetik alan oluşturan magnet içerisinde incelenecek dokudaki hidrojen atomları uygun frekanstaki RF pulsları ile uyarılırlar. Enerji absorbe eden protonlar belli bir süre sonra absorbe ettikleri enerjiyi ortama vererek eski konumlarına geri dönerler. Ortama geri verilen bu enerji sistemdeki alıcı sargıda sinyale neden olur. İncelenen doku volümünden kaynaklanan sinyal bilgisayar yardımı ile ekrana iki boyutlu alanda intensite (parlaklık) olarak yansır. Yüksek yumuşak doku rezolüsyonu, multiplanar görüntüleme tekniği yani hastanın pozisyonunun değiştirilmeden kesit planının değiştirilebilmesi, X ışını kullanılmaması ve vasküler yapılardaki akım dinamikleri hakkında bilgi vermesi MR'nin en büyük avantajlarıdır. MR'nin yüksek doku rezolüsyonu yanında bu kadar kısa süre içerisinde bu derece yaygınlaşmasının nedeni, iyonize radyasyon kullanılmaması ve belirgin biyolojik zararının saptanmamış olmasıdır. Ancak uzun sürede ortaya çıkabilecek etkilerini bugün çok iyi bilinmiyor. Güçlü manyetik alanın neden olduğu belirgin bir biyolojik etki şu ana kadar bulunamamıştır. Bununla birlikte düşük Tesla değerli sistemlerde belirgin olmasa da sistemin Tesla değeri arttıkça belirginleşen, makro moleküllerin oryantasyonunda, kimyasal ilişkilerde ve membran permabilitelerinde bozulmalar veya sinir iletimlerinde azalmalar olabilir. Fakat bu biyolojik etkiler 2 Tesla'nın altındaki sistemlerde görülmez. Bu nedenle, klinikte kullanılacak maksimum Tesla sınırlaması mevcuttur (107).

MR pelvik incelemede ideal görüntüleme yöntemi olup uterusun zonal anatomisi rahatlıkla değerlendirilebilir. Pelvik kitlelerin doğrulukla saptanmasında ve jinekolojik kanserlerin evrelendirilmesinde kullanılır.

MRG de uterusun zonal anatomisi :

Doğurganlık çağında uterus normal olarak 6-9 cm uzunluğundadır (korpus: 4-6 cm, serviks: 2.5-3.2 cm). MR'da T1 ağırlıklı görüntüler BT görüntülerine benzer şekilde uterusun içyapısı hakkında bilgi vermeyip, uterusun tüm tabakaları homojen ara sinyal intensitesinde izlenir. Serviks T2 ağırlıklı incelemede, dışta yüksek konsantrasyonda elastik fibröz doku nedeniyle düşük sinyal yoğunluğu gösterir, içteki ince bir alan ise epitel ve mukus nedeniyle yüksek sinyal yoğunluğu gösterir (108).

Uterusun zonal anatomisi en iyi T2 ağırlıklı görüntülerde değerlendirilir. T2 ağırlıklı incelemede uterus korpusunda dört ayrı zona ait sinyal intensitesi izlenmektedir. Bunlar içten dışa sırasıyla endometrium ve endometrial kavitedeki sekresyonun oluşturduğu endometrial bant, junctional zone (JZ), myometrium ve serozadır. Endometrial bant, T2 ağırlıklı incelemede hiperintens görülür. Premenopozal kadınlarda kalınlığı mensesüel siklusun fazına göre 4-13 mm arasında değişir. Postmenopozal kadınlarda ise MR ile yapılan birkaç çalışmada endometriumun maksimal kalınlığı hormon tedavisi görmeyen vakalarda 3 mm, hormon replasman tedavisi alan vakalarda ise 4-6 mm olarak gösterilmiştir (108,109). Endometriumun dışında ince bir bant şeklinde junctional zone (JZ) bulunur. Brown ve arkadaşları çalışmalarında JZ'un histolojik olarak myometriumun 1/3 iç tabakaya uygunluk gösterdiğini ve myometriumun dış tabakasına göre daha yoğun düz kas liflerinden oluştuğunu belirtmişlerdir (110). JZ'un myometriumun dış tabakasına göre daha az su içerdiği(%79'a karşı %81), nükleer alanının myometrium dış tabakasına göre üç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak JZ daha yoğun düz kas liflerinden oluşması ve daha az su içermesi nedeni ile T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens izlenir. JZ'un kalınlığı 2 mm den 8 mm kadar değişebilen farklılık göstermekte olup ortalama 5mm'dir (110). Postmenopozal kadınlarda ise JZ her zaman net olarak izlenmez (109). Daha gevşek düz kas liflerinden oluşan myometriumun dış tabakası ise ara sinyal intensitesinde görülür. Sekretuar fazda sıvı komponentinin ve vaskülaritenin artması nedeni ile myometrium dış bölümünün kalınlığı ve sinyal intensitesi artar. Postmenopozal kadınlarda ise myometrium sinyal intensitesi azalır (109). En dıştaki serozal tabaka T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens ince bir çizgi şeklinde görülür.

Endometrium Kanseri MR:

Endometrium kanserinin MR ile değerlendirilmesi, tümörün myometriyum ve serviks ile ilişkisini, uterus ile mesane ve rektum ile vajina arasındaki sınırların görülmesini sağlar. Ayrıca lenf nodları saptanabilir. Küçük endometrial tümörün MR'deki sinyal yoğunluğu normal endometriuma benzer ve tümörün görüntülenmesindeki doğruluk kısıtlanır. Küçük tümörlü hastalarda en yaygın MR bulgusu, tümöre bağlı olarak endometrial kavitede genişleme ve sıvı birikimidir. Fokal bir kitlenin T2 ağırlıklı görüntüsü, submukozal dejenere leiomyom, adenomatöz hiperplazi ve kavite içindeki pıhtıların verdiği görüntülere benzer. Gadolinium - DTPA verilmesiyle tümör ile normal endometrium arasındaki kontrast belirginleşir ve küçük tümörleri ayırt etmek mümkün olur. Gadolinium - DTPA verilmesiyle tümörün büyüklüğü hakkında bilgi edinilmekle beraber, tümörün nekrozdan ve uterusun genişlemesine sebep olan retansiyone sıvıdan da ayırımı mümkün olur (108).

Uterin anatomiyi en iyi T2 ağırlıklı sagittal görüntüler gösterir, bundan dolayı intrauterin invazyon en iyi şekilde belirlenir. T2 ağırlıklı transvers görüntüler ise adneksial veya intrapelvik yayılımı göstermesi yanında, servikal invazyonu saptamada da yararlıdır (111).

MR'de myometrial invazyonun en güvenilir bulgusu, junctional zonda gözlenen kesintidir. Junctional zon, postmenopozal kadınlarda her zaman görülemeyebilir. Böyle hastalarda, myometriyumda görülen fokal bir inceltme veya tümör - myometriyum aralığının düzensizliği myometrial invazyonun bir belirtisidir. Dinamik kontrastlı MR myometrial invazyonu saptamada %85-95, servikal invazyon saptamada %82-91 doğruluğa sahiptir. Lenfadenopatiler ise en iyi T1 ağırlıklı transvers görüntüler ile saptanır. (111).

6.4.4. PET ve PET-BT

Pozitron emisyon tomografisi, pozitron emisyonu sonrası oluşan annihilasyon fotonlarının dağılımlarının 3 boyutlu tomografik olarak incelendiği bir sistemdir. Biyokimyasal ve fonksiyonel durumun noninvaziv kantitatif değerlendirilmesine izin verir. En sıklıkla glukoz analogu F-18 FDG kullanılır ve dokudaki akümüasyonu dokunun glukoz kullanım miktarı ile orantılıdır. Akciğer kanseri, kolorektal kanser ve lenfoma gibi çeşitli kanserlerde tanısız görüntüleme amacıyla uygulanmaktadır. Pek çok kötü huylu tümörlerin yüksek glikolitik oranına dayanmaktadır. Benign-malign ayırımında, evrelemede, yeniden evrelemede, tedaviye yanıt değerlendirmede kullanılmaktadır (112).

Abdominopelvik bölgede, barsak, üreter gibi fizyolojik aktiviteler, peritoneal, omental, mezenterik hastalığı ve lenf nodu tutulumunu saptamayı güçleştirebilir. Ovulasyon, menstruasyon gibi siklik değişiklikler, seroz-musinoz kistadenomlar, endometriozis, leiomyom, inflamatuvar değişiklikler yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Klinik öykü ve radyolojik yöntemlerle korelasyon ile bu sorunlar azaltılabilir.

F-18 FDG PET-BT, jinekolojik malignitelerden serviks ve over kanserlerinde sıklıkla kullanılmış olup endometrium kanserlerinde kullanımı ile sınırlı sayıda dataya sahiptir.

Endometrial karsinomda çoğu neoplazm gibi artmış glikolitik aktivite ve F-18 FDG uptake'i izlenmektedir. İnsidental olarak PET ile saptanmış olgu örnekleri mevcuttur. Tümör artmış F-18 FDG uptake'i gösterse bile primer tanıda sınırlı değere sahiptir (112,113). Ovulasyon, mestruasyon fazı gibi fizyolojik durumlarda, leiomyom gibi benign lezyonlarda uptake olabilir (114).

Çalışma sayısı az olsa da PET-BT'nin endometrial kanserlerde preoperatif pelvik ve paraaortik lenf nodu dedeksiyonunda faydalı olduğu bildirilmiştir (112, 115, 116). Preoperatif lenf nodu saptamada F-18 FDG PET sensitivitesi %67, spesifitesi %94, primer tümör dedeksiyonunda sensitivitesi %84 olarak bildirilmiştir. Kitajama ve arkadaşları 50 hastada yapılan çalışmada lenf nodu saptamada PET sensitivitesini %50, spesifitesini %91 bulmuşlardır. Mikrometastazlarda false negatif sonuçlar nedeniyle sensitivite düşük bulunmuştur (117).

Tüm vücut görüntüleme avantajı ile endometrial kanserlerde rekürrens saptamada F-18 FDG PET faydalı ve kullanılabilir bir yöntemdir (116, 118). Saga ve arkadaşları rekürren hastalık saptamada PET 'in, MR-BT anatomik bilgisinden faydalanarak, tümör markerlardan ve konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden daha iyi sonuçlar verdiğini saptamışlardır. PET için sensitivite %100, spesifisite %88.2, doğruluk %93 bildirilirken, konvansiyonel yöntemler için %84.6, %85.7, %85 ve tümör markerlar için % 100, %70.6, %83.3 olarak bildirilmiştir (116). Bir başka çalışmada postoperatif değerlendirmede F-18 FDG PET için sensitivite %96, spesifisite %78, doğruluk %90 olarak bildirmişlerdir (118).

Uterin sarkoma korpus malignitelerin %5'inden azını oluşturmaktadır. F-18 FDG PET endometrial sarkoma değerlendirilmesinde faydalı bulunmuştur. Uterus sarkom dedeksiyonunda sentivite FDG PET 'te %100 (5/5), MR 'da %80 (4/5), US'de %40 (2/5) olarak bildirilmiştir (119). Uterus sarkom dedeksiyonunda F-18 FDG PET yüksek oranda faydalı bulunmuştur (120,121). Tedavi sonrası asemptomatik uterin sarkom hastalarında

relaps dedeksiyonunda ve diğerk radyolojik yöntemlerin false negatif olduğu durumlarda PET yüksek öneme sahiptir (122).

Primer lezyon saptanmasında ise preoperatif PET ile değerlendirme değerlidir Chao ve arkadaşları santral pelvik lezyonda ortalama SUV değeri 13.2 (5.7-37.4) ve metastatik lezyonda 11.1 (1.5-37.4) olarak hesaplamışlardır (123).

Uterus karsinomaların görüntülenmesinde C¹¹ metiyonin kullanılan çalışmalar mevcuttur. Metiyonin, aminoasit transportu ve protein sentezi göstergesi olarak tümör viabilitesi ve proliferasyonu hakkında bilgi verir. Kandan hızlı temizlenir, karaciğer ve pankreasta metabolize olur, renal ekskresyon az olup pelvik görüntülemeye daha avantajlıdır. Uterus karsinomlarında tümör dokusunda ortalama SUV değeri 8.4, normal endometriumda 4.6 olarak hesaplanmıştır. C¹¹ metiyonin ile orta-kötü diferansiye tümörler iyi diferansiye tümörlerden daha yüksek uptake göstermektedir (124).

PET görüntülemeye kullanılan bir başka radyofarmasötik C¹¹ kolin'dir. Kolin fosfolipid sentezi (hücre membranı), metil metabolizması, lipid-kolesterol transportu ve metabolizması gibi metabolik durumlarda kullanılır. Hücre içi kolin, kolin kinaz ile fosforile koline dönüşür ve hücre içinde kalır. Prostat gibi bazı tümör çeşitlerinde kolin kinaz aktivitesi ve kolin uptake'i artar. Kandan klerensi hızlıdır, yaklaşık 7 dakikadır. Bu nedenle enjeksiyondan 3-5 dakika sonra görüntüleme yapılabilir. Jinekolojik kanserlerde kullanımı ile ilgili data yetersizdir. 18 hastalık bir çalışmada, 11 tanesi uterus korpus, 5 serviks, 1 over ve 1 pelvik inflamatuvar hastalık olmak üzere C¹¹ kolin primer lezyon saptamada %88 (16/18), F-18 FDG %77 (14/18) sensitif bulunmuştur. Küçük boyutlu tümörde ve diabetik hastalarda FDG negatif olsa bile C¹¹ kolin pozitif olabilir (126).

6.5. Tedavi

Tedavi sırasında tümörün yaygınlığı, histolojik tipi, ekstrauterin yaygınlığı myometrial invazyonu, tümörün büyüklüğü ve hastanın genel durumu göz önüne alınacak faktörlerdir.

Tedavi seçenekleri:

- Cerrahi
- Radyoterapi
- Kemoterapi
- Kombine tedaviler
- Destekleyici tedaviler

Evre IA grade 1–2 ve IB grade 1 olgularda pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu riski az olduğu için yalnızca total abdominal histerektomi (TAH) + bilateral salpingo-ooferektomi (BSO) + Peritoneal sitoloji + omentektomi ve varsa büyümüş lenf nodlarından örnekleme yapılır. Örnekleme yapılan lenf nodlarında tutulum yoksa ek tedaviye gerek yoktur.

Evre IB grade 2 olgularda ek olarak vajen cuffına intrakaviter radyo terapi uygulanır.

Evre Ic veya grade 3 olgularda lenf nodu tutulum riski nedeniyle postoperatif radyoterapi uygulanır.

Evre II olgularda radikal histerektomi + bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu + omentektomi ve postoperatif dönemde radyoterapi uygulanır.

Evre III opere edilebileceğine karar verilen olgularda TAH + BSO Debulking + Radyoterapi + Kemoterapi uygulanır. İnoperable olgularda ise radyoterapi + kemoterapi ve adjuvan sistemik tedavi uygulanır.

Evre IV olgularda ise Radyoterapi + Kemoterapi + Adjuvan sistemik tedavi uygulanır (126).

7. GENEL BİLGİLER III

(PET-BT, SUV)

PET dokuların metabolik aktivitesini, perfüzyonunu, canlılığını yansıtan tomografik görüntüler ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. PET’de diğer Nükleer Tıp uygulamalarında olduğu gibi görüntüleme ajanı olarak radyoaktif işaretli bileşikler (radyofarmasötik) veya direkt olarak O₁₅ gibi radyoaktif atomun kendisi (radyonüklid), sisteme uygun yoldan tatbik edilerek görüntüleme yapılmaktadır. PET görüntülemesinde kullanılan radyofarmasötik ve radyonüklidlerin en önemli özelliği vücudun temel altyapı taşları olan; Karbon (C), Oksijen (O), Flor (F) ve Azot (N) gibi elementleri içermeleri ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranmalarındır. Radyoaktif olmayan bu moleküller gibi vücuda girerek aynı fizyolojik ve moleküler yollardan geçerek, saldıkları uygun enerjideki ışınlar sayesinde takip edilmektedirler. Hastalıkların oluşma süreçlerinin hücresel düzeydeki fiziksel, kimyasal ve biyolojik bir takım patolojik değişiklikler ile başladığı bilinmektedir. Bu değişikliklerin henüz moleküler düzeyde iken, herhangi bir yapısal değişiklik oluşmadan erken dönemde tespit edilmesi hastalıkların tanısında önemli katkılar sağlamaktadır (127).

Atom çekirdeğinden salınan pozitron, bulunduğu ortam içerisinde yaklaşık 1-3 mm kadar (bu mesafe F18 için yaklaşık 2 mm'dir) ilerleyerek ortamda mevcut serbest bir elektron ile birleşir. Bu birleşme sonrasında her iki partikül de enerjiye dönüşür ve birbiri ile yaklaşık 180 derece açı yapan, 511 kilo elektron volt enerjiye sahip iki adet gama fotonu ortaya çıkar. Bu olaya yok olma (Annihilasyon) adı verilir (127).

Pozitronun salındıktan sonra annihilasyon oluşuncaya kadar geçen sürede aldığı mesafe PET tarayıcının çözünürlüğünü belirleyen önemli bir faktördür. Bu mesafenin artması çözünürlüğü olumsuz yönde etkilediği gibi hesaplama hatalarına da neden olur (128,129).

7.1. Dedektör ve Kristal Yapıları:

Detektörlerde sintilasyon teknolojisi kullanılmaktadır. Farklı kimyasal yapılardaki (NaI, BGO, LSO gibi) sintilasyon kristallerinin özelliği radyasyon ile etkileştikleri zaman bir foton oluşturmalarıdır. Bu foton sintilasyon kristalinin arkasında bulunan ve pozisyon belirleme özelliği olan foton çoğaltıcı tüpler tarafından algılanır ve çoğaltılarak (amplifiye edilerek) sistem bilgisayarına gönderilir. İdeal bir PET detektörünün gelen gama fotonunu tam olarak durdurabilmesi, kısa süreli ve yüksek şiddette bir foton oluşturması arzu edilir. PET tarama sistemlerinde tam bir halka boyunca binlerce detektör bulunur. Detektörlerin küçük ve çok sayıda olması sistemin uzaysal rezolüsyonuna olumlu yönde katkıda bulunur (130).

7.2. Görüntüleme ve Kullanım Alanları:

PET görüntüleme kullanılan radyonüklidlerin fiziksel yarı ömürleri 1.3 ile 110 dakika arasında değişmektedir. Fiziksel yarı ömür bir radyonüklidin başlangıç aktivitesinin yarıya düşmesi için gereken süre olup her bir radyonüklid için karakteristiktir. PET ajanlarının kısa fiziksel yarı ömürlere sahip olması, görüntüleme merkezlerini kendi üretimlerini yapmaya zorlamaktadır. PET çalışmalarında %90 oranında Flor-18 (F-18) işaretli bileşikler kullanılmaktadır. F-18'in fiziksel yarı ömrünün yaklaşık 2 saat civarında olması görüntüleme ajanının üretim yapan merkezlerden satın alınıp kullanılmasına olanak vermektedir. F-18 FDG bölgesel glukoz metabolizmasını kullanarak, F-18 NaF kemik tümörlerinde, C-11 metionin aminoasit uptake veya protein sentezi basamaklarında kullanılarak görüntüleme yararlanılmaktadır. Bu maddeler PET görüntüleme sık kullanılan ajanlardan birkaçıdır (131).

7.3. F-18 FDG Tutulumunda Genel Prensipler:

Partikül hızlandırıcıda H_2O^{18} hedefinin protonlarla ışınlanması sonucunda 0^{18} (p,n) F18 reaksiyonu ile elde edilen Flor 18, fiziksel yarı ömrü 109.8 dakika olan radyoaktif bir elementdir. Otomatik sentez ünitesinde "SN₂ Nucleophilic Substitution" yöntemine göre elde edilen F-18 (FDG), izotonik sodyum klorür içinde steril, apirojen, berrak, renksiz veya hafif sarı renkli, I.V. yol ile uygulanmaya hazır bir radyofarmasötiktir. Yayınlanan pozitronun elektronlarla etkileşmesi sonucu oluşan 511 keV enerjili γ ışınları nükleer tıpta tanı amacıyla görüntüleme için kullanılır. F-18 FDG birincil enerji kaynağı olarak glikozu kullanan hücrelerde konsantre olur. Verilere göre uygulama esnasında PET tarama işleminin sonlandırılmasını gerektirecek bir yan etki veya advers olay rapor edilmemiştir. Ancak nadir ve geçici olarak hipotansiyon, hipo veya hiper glisemi ve alkalen fosfataz düzeyinde artış rapor edilmiştir. F-18 FDG rutin kullanım için FDA onayı almış tek ajandır (132).

Malign hücrelerin normal hücrelerden farklılaşmaları sırasında metabolizmalarında önemli farklılıklar meydana gelir. DNA sentezi, aminoasit kullanımı ve glikolizisteki artış bunlar arasında sayılabilir. Bu değişiklikler onkolojide FDG-PET kullanımının biyokimyasal temelini oluşturur. Monosakkaritlerden enerji eldesi, glukozun laktik aside dönüşümü sırasındaki glikolizis yoluyla gerçekleşir. Anaerobik şartlarda pek çok dokunun, enerji eldesinde kullandığı temel metabolik yol glikolizistir. Malign hücrelerdeki artmış glikolitik hızı sebep olarak pek çok faktör ileri sürülmüştür (133). Tümör dokusunda dominant olan beş adet glukoz taşıyıcı protein (Glut 1-5) tanımlanmıştır. Malign hücrelerin belirgin biyokimyasal karakteristik özellikleri arasında hücre yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle Glut 1 ve Glut 3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (heksokinaz ve fosfofruktokinaz) artışı; buna karşın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak gelişen düşük defosforilasyon hızı sayılabilir. Tümör hücrelerindeki bu artmış glikolitik hız ve azalmış defosforilasyon hızı, FDG kullanılarak yapılan PET görüntülemenin temelini oluşturur (134).

FDG, vasküler beslenmenin yeterli olduğu dokularda glukoz ile aynı kolaylaştırılmış transport mekanizmasını kullanarak hücre içerisine girer. Hücre içerisine giren FDG, heksokinaz enzimi ile FDG-6-P'a fosforile edilmesine karşın daha ileri metabolik yollara girmeyerek hücre içerisinde birikir. Normal hücreler ile karşılaştırıldığında tümör hücrelerindeki azalmış glukoz-6-fosfataz enzim düzeyleri, buna karşın artmış hücre proliferasyonu ve hücresel enerji ihtiyacı FDG-6-P'ın hücre içinde daha uzun süre lokalize

olmasını sağlar (135). Düşük glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesi ile birlikte dokulardaki FDG konsantrasyonu plato düzeyine ulaştığında, FDG görüntüleri rölatif glikolizis hızını yansıtır. Bu denge durumuna normal beyin, kalp ve beyin tümörlerinde enjeksiyondan 45-60 dakika sonra ulaşılır (136).

FDG kanser spesifik bir ajan olmayıp sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyon ve serebral apse gibi pek çok enfeksiyöz ve enflamatuar hastalıkta da artmış tutulum göstermektedir. Bununla birlikte malign lezyonlarda, benign patolojilerin aksine zamana bağlı olarak artış gösteren geç döneme kadar izlenen FDG retansiyonu ayırıcı tanıda kısmen de olsa fayda sağlamaktadır (129).

FDG tutulumu plazma glukoz düzeyinden oldukça etkilenmekte olup yüksek glukol düzeylerinde tümör dokusundaki FDG tutulumunun azaldığı gösterilmiştir (134). FDG tutulumunun glukoz tarafından inhibe edilmemesi için en az 4 saat açlık ve 200 mg/dl altında glisemi düzeyi gereklidir. Myokardial aktivitenin minimum olması ve mediastinal metastazların yüksek duyarlılıkla dedeksiyonu için tercihen 12 saat açlık gerekmektedir. FDG ile yapılan onkolojik çalışmalarda 10-20 mCi (370-740 MBq) FDG'nin intravenöz enjeksiyonundan yaklaşık 60 dakika sonra PET görüntüleme yapılır. Tüm vücut görüntüleme süresi kullanılan tarayıcıya bağlı olarak ortalama 20-60 dakikadır (127).

7.4. FDG'nin Normal Vücut Biyodağılımı:

Dolaşımdan glukoz taşıyıcı proteinler aracılığı ile hücre içerisine transport edilen FDG vücutta glukoz ile oldukça benzer biyodağılım gösterir. Normalde glukozu absorbe eden böbrekler FDG'yi glukoz gibi algılamazlar. Bunun sonucunda FDG proksimal tübüllerde bir miktar reabsorbsiyona uğramasına karşın büyük oranda filtrasyon ile vücuttan atılır. Diğer organların da büyük bir çoğunluğu hücre içerisine girene kadar FDG'yi glukozdan ayırt edemezler. Enjekte edilen FDG'nin %16'sı ilk bir saat içerisinde, %50'si ise yaklaşık 2 saat içerisinde üriner ekskresyon ile atılır (127-129).

Serebral korteks glukoz kullanımını nedeni ile genellikle çok yoğun FDG tutulumuna sahiptir (127). Bu nedenle rutin tüm vücut görüntülemelerde kranyum görüntü alanına alınmamaktadır. Waldeyer halkasındaki lenfatik doku ile tonsiller ve dil kökünde düşükten orta düzeye kadar, glukoz sekresyonu nedeni ile de tükürük bezlerinde düşük düzeyde FDG tutulumu izlenebilir. Myokardial FDG aktivitesi kişinin açlık durumuna ve glisemi düzeyine göre oldukça belirgin değişiklik göstermektedir. Toklukta belirgin, açlık durumunda ise genellikle hafif düzeyde FDG'ye ait myokard aktivitesi izlenir (131).

FDG'nin fizyolojik renal ekskresyonu nedeni ile böbrek ve mesanede yoğun aktivite izlenir. Erkek gonadal organlarında ve menstrüasyon sırasında uterusda da değişik düzeyde aktivite tutulumu saptanabilir. Hafif düzeyde heterojen artmış karaciğer aktivitesi FDG-PET görüntüleme sıklıkla izlenen bir bulgudur. Dalakta normalde hafif düzeyde FDG tutulumu izlenirken granülosit stimülasyon faktörleri kullanılarak yapılan tedaviye bağlı olarak dalakta FDG tutulumu diffüz olarak artabilir (131).

Normalde düşük düzeyde kas tutulumu izlenirken test öncesi yoğun egzersize bağlı olarak artmış kas tutulumu izlenebilir. Benign kemik lezyonları, Paget hastalığı ve iyileşmekte olan kırıklar da artmış FDG tutulumu gösterebilir. FDG-PET'te kemik iliğinde genellikle hafif düzeyde homojen aktivite tutulumu izlenir (127-129). Kemoterapi sonrası yenilenen kemik iliğine bağlı olarak ilk bir ay içerisinde artmış kemik iliği aktivitesi, granülosit stimülasyon faktörleri ile yapılan tedaviye bağlı olarak da kemik iliğinde diffüz artmış FDG akümüasyonu izlenebilir. Bununla birlikte karaciğerden yoğun kemik iliği aktivitesi hemen her zaman anormal kabul edilmelidir (131).

Düz kaslardaki peristaltizme bağlı olarak gastrointestinal sistemde, segmental veya diffüz olmak üzere değişik düzey ve paternde FDG tutulumu izlenebilir. Premenapozal olgular ile hormon replasman tedavisi alanlar veya emziren kadınlarda meme dokusunda da değişik düzeyde FDG tutulumu gözlenebilmektedir (131).

7.5. Standart Uptake değeri (SUV):

PET'in en önemli özelliklerinden biri sonuçların sayısal olarak raporlanabilmesidir. Bu amaçla klinik çalışmalarda vizüel değerlendirmeyi desteklemek amacıyla yarı sayısal bir değer kullanılır. Tümörlerdeki FDG tutulumu değişiklikler göstermektedir. Pek çok tümör çeşidi yüksek oranda uptake gösterirken düşük grade lenfomalar, karsinoid tümör, bronkoalveoler karsinom, renal karsinom, tiroid ve prostat kanserleri gibi kanser tiplerinde FDG uptake'i düşüktür (137).

Bir lezyondaki FDG tutulum oranına standart uptake değeri denilmektedir (SUV: Standart Uptake Value). SUV lezyon karakterizasyonu, prognoz değerlendirmesi ve tedaviye yanıt değerlendirmede kullanılan semikantitatif bir parametredir. Bir lezyonun artmış FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign ile benign dokuların ayırımını değerlendirmede kullanılan yarı kantitatif bir kriterdir. SUV değerinin belirlenmesinde ilgi alanı (ROI) içerisindeki FDG akümüasyonu, hastaya enjekte edilen total FDG dozu ve hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre normalize edilir. Bu düzeltme sayesinde farklı

hastalardaki FDG tutulumunu karşılaştırmak mümkün olmaktadır . SUV değeri seçilmiş bir ROI içerisindeki ortalama aktivitenin (mCi/ml) enjekte edilen doza (mCi/kg) bölünmesi ile elde edilir (137).

$$SUV = \frac{Akt_{voi} (mCi/ml)}{Akt_{doz} (mCi) / Ağırlık (kg)}$$

Aktif enflamatuvar durumlar ve enfeksiyonlarda da bu oran yükselebilir. Doğruluğu kan glukoz düzeyi, vücut ağırlığı ve kompozisyonu, PET parametreleri (sayım oranı, lezyon şekli, 2D-3D) ve görüntü rekonstrüksiyon parametreleri (filtre backprojeksiyon, iterativ rekonstrüksiyon, filtre seçimi) ile değişir (137).

SUV hesaplamada değişik yöntemler vardır. SUVmean, lezyonun konturlarını içine alan ROI (region of interest) alanındaki pixellerdeki SUV'ların hesaplanan ortalama değeridir. Elle çizilen ROI alanında alınan SUVmean değeri subjektif olup çok tercih edilen yöntem değildir. Standart olarak hesaplanan alanlarda (fixed size region) SUVmean hesaplanması bu değişkenliği azaltır. ROI en yoğun sayımın olduğu alan merkez alınarak çizilir böylece kişisel farklılıklar ortadan kalkar. Ancak bu değer de tümörün boyutundan etkilenir. Örneğin 15x15mm ROI 4 cm'lik tümörde kullanılırsa gerçeğe yakın değerler verir. Ancak 2 cm'lik bir tümörde aynı ROI ile %18 oranında daha düşük SUVmean değeri bulunur. Tedaviye yanıt değerlendirmede, tümör boyutu 4 cm'den 2 cm' hiçbir metabolik aktivitesinde değişiklik olmadan azalmış ise 'fixed size region' yönteminden dolayı hatalı olarak SUVmean değeri %18 azalmış gibi değerlendirilecektir (137). SUV_{ROI1.2} yaklaşık 1.2cm çapında dairesel ROI (aksiyel planda) en yüksek uptake izlenen alana yerleştirilir ve bu yöntem son zamanlarda önerilen bir yöntemdir (138).

SUVmax lezyonda en yüksek pixel değeridir. Gürültüden fazla etkilenir ve genelde gerçek değerinin altında hesaplanır. Ancak kişisel değerlendirmelerden bağımsız olması nedeniyle en sık tercih edilen değerdir. SUVmin ise lezyonda hesaplanan en düşük değerdir (137).

8. GEREÇ VE YÖNTEMLER

8.1. Hasta Grubu:

Aralık 2008- Eylül 2009 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi 'nde (DEÜTF), biyopsi ile endometrium kanseri tanısı almış preoperatif evrelendirme amacıyla dual faz F-18 FDG PET-BT çekimi yapılmış, patolojik inceleme, CA 125 düzeyi ve MR uygulanmış hastalar bu çalışmaya dahil edilmiştir. Endometrium kanseri tanısı almış, herhangi bir tedavi uygulanmamış, açlık kan şekeri 200 mg/dl'den düşük, başka bir malignansisi olmayan, pelvik enfeksiyonu ve görüntüleme esnasında aktif kanaması olmayan 30 hastanın dosyaları ve görüntüleri retrospektif olarak taranmıştır. Hastalara biyopsi tarihinden 2-6 hafta sonra PET-BT ve MR incelemeleri, CA 125 ölçümü ve bu görüntüleme incelemelerinden en erken 1 gün ve en geç 5 hafta sonra operasyon (TAH-BSO, peritoneal sıvı örnekleme, cerrahi olarak gerekli görülen hastalarda bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu ve şüpheli bölgelerden biyopsi) yapılmıştır. Çalışma protokolü 28/07/2009 tarihli 126/2009 nolu karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (EK1).

8.2. Operasyon, CA 125 Ölçümü ve MR

Hastalara tetkikler sonrasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda cerrahi operasyon uygulanmıştır (TAH-BSO, peritoneal sıvı örnekleme, bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu ve şüpheli bölgelerden biyopsi). Cerrahi sonrası primer tümör ve lenf nodu patolog tarafından mikroskopik olarak hematoksilen eosin ile boyanarak incelenmiştir. Tümör tipi, boyutu, myometrial invazyon, servikal invazyon, lenf nodu metastazı varlığı, patolojik evresi, östrojen, progesteron reseptörü ve p53 ekspresyonu değerlendirilmiştir.

MR, DEÜTF Radyoloji Anabilimdalı'nda uygulanmıştır. 1.5 Tesla Philips İntera Achieva cihazı ile T1 aksiyel, T2 aksiyel, sagittal, T1 dinamik ve kontrastlı (Gadalinium-DTPA, 0.1 milimol/kg doz) aksiyel protokolü uygulanmıştır. Retrospektif olarak MR görüntüleri radyolog tarafından tekrar incelenerek, myometrial invazyon, servikal invazyon, lenf nodu metastazı ve radyolojik evreleme açısından değerlendirilmiştir.

Preoperatif CA 125 değerleri DEÜTF merkez laboratuvarında 'Chemiluminescent Substrate' yöntemi ile elde edilmiş olup, 16.3 U/ml üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edilmiştir.

8.3. PET/BT Protokolü:

Hastalar 1 gece önceden ve FDG enjeksiyonundan otuz dakika öncesinde 25 ml oral kontrast (telebrix) maddeyi 1 litre su içinde almışlardır. Hastalar rutin olarak aydınlatılmış onam formu ile bilgilendirilmiştir. 6 saat açlık sonrası 7-15mCi (259-555 MBq) F-18 FDG 'nin (Monrol, Eczacıbaşı) IV enjekte edilmiştir. Enjesiyondan 1 saat sonrasında atenuasyon düzeltme için düşük doz BT kullanılmıştır. BT, 100 mAs ve 120kVp değeri, kesit kalınlığı 5mm, rotasyon süresi 0.5 sn, 39mm/sn yatak hızı, matriksi 512x512'dir ve supin pozisyonda kranyumdan uyluğa doğru uygulanmıştır. BT görüntülerini takiben kafa tabanından, proksimal uyluğa doğru supin pozisyonda 9 yatak pozisyonu, her yatak pozisyonu 2 dakika süreli PET uygulanmıştır. PET matriksi 144x144'dür. Enjeksiyondan 2.-3. Saat sonra batin için karaciğer üst kesiminden proksimal uyluğa kadar aynı protokolde PET-BT incelemesi tekrarlanmıştır. PET-BT cihazı Philips Gemini TF olup, 3D mod, rezolüsyonu 4.7mm, kristali maddesi LYSO, kristal boyutları 4x4x22mm, kristal sayısı 28.336, dedektör pixelar, transvers FOV 576mm, aksiyel FOV 180mm'dir. Rekonstrüksiyon için iteratif algoritma kullanılmıştır.

8.4. PET-BT Değerlendirme:

Kriterlere uyan hastaların erken ve geç PET-BT'leri retrospektif olarak 2 nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirilerek preoperatif evreleme yapılmıştır.

Primer kitlenin, SUVmax, SUVmean, SUVmin, SUV_{Toplam} ve ROI 1.2cm alınarak hesaplanan SUVmax, SUVmean, SUVminimum değerleri erken ve geç faz görüntülerinde hesaplanmıştır. SUVmax ve ROI 1.2SUVmax değerleri aynı olduğu için ayrı ayrı değerlendirilmemiştir.

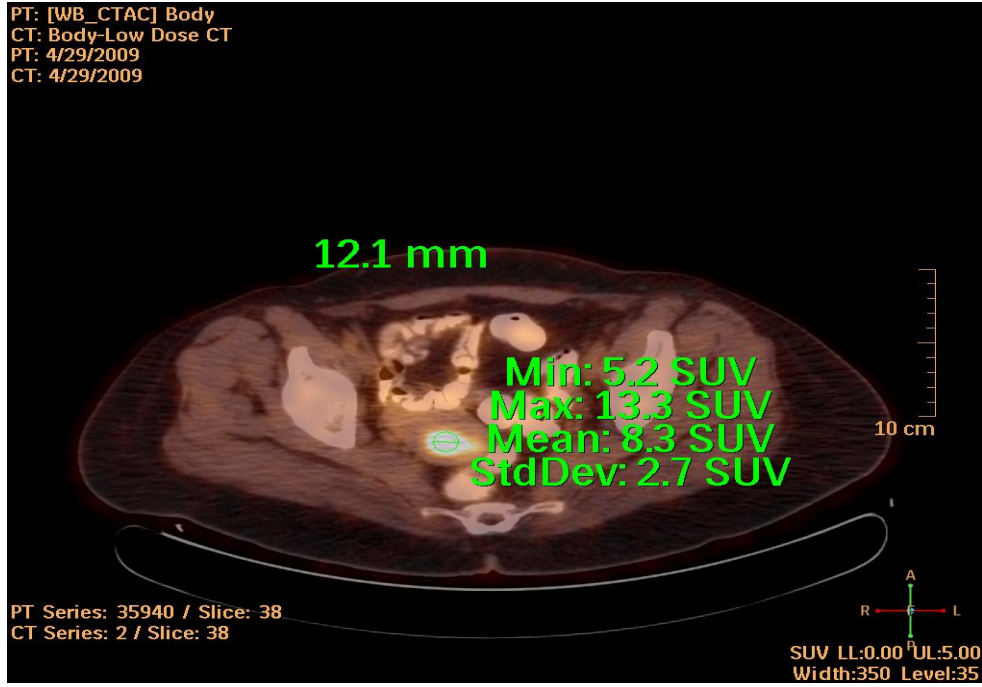
Her iki faz görüntülerinde retansiyon indeksleri (RI) değerleri hesaplanmıştır.

$$RI = \frac{\text{Geç SUVmax} - \text{Erken SUVmax}}{\text{Erken SUVmax}}$$

$$\text{Erken SUVmax}$$

Çapı 1.2 cm ve merkezi en yüksek aktivitenin olduğu piksel olmak üzere dairesel olarak çizilen ROI alanlarındaki SUVmax, SUVmean, SUV minimum değerleri, erken ve geç görüntüler için hesaplanmıştır (Şekil 3).

Şekil 3: ROI 1.2cm olarak hesaplanan PET-BT parametreleri



Kontrol grubu olarak postmenopozal yaşları 44-84 arasında (ortalama 59 ± 8) bilinen endometrial patolojisi olmayan 33 hastanın da SUVmax (2.2 ± 0.4), SUVmean (1.8 ± 0.3), SUVmin (1.4 ± 0.3) değerleri hesaplanmıştır. Kontrol grubuna ait değerler Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Postmenopozal Kontrol Grubunun SUVmax-mean-min ve Yaş Değerleri

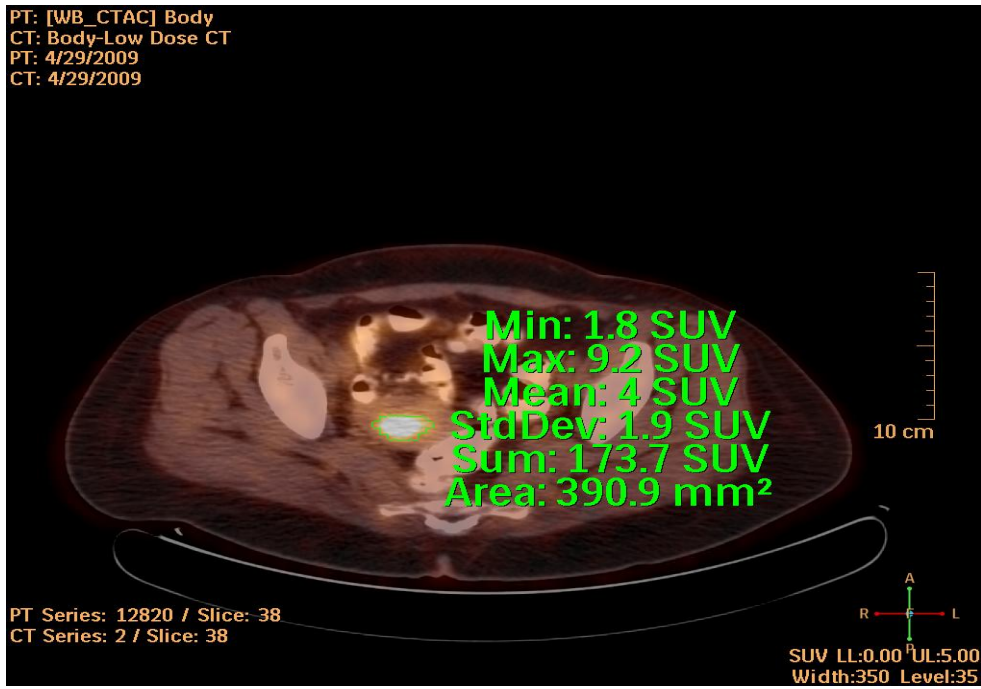
	Hasta Sayısı	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. Deviation
Yaş	33	44	84	59,5	8,6
SUVmax	33	1,5	3,2	2,2	0,4
SUVmean	33	1,2	2,5	1,8	0,3
SUVmin	33	,7	2,0	1,4	0,3

Kontrol grubunda en yüksek SUVmax üst sınır değeri ortalama $\pm 2SD$ olarak yaklaşık 3.0 kabul edilip bu değerin üstü SUVmax’a sahip alanların ROI ‘leri 2 boyutlu olarak çizilmiştir. Bu alanlarda SUV_{Toplam} değeri hesaplanmıştır. Mesane yakın komşuluğu ve kitle konfigürasyonu nedeniyle 2 hastada SUV_{Toplam} değerleri hesaplanamamıştır. Şekil 4’de ‘SUM’ değeri ile bildirilen çizilen alandaki toplam SUV değerleri toplanarak kitlenin yaklaşık SUV yükü yani SUV_{Toplam} hesaplanmıştır.

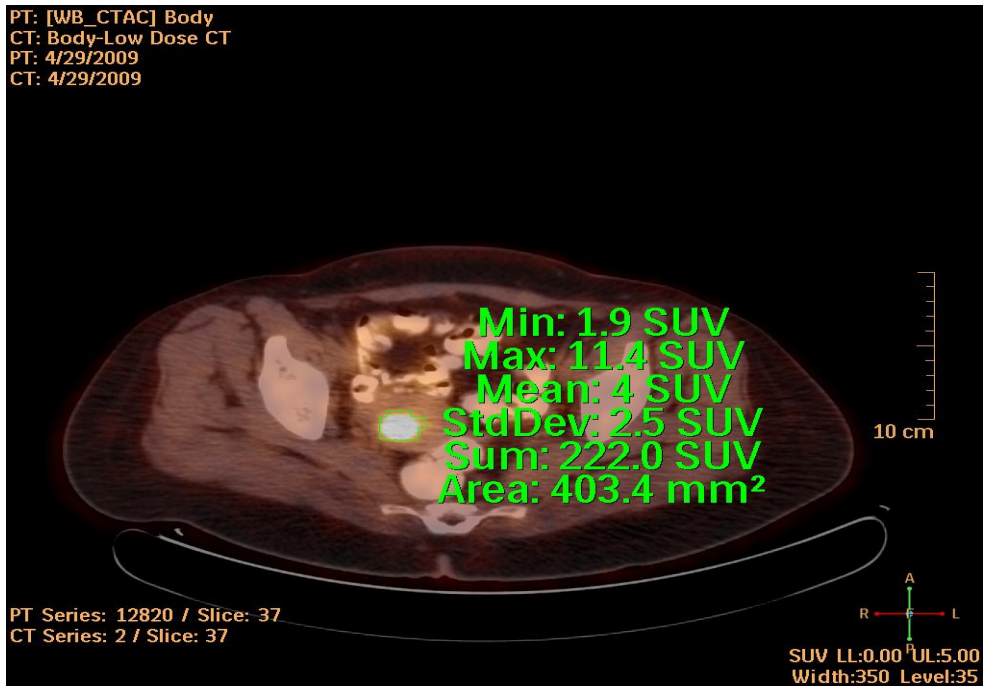
Şekil 4: SUV_{Toplam} Değerinin Hesaplanması (A1:Alan1, A2:Alan2, A3:Alan3, A4:Alan4, A5: Alan5)



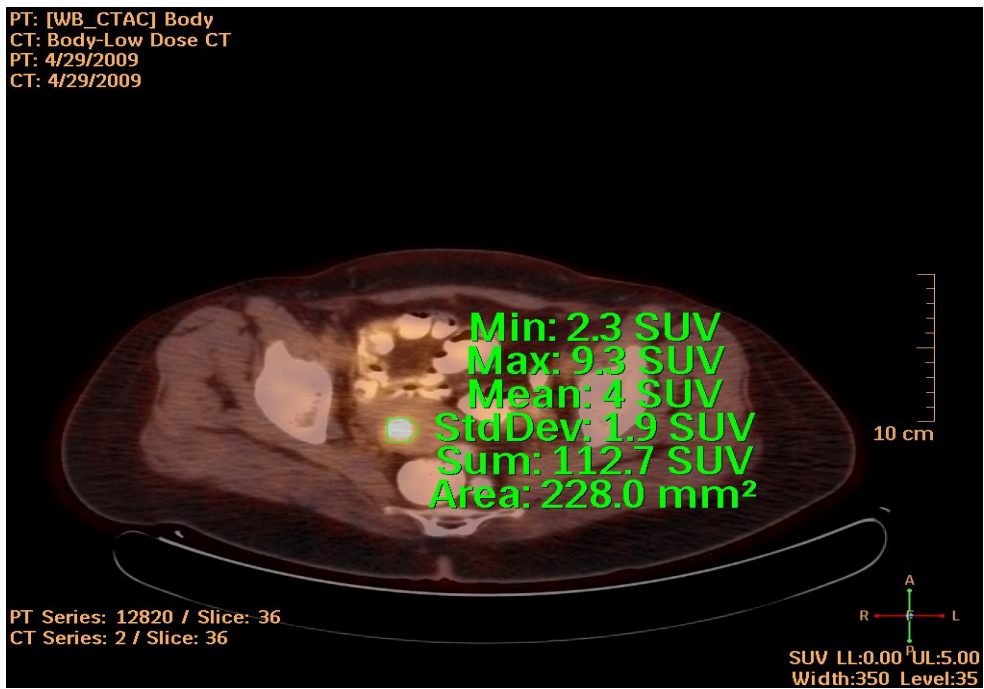
Alan 1



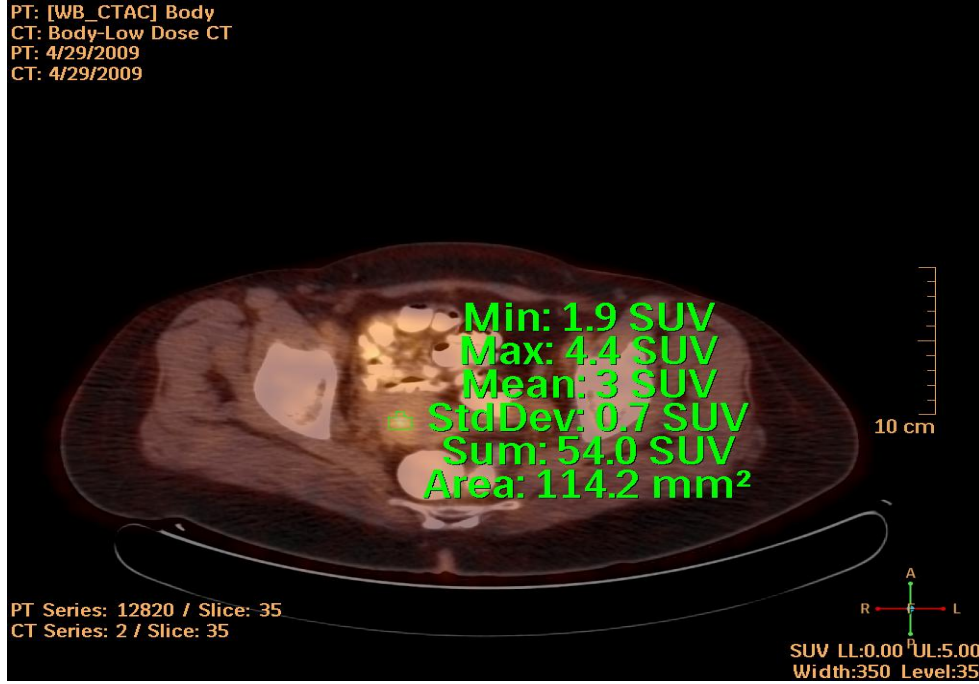
Alan2



Alan3



Alan4



Alan5

$$SUV_{Toplam} = \text{SUM}(A1+A2+A3+A4+A5)$$

$$SUV_{Toplam} = 34.5+173.7+222+112.7+54$$

$$SUV_{Toplam} = 596.9$$

Erken ve geç PET-BT tetkiklerinde, myometrial invazyon, servikal tutulum, lenf nodu metastazı ve uzak metastazlar vizüel olarak değerlendirilmiştir. Lenf nodları için boyutları 1cm altında olsa bile PET görüntüleri dikkate alınmıştır. İnvazyon için skorlama kullanılmıştır.

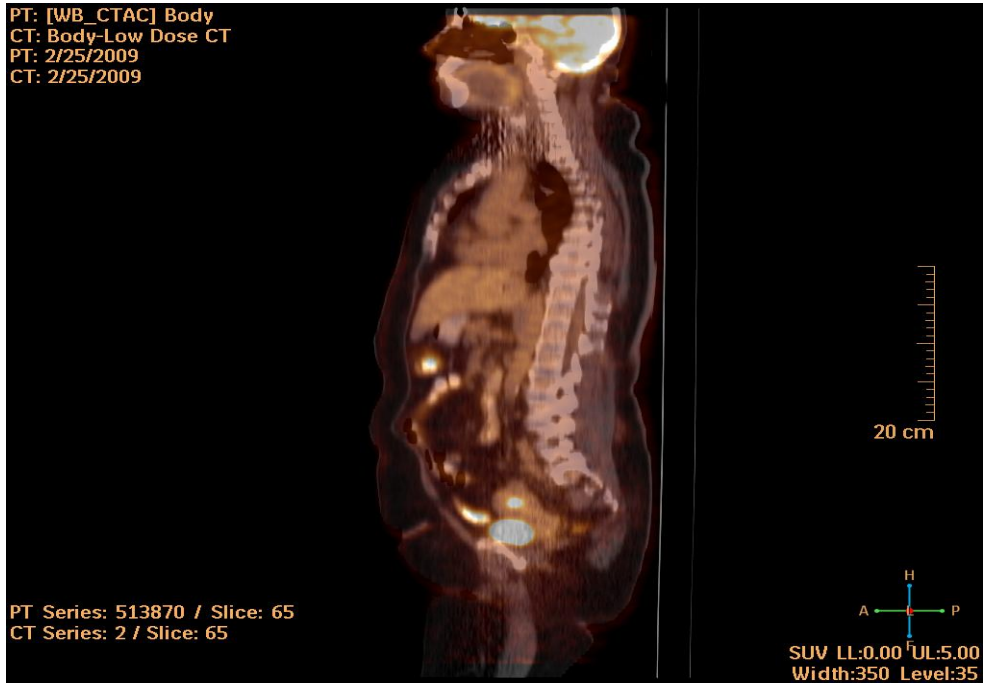
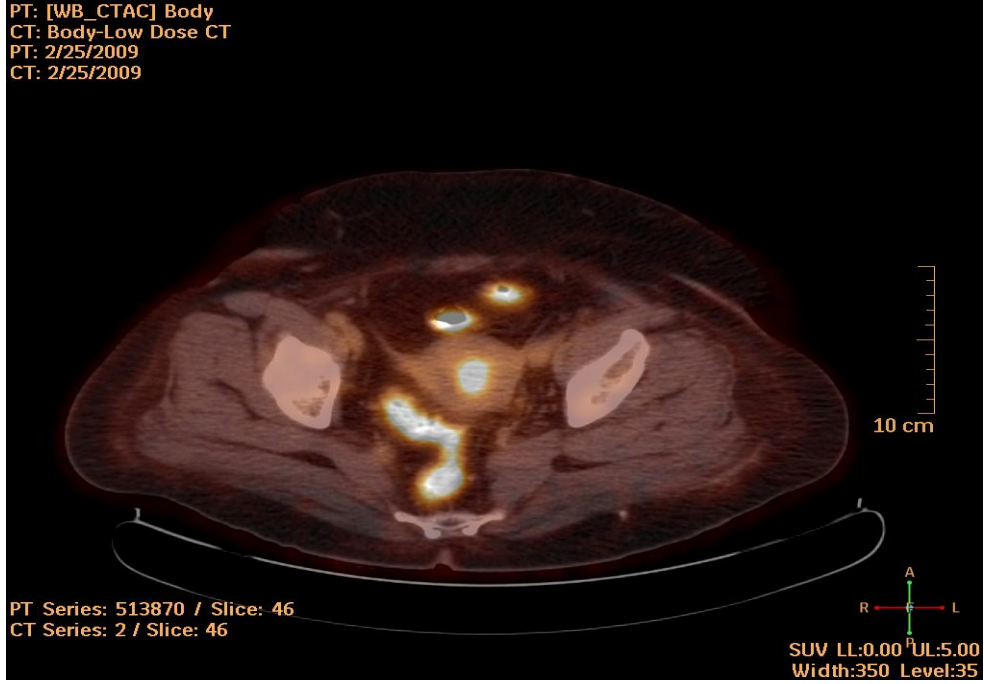
İnvazyon yok: 0 (PET'te kavitede olup, BT'de izlenen uterus çeperinden uzaktaki lezyon) (Şekil 5)

İnvazyon şüpheli: 1 (PET'teki lezyon ve BT'deki uterus dış çeperi yakın ancak tamamen birleşmemiş, kavite dışında lezyon) (Şekil 6)

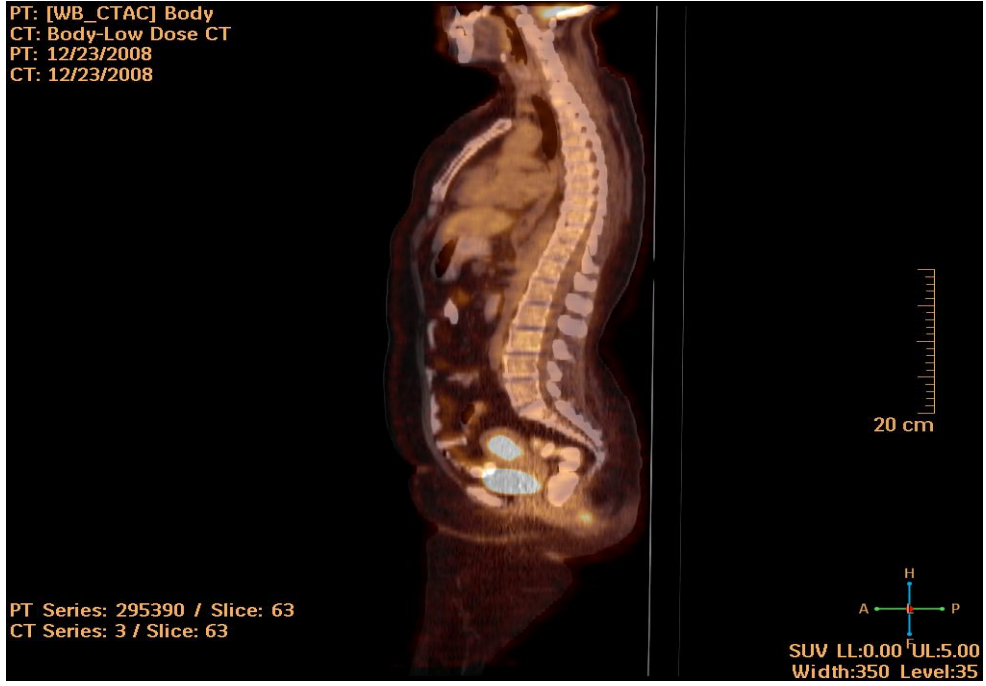
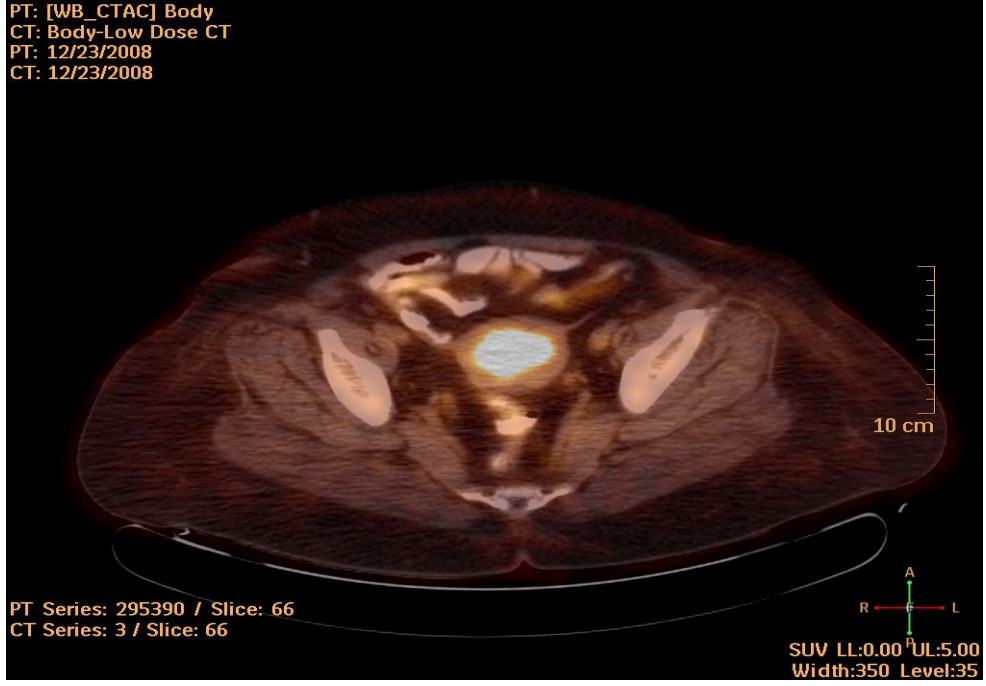
İnvazyon var: 2 (PET'teki lezyon ve BT'deki uterus dış çeperi birleşmiş) (Şekil 7)

Erken ve geç görüntüler ayrı ayrı değerlendirilip, toplam değer 0 ise evre 1A, toplam değer 1-2 ise evre 1B ve toplam değer 3-4 ise evre 1C olarak kabul edilmiştir.

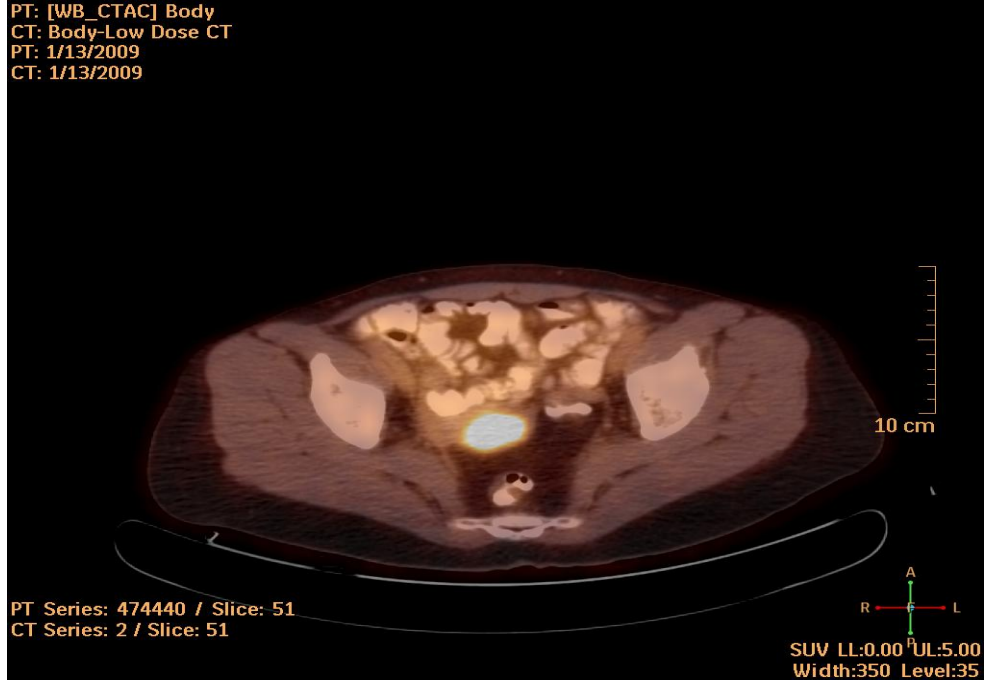
Şekil 5: İnvazyon Olmayan Hasta Örneği



Şekil 6: Şüpheli İnvazyon için Hasta Örneği



Şekil 7: İnvazyon için Hasta Örneği



8.5. Verilerin Değerlendirilmesi:

İstatistik olarak SPSS 15.0 versiyonu kullanılmıştır. MR ve PET/BT sonuçlarının duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif öngörü ve negatif öngörü değerleri hesaplanmıştır. Hesaplamalarda; Duyarlılık: gerçek pozitif (GP) / gerçek pozitif (GP) + yanlış negatif (YN), Özgüllük: gerçek negatif (GN) / gerçek negatif (GN) + yanlış pozitif (YP), Pozitif öngörü değeri: GP / GP + YP, Negatif öngörü değeri: GN / GN + YN ve Doğruluk oranı: GP + GN / Toplam formülleri kullanılmıştır. Patoloji sonuçları ile PET/BT ve MR sonuçları arasındaki uyum Kappa testi ile değerlendirilmiştir. Kappa değeri ≤ 0.20 kötü, 0.21-0.40 zayıf, 0.41-0.60 orta, 0.61-0.80 iyi ve 0.80-1.00 mükemmel uyumu göstermektedir (139).

Evre, lenf nodu metastazı, patolojik myometrial invazyon ve CA 125 değeri ile SUVdeğerlerinin, SUV_{Toplam} değerlerin ve RI'lerin Spearman korelasyon (bağıntı) analizleri yapılmıştır ve regresyon eğrileri oluşturulmuştur. Bağıntı katsayısı r değeri 0-0.24 ise hiç ilişki yok ya da çok zayıf ilişki, 0.25-0.49 ise zayıf-orta derecede ilişki, 0.50-0.74 ise iyi derecede (güçlü) ilişki ve 0.75-1.00 ise çok iyi derecede (çok güçlü) ilişki olarak belirlenmiştir. Bağıntı analizlerinde r değeri, p değerinden daha çok bilgi vermektedir. Özellikle olgu sayısının az olması durumunda $p > 0.05$ olsa bile r değerine dikkat etmek gereklidir (139).

Hasta sayısı az olduğu için sayısal parametrelerin evrelerine göre farklılığı değerlendirilememiştir. Bu nedenle hastalar Evre 1A ve diğerleri olarak gruplandırılarak anlamlı farklılık araştırma için Mann Whitney U Testi kullanılmıştır.

Myometrial invazyonlarına göre hastalar; invazyon yok, $< 50\%$ invazyon ve $> 50\%$ invazyon olmak üzere gruplandırılmıştır. Ve bu 3 grup arasında Kruskal Wallis yöntemi ile anlamlı farklılık araştırılmıştır. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için gruplar arasında Banferoni Düzeltmeli Mann Withney U Testi yapılmıştır.

İnvazyon değerlendirilirken 2 ayrı gruplama yapılmıştır. Hastalar invazyon var- yok şeklinde 2 gruba ayrılmıştır.

Grup 1: Myometrial invazyon yok

Grup 2: Myometrial invazyon $< 50\%$ ve $> 50\%$ olanlar

Ayrıca hastalar yüzeysel-derin invazyon olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır

Grup A: Yüzeysel invazyon (invazyon yok ve $< 50\%$ invazyon)

Grup B: Derin invazyon ($> 50\%$ invazyon)

Sayısal parametrelerin ROC (Receiver operating characteristic) analizi kullanılmıştır ve kesme noktası araştırılmıştır. ROC altında kalan alan (AUC) etkinlik düzeyine bağlı olarak 0.50 ile 1.00 arasında değerler alabilmektedir. Bu alan ne kadar büyükse, tanı testi o denli ayırım yeteneğine sahiptir. Bu alan 0.975 ve daha üzerinde ise mükemmel sayılmaktadır. Genel olarak; 0,9-1: Mükemmel, 0,8-0,9: çok iyi, 0,7-0,8: iyi, 0,6-0,7: orta ve 0,5-0,6: zayıf demektir (139).

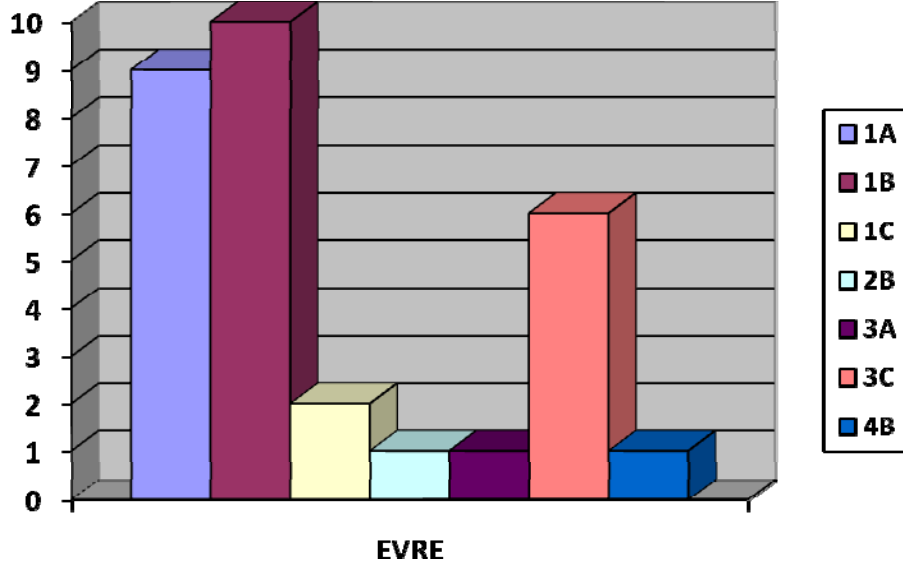
9. BULGULAR

9.1. Tanımlayıcı Bulgular

Endometrium kanserli 30 hastanın yaş ortalaması 59 ± 9 (43-76) ve hastaların 24'ü postmenopozal, 6'sı premenopozal dönemde idi. Hastaların kiloları 51-110 kg arasında (ort. 78 ± 13) olup, 8'hastada diabetes mellitus tanısı mevcuttu.

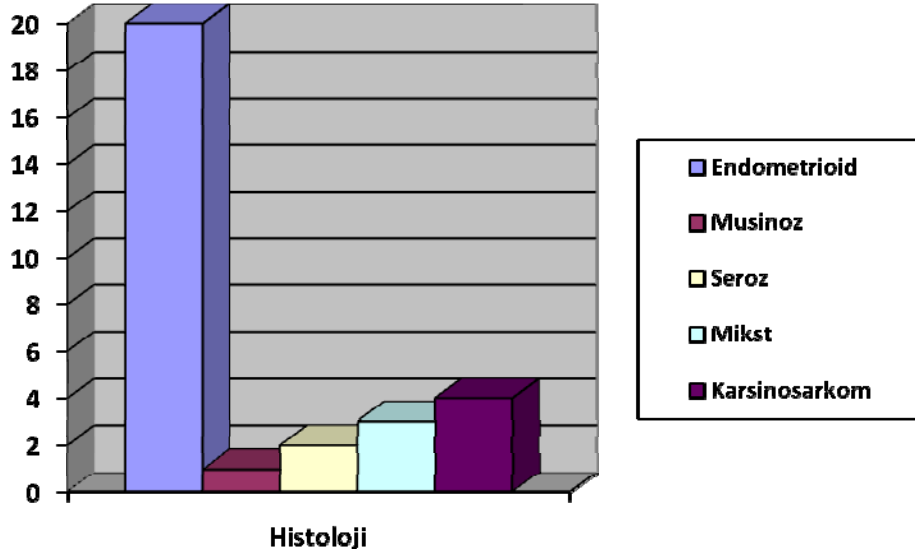
Hastaların tetkik öncesi açlık kan şekerleri ortalama 112 ± 30 (82-170) mg/dl, enjekte edilen ortalama F-18 FDG dozu 10 ± 1.3 mCi (370 ± 48.1 MBq)'dir. İki hastaya total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (TAH+BSO), 21 hastaya TAH+BSO ve pelvik lenfadenektomi, 6 hastaya TAH+BSO, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi uygulanmış olup 1 hasta uzak metastaz saptanması nedeniyle evre 4B kabul edilip opere edilmemiştir.

Cerrahi olarak FIGO (2002) evrelemesine göre (Şekil 8), hastaların 9 'u evre 1A (%30), 10'u evre 1B (%33.3), 2'si evre 1C (%6.7), 6'sı evre 3C (%20) , birer hasta evre 2B ve 3A (%3.3) olarak değerlendirilmiştir. Opere olmayan hasta küretaj patolojisi, F-18 FDG PET-BT ve MR sonuçlarına göre karaciğer, kemik metastazları nedeniyle evre 4B endometrium karsinomu kabul edilmiştir.



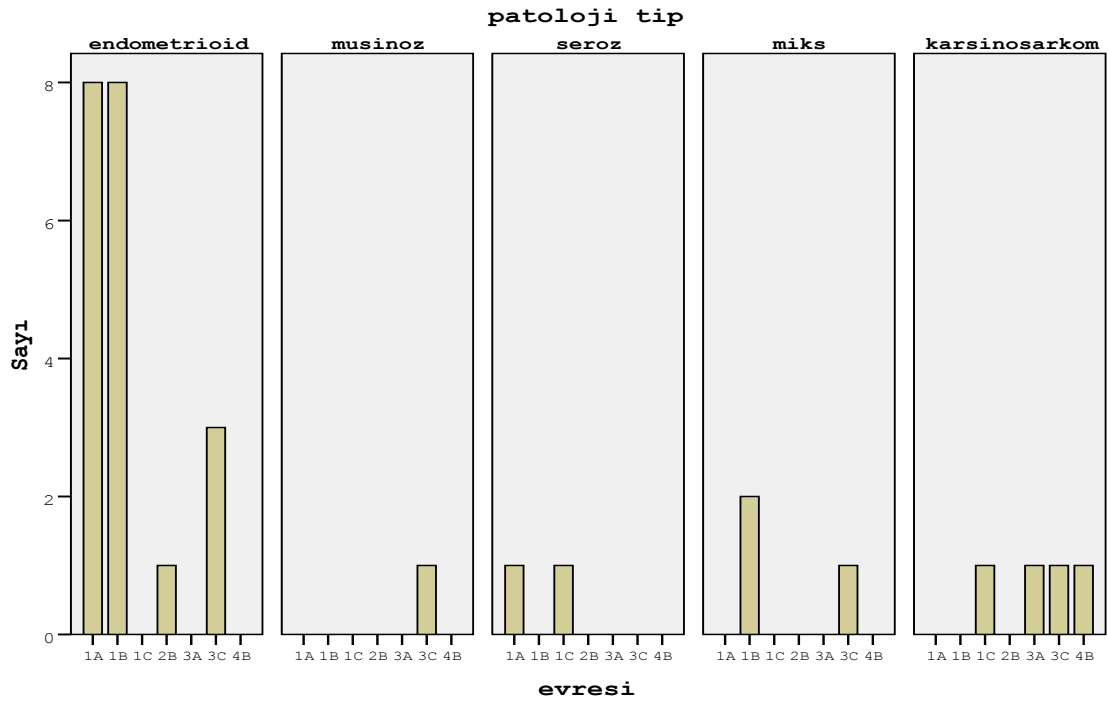
Şekil 8. Evrelerine Göre Hasta Sayısı

Endometrium kanserli hastaların 20'sinin histopatolojisi endometrioid adenokarsinom (%66.7), 1'sinin musinoz adenokarsinom (%3.3), 2'sinin seroz adenokarsinom (%6.7), 3'ünün mikst karsinom (endometrioid adenokarsinom+ seroz adenokarsinom) (%10), 4'ünün karsinosarkom (%13.3) idi (Şekil 9).

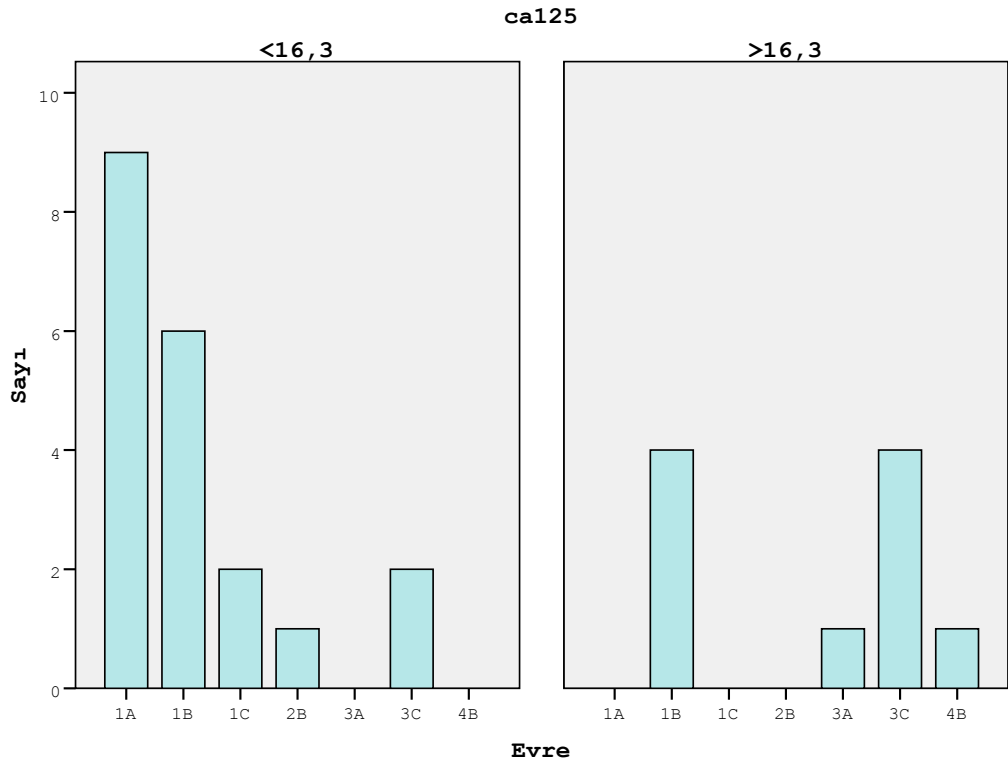


Şekil 9. Patolojik Tiplerine Göre Hasta Sayısı

Histolojik tiplere göre evreler şekil 10'da gösterildiği gibi, endometrioid adenokarsinom tanısı almış hastaların 8'i evre 1A, 8'i evre 1B, 1'i evre 2B ve 3'ü evre 3C olarak evrelendirilmiştir. Musinöz tip karsinom 1 adet olup evresi 3C'idi. Seroz tip karsinomların 1'inin evresi 1A ve diğerinin 1C'idi. Mikst tip karsinomların 2'sinin evresi 1B ve diğerinin 3C'idi. Karsinosarkomlar ise birer adet evre 1C, 3A, 3C ve 4B olarak evrelendirilmiştir.

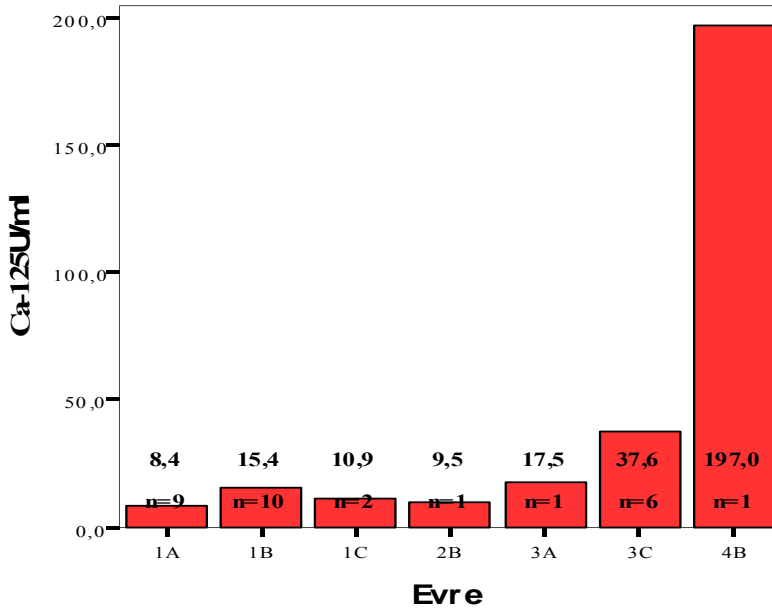


Şekil 10. Evrelere Göre Histolojik Tip Dağılımı



Şekil 11. Evrelerine Göre CA125 Değerinin Düşük- Yüksek Olarak Gruplanması

Otuz hastanın ortalama CA 125 değeri 23 ± 37 U/ml (3.8-197) olarak hesaplanmıştır. CA 125 değeri 16.3U/ml üzeri ise yüksek olarak kabul edilmiştir. On (%30) hastada CA 125 değeri yüksek saptanmıştır. Şekil 11’de gösterdiği gibi, CA 125 değeri yüksek olan hastalardan 1’i evre 4B, 4’ü evre 3C, 1’i evre 3A, 4’ü evre 1B’idi.



Şekil 12. Patolojik Evrelerine Göre CA 125 Ortalama Değerleri

CA 125 değeri şekil 12’de gösterildiği gibi, evre 1A için ortalama 8.4U/ml, evre 1B için ortalama 15.4 U/ml, evre 1C için ortalama 10.9 U/ml, evre 2B için 9.5 U/ml, evre 3A için 17.5 U/ml, evre 3C için ortalama 37.6 U/ml, ve evre 4B için 197 U/ml değerindeydi.

Yirmi beş endometrial adenokarsinomunun 17’si grade1, 4’ü grade 2 ve 4’ü grade 3 olarak gruplandırılmıştır.

Tüm hasta grubunun ortalama SUV1-2max, SUV1-2mean, SUV1-2min, Rİ, ROI1.2 cm çapta dairesel olarak alınan SUV1-2mean, SUV1-2min, SUV_{Toplam} değerleri Tablo 10 ‘da verilmiştir. Çalışmada SUVmax ve ROI1.2 SUVmax değerleri aynı olduğu için ayrı ayrı parametreler olarak kullanılmamıştır, SUVmax değeri olarak yapılan analizler her iki parametreyi de kapsamaktadır.

Tablo 10. Tüm Hastaların SUV, SUV_{Toplam} , Rİ, CA 125 Değerleri Ortalamaları, Maksimum ve Minimum Değerleri

	Hasta sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama±SD
SUV1max	30	3.2	27.8	13.3±7
SUV1mean	30	2.3	10.1	5.4±2
SUV1min	30	0.7	2.5	1.6±0.4
SUV2max	30	3.0	33.2	17.3±9
SUV2mean	30	2.1	11.1	6.1±2.5
SUV2min	30	0.7	3.5	1.5±0.6
Rİ	30	-6.0	92.4	30.8±22
ROI 1,2 cm SUVmean1	30	2.5	23.1	9.7±5
ROI 1,2 cm SUVmin1	30	1.8	19.3	5.8±4
ROI 1,2 cm SUVmean2	30	2.4	22.6	12.2±7
ROI 1,2 cm SUVmin2	30	1.9	16.6	7.4±5
SUV1 _{Toplam}	28	25.3	15492.8	2514±3388
SUV2 _{Toplam}	28	0	17639.6	2964±3885
CA 125	30	3.8	197	23±37

Hastaların PET-BT görüntüleme parametreleri olan SUVmax-mean-min, ROI1.2 SUVmean-min ve SUV1-2_{Toplam} değerlerinde erken ve geç çekimler arasında anlamlı farklılık olup olmadığını değerlendirmek amacıyla yapılan Wilcoxon Ranks testinde (Tablo 11) geç çekimlerde SUVmin hariç diğer parametrelerin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 11. Erken ve Geç Çekimlerinde PET-BT Parametrelerindeki Farklılık

	SUV2max - SUV1max	SUV2mean - SUV1mean	SUV2min - SUV1min	ROI1,2 SUVmean2 - ROI1,2 SUVmean1	ROI1,2 SUVmin2 - ROI1,2 SUVmin1	SUV2 _{toplaml} - SUV1 _{toplaml}
wilcoxon P değeri	-4.762(a) .000	-3.047(a) .002	-1.734(b) .083	-4.702(a) .000	-3.614(a) .000	-3.985 .000

Evrelerine göre sınıflandırılan hastaların SUV, SUV_{Toplam}, Rİ ve CA 125 değerleri ortalamaları, maksimum ve minimum değerleri ise Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Evrelerine göre Yaş, SUV Değerleri, SUV_{Toplam}, Rİ, CA 125 Değerlerinin Ortalama, Maksimum ve Minimum Değerleri

	Evre 1A 9 hasta	Evre 1B 10hasta	Evre 1C 2 hasta	Evre2B 1 hasta	Evre 3A 1 hasta	Evre 3C 6 hasta	Evre4B 1 hasta
Yaş (ort±S)	60±10	56±6	59±4			60±10	
(Maks-min)	43-75	44-66	56-62	75	76	45-76	69
SUV1max	6.6±4	16.1±6	12.9±3.7			19.3±6	
	3.2-16.4	8.4-23.5	10.3-15.6	7.9	12.4	11.5-27.8	16.9
SUV1mean	3.4±1	6.2±2	5.5±1.5			7±1.2	
	2.3-5.6	4-10.1	4.5-6.5	3.2	6.3	5.6-8.3	6.4
SUV1min	1.6±0.4	1.8±0.3	1.5±0.2			1.6±0.6	
	1-2.3	1.3-2.2	1.3-1.6	1.4	2	0.7-2.5	1.4
SUV2max	8.7±6	19.4±6.8	20±13			26±6	
	3-20.3	9.6-26.9	11.1-29.2	11	17	15.6-33.2	25.5
SUV2mean	4±1.6	6.4±2	7.4±4			8±1.7	
	2.1-7.1	3.9-9.)	4.3-10.5	3.7	6.2	6.5-11.1	10.5
SUV2min	1.5±0.4	1.4±0.3	1.3±0.2			1.8±1	
	(1-2.2)	(0.8-2)	(1.2-1.5)	0.9	1.3	(0.7-3.5)	1.5
Rİ	30±28	21.7±11	47±56			36±18	
	6-92.4	10.3-38	7.7-87.1	39.2	37	11.8-62.6	5.8

Tablo 12. (Devam)

	Evre 1A 9 hasta	Evre 1B 10hasta	Evre 1C 2 hasta	Evre2B 1 hasta	Evre3A 1 hasta	Evre 3C 6 hasta	Evre4B 1 hasta
ROI 1,2 SUVmean1	4.8±3	11±4.6	9.5±3			15±6	
	2.5-11.2	5.8-17.3	7.1-12	5.8	9.9	5.8-23.1	13.4
ROI 1,2 SUVmin1	3±1.1	5.6±2.8	5.7±2			10±6	
	1.8-4.7	3.1-11.9	4.1-7.3	4.2	7.7	2.3-19.3	8.3
ROI 1,2 SUVmean2	6.2±3	13.6±5.7	15±11			18±6	
	2.4-12.2	6.7-20.9	7.6-22.6	7.1	13.7	7.9-22.6	18.3
ROI 1,2 SUVmin2	3.8±1.7	7.9±3.8	9.2±8			11±6	
	1.9-6.8	3.3-13.4	3.6-14.8	3.5	10.7	3.1-16.6	12.8
SUV1 _{Toplam}	430±407	2207±1984	2122±1814			5774±5340	
	25-1248	540-5549	840-3405	454.2	7297	1122-15492	-
SUV2 _{Toplam}	631±444	2062±1893	3421±3393			6768±5988	
	0-1388)	469-5647	1021-5820	531	9190	1444-17640	-
CA 125	8.4±3	15.4±10	11±6.3			38±32	
	3.8-13.8	5.8-34.7	6.4-15.4	9.5	17.5	5.9-91	197

9.2. Korelasyon Bulguları

PET-BT parametreleri, SUV1-2max-mean-min, RI, ROI 1.2SUVmean-min, SUV1-2_{Toplam} değerleri ile patolojik bulgular (evre, myometrial invazyon, lenf nodu metastazı, patolojik tip) ve CA 125 değerleri korele edilmiş olup p ve r değerleri Tablo 13 ve 14'de verilmiştir.

Tablo13. Patolojik Myometrial İnvazyon, Lenf Nodu Metastazı, Patolojik Tip, Evre ve CA125 Değeri ile SUV1-2max-mean- min ve Rİ Değerlerinin Korelasyonu

		SUV1max	SUV1mean	SUV1min	SUV2max	SUV2mean	SUV2min	Rİ
Patolojik Evre	r	.61(**)	.65(**)	-.09	.64(**)	.65(**)	-.17	.25
	p	.00	.00	.60	.00	.00	.35	.17
Patolojik Myometrial İnvazyon	r	.61(**)	.67(**)	-.16	.63(**)	.60(**)	-.29	.12
	p	.00	.00	.39	.00	.00	.11	.51
Patolojik lenf nodu	r	.39(*)	.37(*)	-.33	.37(*)	.42(*)	-.04	.08
	p	.03	.03	.07	.04	.01	.82	.65
Patolojik Tip	r	.17	.29	-.24	.19	.26	-.16	.09
	p	.37	.11	.19	.31	.15	.37	.61
CA 125	r	.50(**)	.52 (**)	-.09	.60 (**)	.63(**)	.04	.23
	p	.00	.00	.61	.00	.00	.81	.20

Tablo 14. Patolojik Myometrial İnvazyon, Lenf Nodu Metastazı, Patolojik Tip, Evre ve CA 125 Değeri ile ROI1.2SUVmean-min, SUV1-2_{Toplam} Değerlerinin Korelasyonu

		ROI 1,2 cm SUVmean1	ROI 1,2 cm SUVmin1	ROI1,2 cm SUVmean2	ROI 1,2 cm SUVmin2	SUV1 _{Toplam}	SUV2 _{Toplam}
Patolojik Evre	r	.63(**)	.63(**)	.64(**)	.56(**)	.70(**)	.70(**)
	p	.00	.00	.00	.00	.00	.00
Patolojik Myometrial İnvazyon	r	.62(**)	.58(**)	.64(**)	.55(**)	.72(**)	.71(**)
	p	.00	.00	.00	.00	.00	.00
Patolojik Lenf Nodu	r	.38(*)	.39 (*)	.36(*)	.40(*)	.41(*)	.41 (*)
	p	.03	.03	.04	.02	.03	.02
Patolojik Tip	r	.19	.22	.24	.26	.43(*)	.45(*)
	p	.30	.24	.20	.15	.01	.01
CA 125	r	.51(**)	.50(**)	.60(**)	.57 (**)	.49(**)	.51(**)
	p	.00	.00	.00	.00	.00	.00

(**): İyî derecede, (*): zayıf-orta derecede

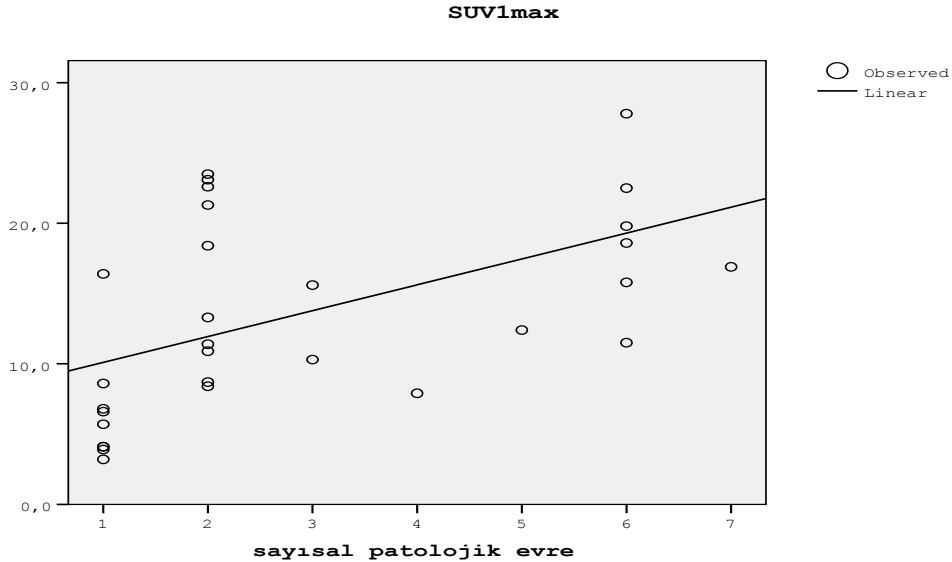
9.2.1. Patolojik Tip ve Lenf Nodu İle PET-BT Parametreleri Arasındaki Korelasyon

Patolojik tip ile SUV1-2max-mean- min, Rİ değerleri ve arasında ROI 1.2 SUV1-2mean- min değerleri korelasyon mevcut değildir. Patolojik tip, SUV1-2_{Toplam} ile zayıf derecede ilişkiye sahiptir.

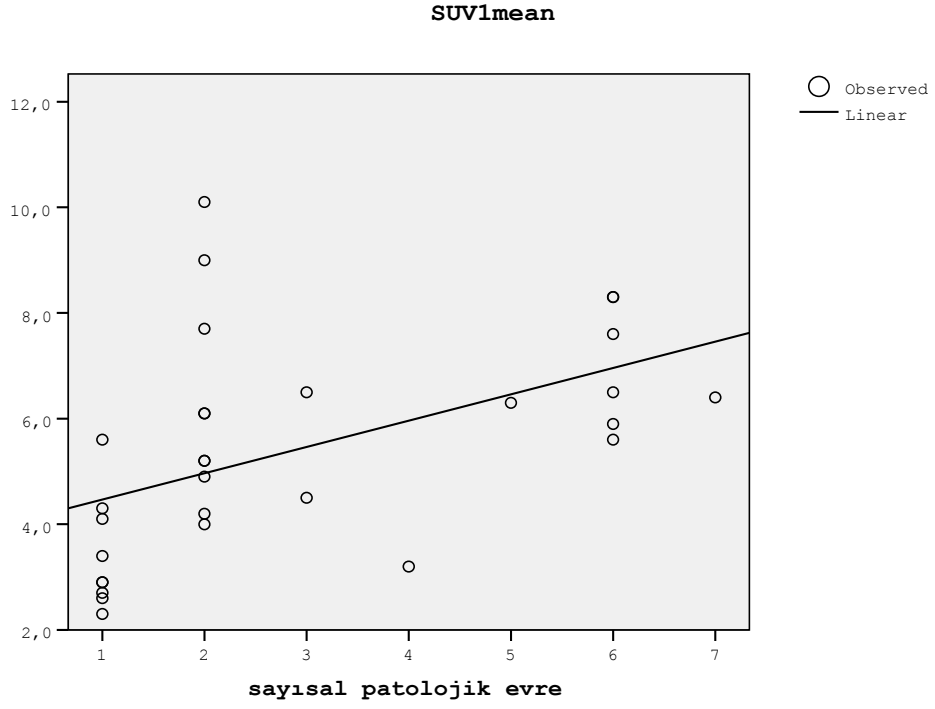
Lenf nodu metastazı ile SUV1-2min ve Rİ değerleri arasında korelasyon olmadığı, SUV1-2max ve SUV1-2mean değerleri ile ise zayıf derecede korele olduğu izlenmiştir. Lenf nodu metastazı ile ROI1.2 SUV1-2mean-min ve SUV1-2_{Toplam} değerleri arasında zayıf derecede ilişki olduğu izlenmiştir.

9.2.2. Evre ile PET-BT Parametreleri Arasındaki Korelasyon

Evre, SUV1mean ile en güçlü olmak üzere Tablo 13'deki PET-BT parametreleri SUV1-2max-mean değerleri ile iyi derecede koreledir. Rutinde daha sık kullanılan bir değer olan SUV1max da evre ile iyi derecede korele olup p değeri<0.01 ve r değeri .61 olarak hesaplanmıştır (Şekil 13). Evrenin SUV1mean (Şekil 14), SUV2max ve SUV2mean ile korelasyonu iyi derecededir, r değerleri sırasıyla .65, .64, .65 'dir. Evre ile SUV1-2min ve Rİ değerleri arasında korelasyon olmadığı izlenmiştir.

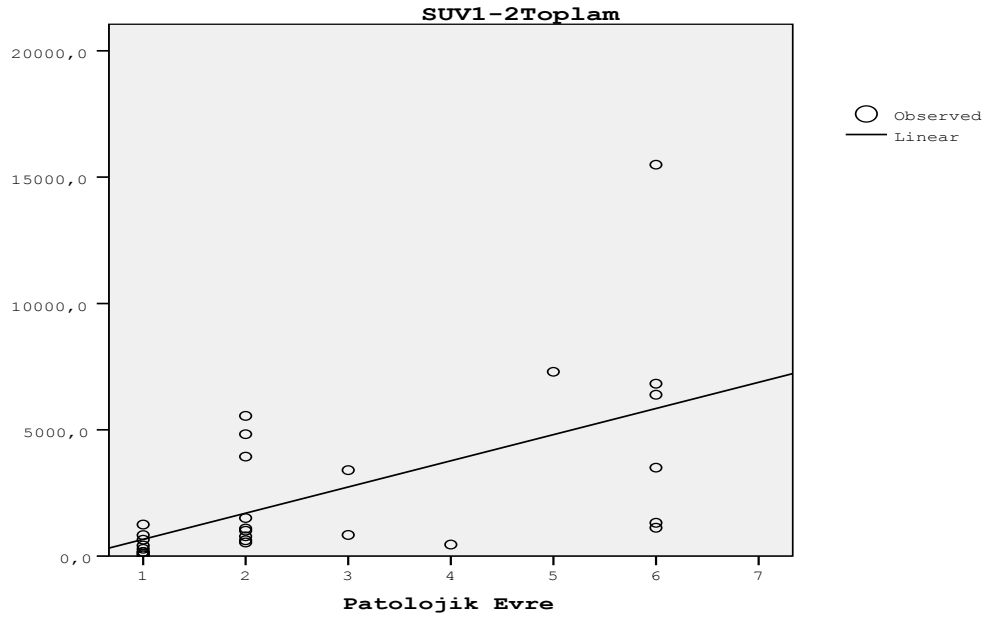


Şekil 13: Evre ile SUV1max Korelasyonu. (Rakamlar evreleri temsil etmektedir) 1:Evre 1A, 2:Evre 1B, 3: Evre 1C, 4: Evre 2B, 5: Evre 3A, 6: Evre 3C, 7: Evre 4B. p=0.00, r= .61



Şekil 14. : Evre ile SUV1mean Korelasyonu. (Rakamlar evreleri temsil etmektedir)
 1:Evre 1A, 2:Evre 1B, 3: Evre 1C, 4: Evre 2B, 5: Evre 3A, 6: Evre 3C, 7: Evre 4B. $p=0.00$, $r=.65$

Evre ile SUV1-2_{Toplam} değerleri arasında iyi derecede korelasyon izlenmiş olup p değerleri <0.001 , ve r değerleri .70 olarak saptanmıştır (Şekil 15). Diğer ROI 1.2 SUV değerleri ile de evre iyi derecede korelasyona sahiptir.



Şekil 15. Evre ile SUV1-2_{Toplam} Korelasyonu. (Rakamlar evreleri temsil etmektedir) 1:Evre 1A, 2:Evre 1B, 3: Evre 1C, 4: Evre 2B, 5: Evre 3A, 6: Evre 3C, 7: Evre 4B. $p=0.00$, $r=.70$

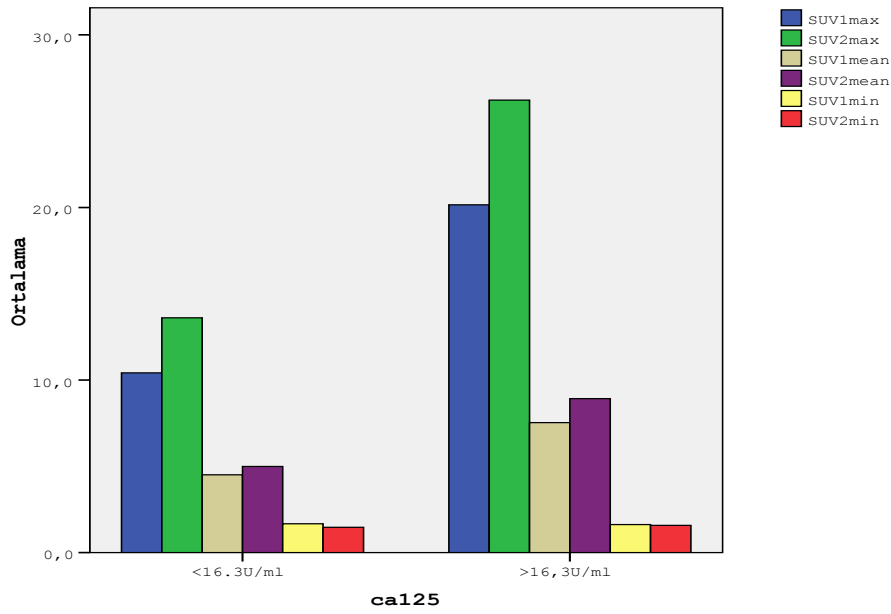
İleri evre hasta sayısı az olduğu için evreler arası parametrelerin anlamlı farklılığı belirtilememiştir. Bu nedenle hastalar en iyi prognoza sahip olan ve myometrial invazyon izlenmeyen evre 1A ve diğerleri olmak üzere 2 ayrı gruba ayrılmıştır. Bu her iki grubun SUV1-2 değerleri, Rİ'leri ve SUV1-2_{Toplam} değerleri karşılaştırılmıştır. Mann Withney U testine göre yapılan değerlendirmede Tablo 15'de verildiği gibi SUV1-2min ve Rİ dışındaki parametreler açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.01$). Evre 1A ve diğerleri olarak yapılan gruplar SUVmax-mean, ROI 1.2 SUVmean-min ve SUV_{Toplam} değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde farklılaşmaktadır. Fark evre1A üzeri grup lehine gerçekleşmiştir.

Tablo 15. Evresi 1A Olan Hastalar İle Evre 1A Üzeri Olan Hastaların SUV ve RI Değerlerinin Karşılaştırılması.

	Evre1A üzeri (Mean rank)	Evre 1A (Mean rank)	MWU	p
SUV1max	19.8	6.4	13	0.00
SUV1mean	19.3	6.5	13.5	0.00
SUV1min	15.7	14.9	89	0.82
SUV2max	19.1	6.8	17	0.00
SUV2mean	18.8	7.6	24	0.00
SUV2min	14	18.9	63.5	0.15
ROI1,2 SUV1mean	19.3	6.6	14.5	0.00
ROI1,2 SUV1min	18.7	8	27	0.00
ROI1,2 SUV2mean	19.1	7.1	19	0.00
ROI1,2 SUV2min	18	8.1	28.5	0.00
SUV1 _{Toplam}	18.2	6.6	15	0.01
SUV2 _{Toplam}	18.3	7.6	24	0.00
RI	15.7	14.8	88.5	0.78

9.2.3. CA 125 Değeri ile PET-BT Parametreleri Arasında Korelasyon

CA 125 ile yapılan korelasyon değerlendirmelerinde, CA 125 değeri sayısal olarak ve 16.3 U/ml den yüksek ve düşük olarak gruplandırılarak ele alınmıştır. CA 125 değeri yüksek ve düşük olarak ayrılan grupların PET-BT parametreleri ile korelasyonunun CA 125 sayısal değerleri ile yapılan göre daha iyi derecede olduğu saptanmıştır. CA 125 değerlerinin, SUV1-2min ve RI ile korele olmadığı saptanmıştır. SUV1-2max-mean, ROI1.2SUVmean-min ve SUV2_{Toplam} değerleri ile güçlü korelasyon bulunmuştur. r değeri .50 - .63 arasında değişmektedir.



Şekil 16. CA 125 Değerinin 16.3 U/ml den Düşük ve Yüksek Gruplarının SUV1-2 max-mean-min Ortalama Değerleri

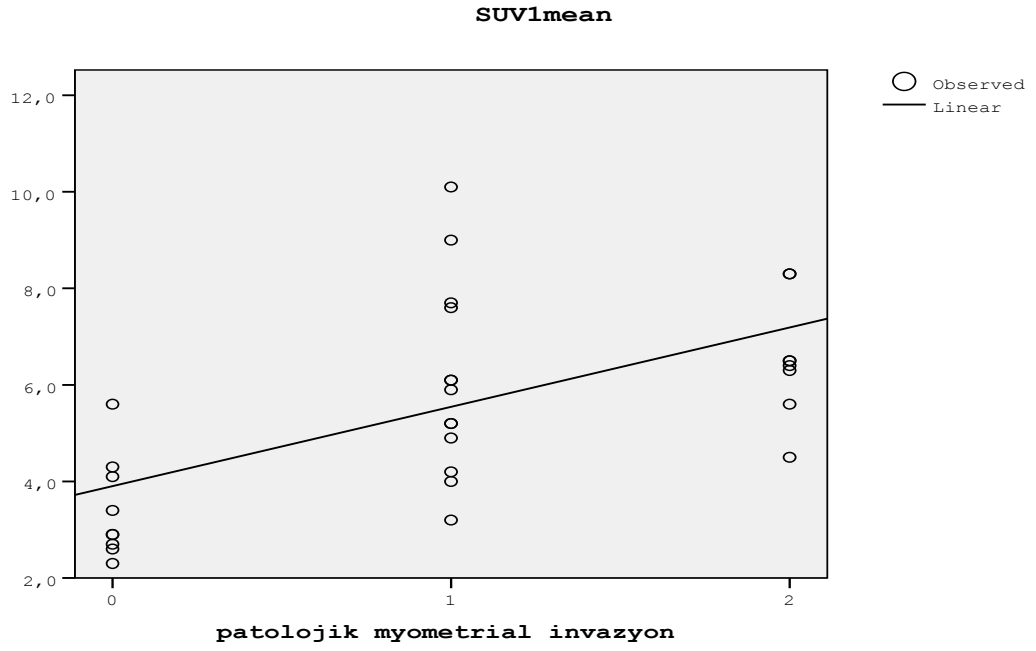
CA 125 değeri 16.3 U/ml'den yüksek olan grubun lehine olmak üzere SUVmax-mean değerleri, CA125 değeri normalden yüksek ve düşük olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılaşmaktadır (p değeri<0.01).

CA 125 değeri myometrial invazyon, lenf nodu metastazı ve patolojik evre ile iyi derecede (p değerleri sırasıyla 0.005, 0.002), myometrial invazyon ile orta derecede (p değeri 0.02) korele bulunmuştur.

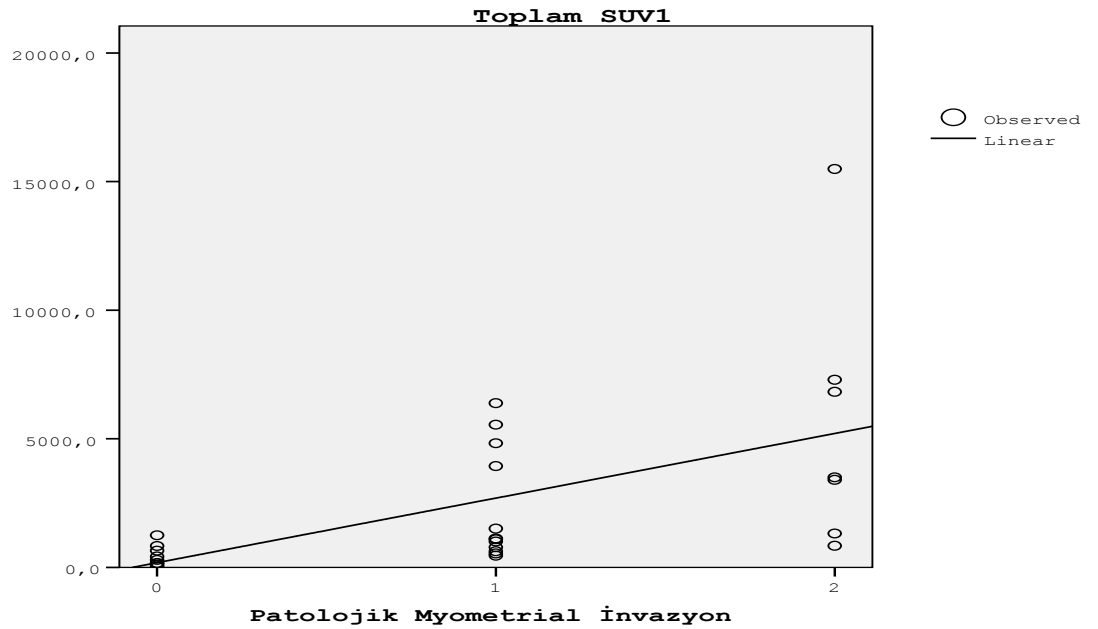
Myometrial invazyon olan-olmayan gruplar arasında CA 125 değerinin invazyon olan grup lehine ve lenf nodu metastazı olan-olmayan gruplar arasında CA 125 değerinin lenf nodu metastazı olan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılığı saptanmıştır (p değeri<0.05).

9.2.4. Myometrial İnvazyon İle PET-BT Parametreleri Arasında Korelasyon

Yapılan korelasyon analizlerinde patolojide tespit edilen myometrial invazyon ile SUV1mean ve SUV1-2_{toplam} değerleri en yüksek olmak üzere PET-BT parametreleri ile iyi derecede korele olduğu bulunmuştur. r değeri sırasıyla .67, .72, .71 olarak hesaplanmıştır (Şekil 17-18). Myometrial invazyon ile SUV1-2min ve Rİ arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır.



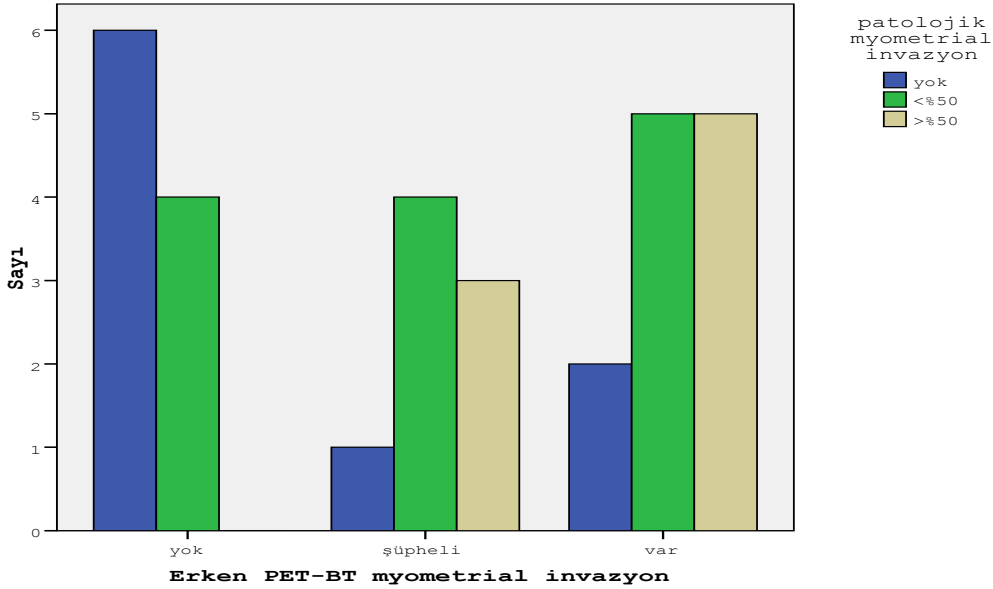
Şekil 17. Myometrial İnvazyon ile SUV1mean Korelasyonu. 0: invazyon yok, 1: <%50 invazyon, 2: >%50 invazyon. $p = >0.01$, $r = .67$



Şekil 18. Myometrial İnvazyon ile SUV1_{Toplam} Korelasyonu 0: invazyon yok, 1: <%50 invazyon, 2: >%50 invazyon. $p = <0.01$, $r = .72$

9.3. PET-BT İle Vizüel Olarak Myometrial İnvazyon Değerlendirme

Patoloji sonucu 9 hastada myometrial invazyon yoktur, 13 hastada %50'den az myometrial invazyon ve 8 hastada %50'den fazla myometrial invazyon saptanmıştır. MR'da 8 hastada myometrial invazyon yoktur, 13 hastada %50'den az myometrial invazyon ve 9 hastada %50'den fazla myometrial invazyon bulunmuştur. Erken PET-BT vizüel değerlendirmede 10 hastada myometrial invazyon yoktur, 8 hastada şüpheli invazyon, 12 hastada invazyon var, geç PET-BT tetkikinde 8 hastada myometrial invazyon yoktur, 3 hastada şüpheli invazyon, 19 hastada invazyon var olarak yorumlanmıştır.

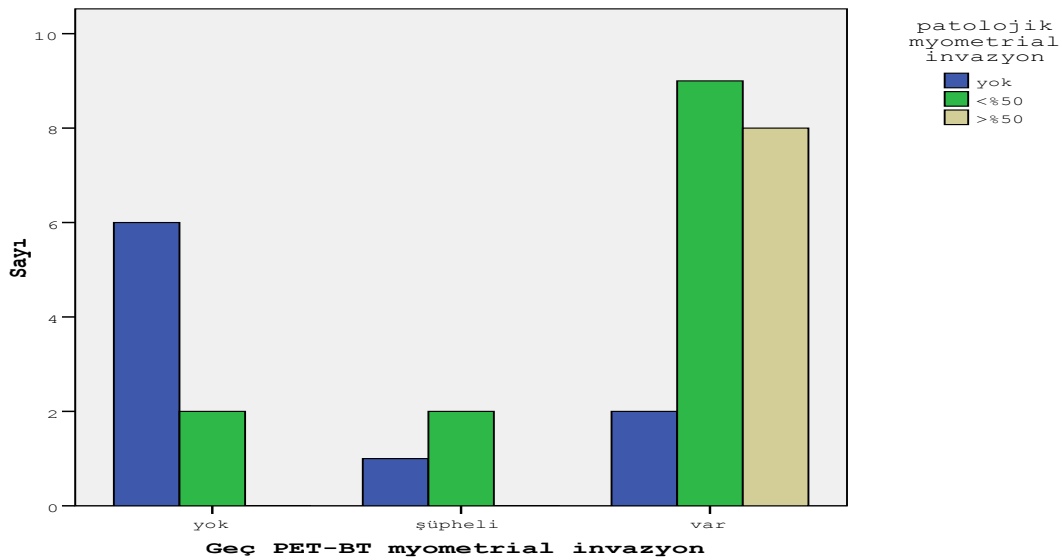


Şekil 19. Erken PET-BT Tetkikinde Myometrial İnvazyon İle Patolojik İnvazyonun Karşılaştırılması.

Şekil 19'da izlendiği gibi erken PET-BT ile myometrial invazyon olmadığı belirtilen 10 kişilik grubun 6'sında patolojik olarak invazyon yok olup, 4'ünde %50'den az invazyon mevcuttu. Erken PET-BT ye göre şüpheli invazyon saptanan 8 kişilik grubun 1'inde patolojik olarak invazyon yoktu, 4'ünde <%50, 3'ünde >%50 invazyon mevcuttu. PET-BT 'de

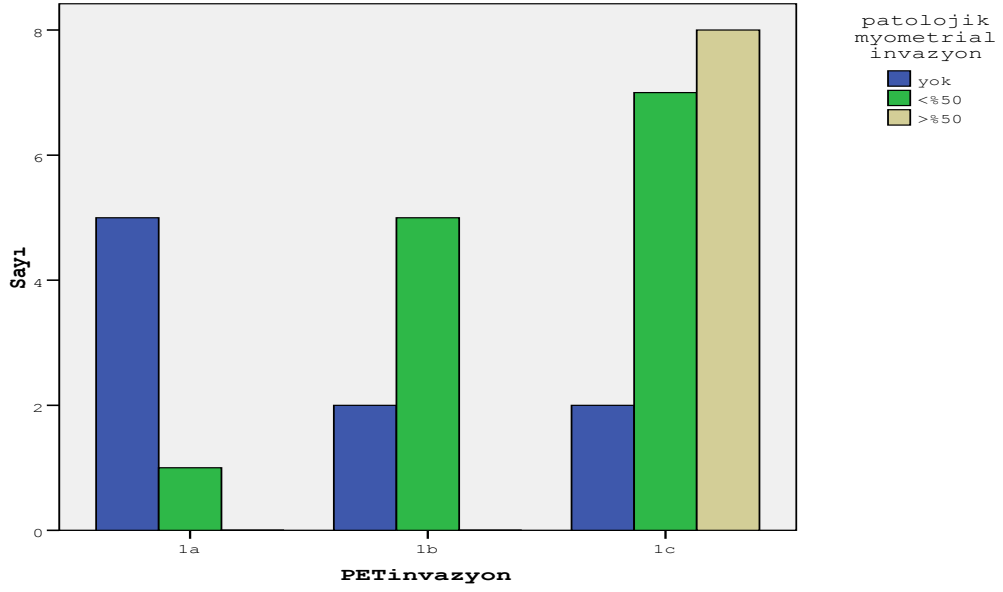
invazyon var olarak belirtilen grup 12 kişilik olup patolojide 2'sinde invazyon yoktu, 5'inde <%50 invazyon ve 5 'inde >%50 invazyon saptanmıştır.

Şekil 20'de izlendiği gibi geç PET-BT ile myometrial invazyon olmadığı belirtilen 8 kişilik grubun 6'sında patolojik olarak invazyon yok olup, 2'sinde %50'den az invazyon mevcuttu. Geç PET-BT'ye göre şüpheli invazyon saptanan 3 kişilik grubun 1'inde patolojik olarak invazyon yoktu, 2'sinde <%50 invazyon saptanmıştır. Geç PET-BT 'de invazyon var olarak belirtilen grup 19 kişilik olup patolojide 2'sinde invazyon yoktu, 9'unda <%50 invazyon ve 8 'inde >%50 invazyon saptanmıştır.

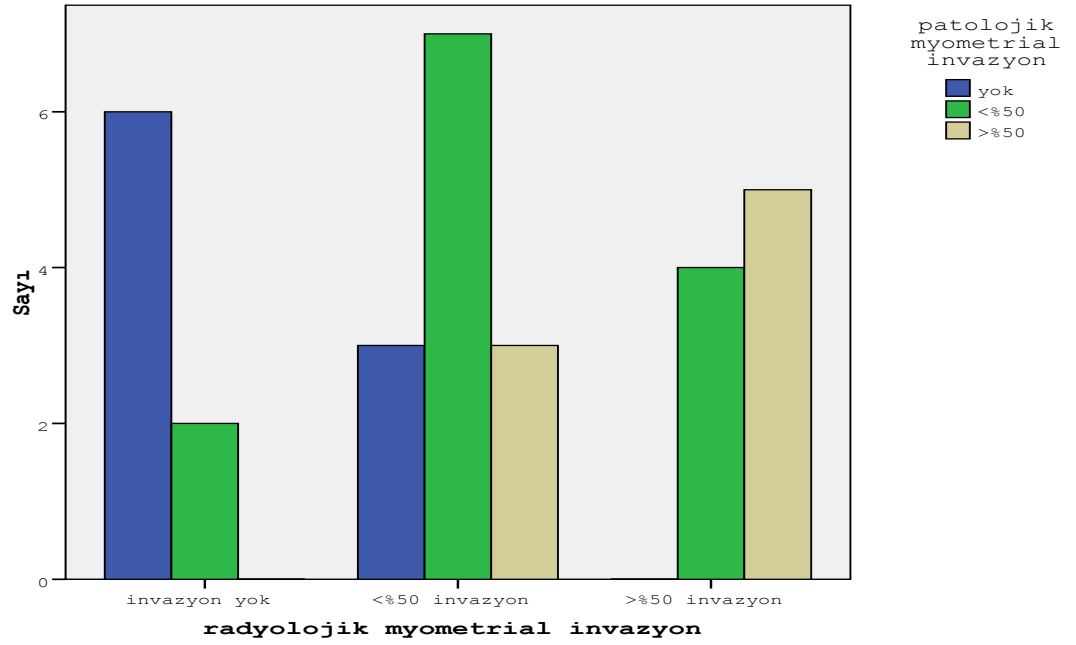


Şekil 20. Geç PET-BT Tetkikinde Myometrial İnvazyon İle Patolojik İnvazyonun Karşılaştırılması.

Erken ve geç PET-BT myometrial invazyon değerlendirmesinden skorlama yöntemi ile kesin PET-BT invazyon grubu oluşturulmuştur. Şekil 21'de izlendiği gibi sonuç olarak PET-BT 'ye göre 6 hastada invazyon yok olduğu belirtilmiş olup bu hastaların 5'inde patolojik olarak invazyon yoktu ve 1'inde %50'den az invazyon mevcuttu. PET-BT 'ye göre 7 hastada %50'den az invazyon var denilmişken, bu hastaların 2'sinde patolojik olarak invazyon yoktu ve 5'inde %50'den az invazyon mevcuttu. Hastaların büyük çoğunluğunda 17 kişide PET-BT 'de %50'den fazla invazyon var denilmişti ve bu hastaların sadece 8'inde gerçekten %50'den fazla invazyon mevcuttu.



Şekil 21. PET-BT Myometrial İnvazyon İle Patolojik İnvazyonun Karşılaştırılması.



Şekil 22. Radyolojik Myometrial İnvazyon İle Patolojik İnvazyonun Karşılaştırılması.

Şekil 22’de izlendiği gibi MR ile myometrial invazyon yok olduğu belirtilen 8 kişilik grubun 6’sında patolojik olarak invazyon yok olup, 2’sinde %50’den az invazyon mevcuttu.

MR'ye göre şüpheli invazyon saptanan 13 kişilik grubun 3'ünde patolojik olarak invazyon yoktu, 7'sinde <%50 invazyon ve 3'ünde >%50 invazyon saptanmıştır. MR 'de invazyon var olarak belirtilen grup 9 kişilik olup patolojide 4'ünde <%50 invazyon ve 5 'inde >%50 invazyon saptanmıştır.

PET-BT tetkikinde invazyon değerlendirilmesi ile patolojik invazyon sonuçları arasındaki uyuma bakılmıştır. Yapılan analizde kappa değeri 0.41 olup, PET-BT ile patoloji arasında orta derecede uyum saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Patolojik Myometrial İnvazyon ile Radyolojik ve PET-BT Myometrial İnvazyon Uyumluluğu

		Patolojik Myometrial İnvazyon		
		Yok (9)	<%50(13)	>%50 (8)
Radyolojik İnvazyon	invazyon yok	6	2	0
	<%50 invazyon	3	7	3
	>%50 invazyon	0	4	8
PET-BT	invazyon yok	5	1	0
	<%50 invazyon	2	5	0
	>%50 invazyon	2	7	8

MR ile invazyon değerlendirmede patolojiye göre uyum değerlendirildiğinde kappa değeri 0.38 olup zayıf bir uyum saptanmıştır. p değerleri ise PET-BT için <0.001, MR için 0.003 olarak bulunmuştur.

Patolojik invazyon, invazyon yok, %50'den az invazyon ve >%50 myometrial invazyon olarak gruplandırılmıştır. Bu grupların SUV ve Rİ değerleri arasında anlamlı fark olup olmadığı Kruskal Wallis analizi ile değerlendirilmiştir. Rİ dışındaki değerlerde gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. (Tablo17).

Tablo17. Patoloji İnvazyon Gruplarına Göre SUV, SUV1-2_{Toplam} ve Rİ **Mean Rank** Değerlerinin Karşılaştırılması

	İnvazyon yok 9 Hasta	<%50 invazyon 13 Hasta	>%50 invazyon 8 Hasta	KWA-p Değeri
SUVmax1	6.4	18.8	20.2	0.001
SUVmean1	6.5	17.9	21.6	0.001
SUVmax2	6.8	17.9	21.2	0.001
SUVmean2	7.6	17.3	21.3	0.004
ROI1,2 SUVmean1	6.6	18.4	20.7	0.001
ROI1,2 SUVmin1	8	17.1	21.3	0.005
ROI1,2 SUVmean2	7.1	17.4	21.8	0.002
ROI1,2 SUVmin2	8.1	17.3	20.8	0.008
SUV1 _{Toplam}	6.6	16	21.8	0.001
SUV2 _{Toplam}	7.1	15.5	22.2	0.001
Rİ	14.8	14.5	17.8	0.684

Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Banferoni Düzeltmeli Mann Withney U Testi yapılmıştır. Buna göre farklılık, invazyonun izlenmediği gruptan kaynaklamakta olup, bu grupta SUV değerleri ve SUV1-2_{Toplam} değerleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. İnvazyonun <%50 veya >%50 olması, SUV1min ve SUV2_{Toplam} değerleri dışında anlamlı bir farklılık yaratmamaktadır (Tablo 18).

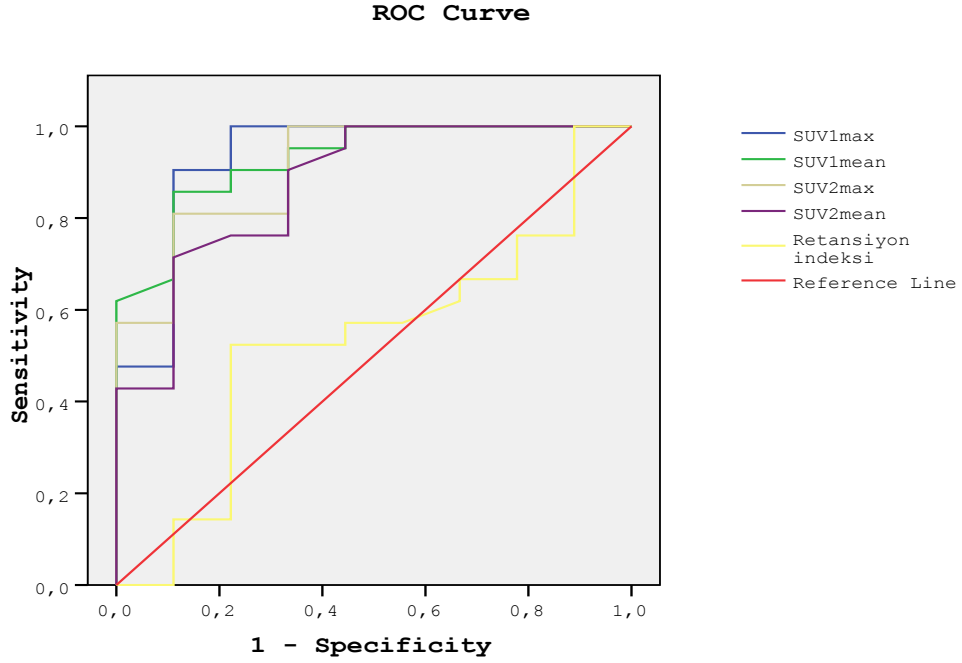
Tablo 18. Patolojik İnvazyon Gruplarının 2'li Gruplar Halinde SUV, SUV1-2_{Toplam} Değerlerinin ve Rİ MWU Testi ile Karşılaştırılması

	MWU-p Değeri İnvazyon yok- <%50 invazyon	MWU-p Değeri İnvazyon yok- >%50 invazyon	MWU-p Değeri <%50 invazyon- >%50 invazyon
SUVmax1	9-<0.00	4-<0.00	46-0.66
SUVmean1	12-<0.00	1.5-<0.00	37-0.27
SUVmin1	43.5-0.31	26-0.33	24.5- 0.04
SUVmax2	12-<0.00	5-<0.00	37-0.27
SUVmean2	18-<0.00	6-<0.00	35-0.21
SUVmin2	42.5-0.28	21-0.14	41.5-0.44
ROI1,2 SUVmean1	10.5-<0.00	4-<0.00	42-0.46
ROI1,2 SUVmin1	18-<0.00	9-<0.00	32.5-0.15
ROI1,2 SUVmean2	13-<0.00	6-<0.00	31.5-0.13
ROI1,2 SUVmin2	19.5-<0.00	9-<0.00	36.5-0.26
SUV1 _{Toplam}	14-<0.00	1-<0.00	21-0.07
SUV2 _{Toplam}	17-<0.00	2-<0.00	17- 0.03
Rİ	58-0.97	29.5-0.53	40-0.38

p değeri ≤ 0.05 anlamlı farklılık

9.4. Myometrial invazyon değerlendirmede ROC Analizi

Myometrial invazyon değerlendirmede invazyon yok ve var (< ve >%50 invazyon) olarak ayırtedebilmek için PET-BT tetkikinde bu çalışmada kullanılan parametrelerden duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir kesme noktası oluşturabilmek amacıyla ROC analizi uygulanmıştır. ROC eğrisi ve AUC değerleri Tablo 19 ve Şekil 23'de verilmiştir.



Şekil 23. İnvazyon Olmayan (Grup 1) ve Olan (Grup 2) Hastaları Ayırdetmek İçin , SUVmax, SUVmean ve Rİ ROC Eğrileri

Tablo 19. İnvazyon Var-Yok Ayırımında (Grup 1-Grup 2) SUVmax, SUVmean ve Rİ için AUC Değerleri

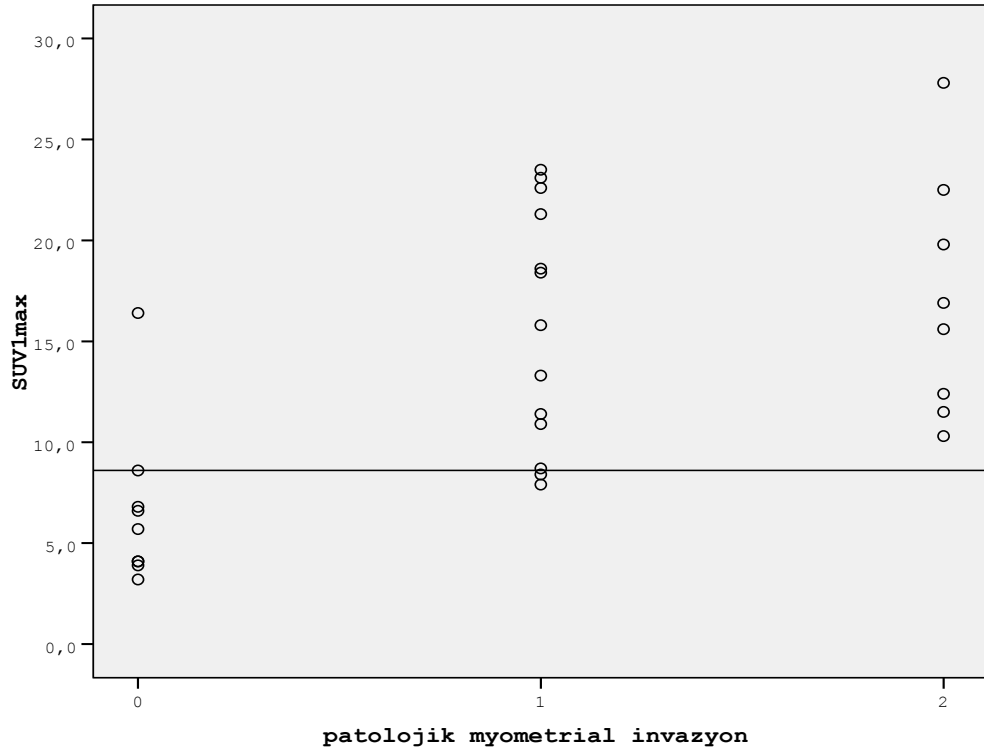
	Area	Std. Error(a)	Asymptotic Sig.(b)	Asymptotic 95% Confidence Interval	
	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound
SUV1max	,931	,058	,000	,817	1,045
SUV1mean	,929	,048	,000	,835	1,023
SUV2max	,910	,057	,000	,798	1,022
SUV2mean	,873	,072	,001	,732	1,014
Retansiyon indeksi	,532	,118	,786	,300	,763

Rİ zayıf, SUV2mean çok iyi, SUV1-2max, SUV1mean mükemmel ayırım gücüne sahiptir.

En yüksek AUC değerine sahip olan ve en sık kullanılan parametre olan SUV1max ROC analizine göre (Tablo 20- Şekil 24); invazyon var-yok ayırımında SUV1max 8.6 kesme noktası için %90 duyarlılık, %89 özgüllüğe sahiptir.

Tablo 20. SUV1max İçin İnvazyon Yok-Var (Grup 1-Grup 2) Ayırımında Kesme Noktaları

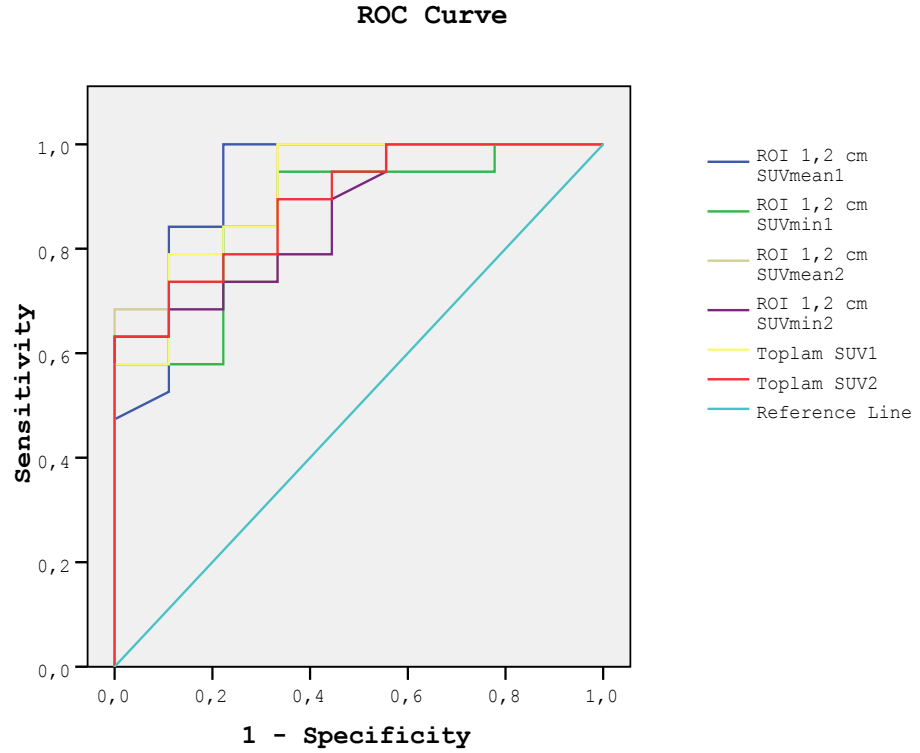
	Kesme noktası	Sensitivite	1 - Spesifisite
SUV1max	2,200	1,000	1,000
	3,550	1,000	,889
	4,000	1,000	,778
	4,900	1,000	,556
	6,150	1,000	,444
	6,700	1,000	,333
	7,350	1,000	,222
	8,150	,952	,222
	8,500	,905	,222
	8,650	,905	,111
	9,500	,857	,111
	10,600	,810	,111
	11,150	,762	,111
	11,450	,714	,111
	11,950	,667	,111
	12,850	,619	,111
	14,450	,571	,111
	15,700	,524	,111
	16,100	,476	,111
	16,650	,476	,000
	17,650	,429	,000
	18,500	,381	,000
	19,200	,333	,000
	20,550	,286	,000
	21,900	,238	,000
	22,550	,190	,000
	22,850	,143	,000
	23,300	,095	,000
	25,650	,048	,000
	28,800	,000	,000



Şekil 24. Myometrial İnvazyon Gruplarında 8.6 Kesme Noktasına Göre SUV1max Dağılımı

SUV1mean için 4.4 kesme noktası %85 duyarlılığa, %89 özgüllüğe, SUV2max için 13 kesme noktası %81 duyarlılığa, %89 özgüllüğe ve SUV2mean için 5.2 kesme noktası %76 duyarlılığa, %78 özgüllüğe sahiptir.

ROI 1.2 SUVmean-min ve SUV1-2_{Toplam} değerleri için invazyon var-yok ayırımında ROI1.2 SUV1-2mean ve SUV1_{Toplam} mükemmel, ROI1.2 SUVmin ve SUV2_{Toplam} çok iyi derecede güçlüdür. ROC eğrisi ve AUC değerleri Tablo 21 ve Şekil 25’de verilmiştir.



Şekil 25. İnvazyon Olmayan ve Olan Hastaları (Grup 1-Grup 2) Hastaları Ayırdetmek için, ROI 1.2SUVmean-min ve SUV_{Toplam} ROC eğrisi

Tablo 21. İnvazyon Var-Yok (Grup 1-Grup 2) Ayırımında ROI1.2SUVmean-min ve SUV_{Toplam} AUC Değerleri

	Area	Std. Error(a)	Asymptotic Sig.(b)	Asymptotic 95% Confidence Interval	
	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound
ROI 1,2 cm SUVmean1	,927	,058	,000	,813	1,040
ROI 1,2 cm SUVmin1	,865	,072	,002	,725	1,006
ROI 1,2 cm SUVmean2	,906	,058	,001	,793	1,020
ROI 1,2 cm SUVmin2	,863	,069	,002	,727	,998
Toplam SUV1	,912	,057	,001	,801	1,024
Toplam SUV2	,889	,061	,001	,769	1,009

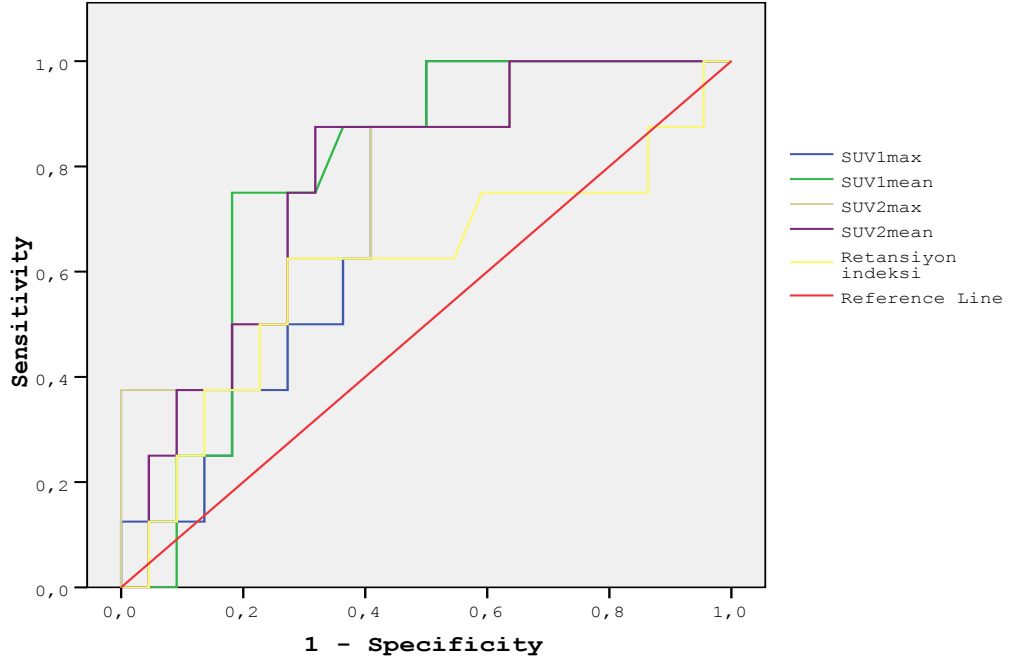
Tablo 22. ROI1.2SUV1mean İçin İnvazyon Yok-Var (Grup 1-Grup 2) Ayırımında Kesme Noktaları

	Kesme Noktası	Sensitivite	1 - Spesifisite
ROI 1,2 cm SUVmean1	1,500	1,000	1,000
	2,700	1,000	,889
	3,000	1,000	,778
	3,250	1,000	,667
	3,950	1,000	,556
	4,600	1,000	,444
	4,800	1,000	,333
	5,350	1,000	,222
	5,900	,895	,222
	6,400	,842	,222
	6,950	,842	,111
	7,200	,737	,111
	8,600	,684	,111
	10,050	,579	,111
	10,700	,526	,111
	11,600	,474	,000
	13,500	,421	,000
	15,250	,368	,000
	16,050	,263	,000
	16,700	,211	,000
16,950	,158	,000	
17,200	,105	,000	
20,200	,053	,000	
24,100	,000	,000	

ROC analizine göre; invazyon var-yok ayırımında ROI1.2 SUV1mean 6.9 kesme noktası için %84 duyarlılığa, %89 özgüllüğe sahiptir. %100 duyarlılık istendiğinde özgüllük %78 olarak kesme noktası 5.3 alınmalıdır.

ROI1.2SUV2mean için bu değer 6.3 kesme noktası için %100 duyarlılık, %67 özgüllük'e, SUV1_{Toplam} için 716 kesme noktasında %84 duyarlılık, %78 özgüllük'e ve SUV2mean için 5.2 kesme noktasında %78 duyarlılığa, %78 özgüllüğe sahiptir.

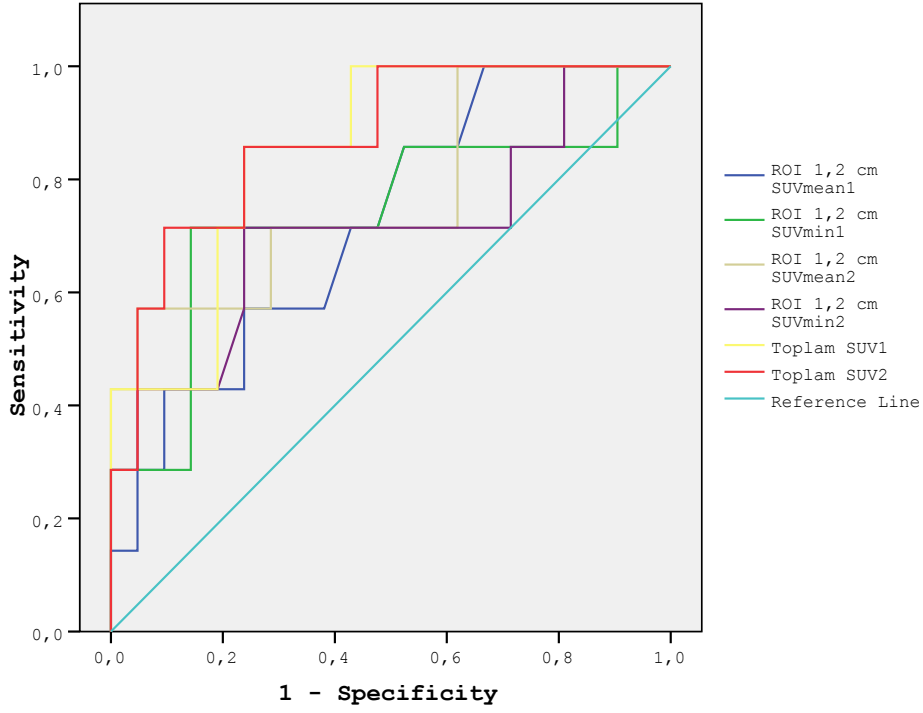
Ayrıca invazyonu yüzeysel (Grup A) ve derin (Grup B) olarak iki gruba ayırarak (Grup A= invazyon yok ve <%50 invazyon; Grup B= >%50 invazyon) ROC analizi yapılmıştır. ROC eğrisi ve AUC değerleri Tablo 23 ve Şekil 26'da verilmiştir.



Şekil 26. Yüzeysel (Grup A) ve Derin (Grup B) İnvazyon Ayırdetmek için SUVmax, SUVmean ve Rİ ROC eğrisi

Tablo 23. Yüzeysel (Grup A) ve Derin (Grup B) İnvazyon Olan Hastaların SUV1-2max-mean ve Rİ için AUC Değerleri

	Area	Std. Error(a)	Asymptotic Sig.(b)	Asymptotic 95% Confidence Interval	
	Lower Bound		Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound
SUV1max	,716	,093	,075	,533	,899
SUV1mean	,781	,085	,020	,615	,947
SUV2max	,761	,096	,031	,573	,950
SUV2mean	,767	,091	,028	,589	,945
Retansiyon indeksi	,605	,130	,386	,350	,860



Şekil 28. Yüzeysel (Grup A) ve Derin (Grup B) İnvazyon Ayırdetmek için ROI1.2SUVmean-min ve SUV_{Toplam} ROC Eğrisi

Tablo 24. Yüzeysel (Grup A) ve Derin (Grup B) İnvazyon Olan Hastaların ROI1.2SUVmean-min ve SUV_{Toplam} için AUC değerleri

	Area	Std. Error(a)	Asymptotic Sig.(b)	Asymptotic 95% Confidence Interval	
	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound
ROI 1,2 cm SUVmean1	,724	,106	,080	,516	,933
ROI 1,2 cm SUVmin1	,738	,125	,063	,493	,983
ROI 1,2 cm SUVmean2	,776	,111	,032	,558	,993
ROI 1,2 cm SUVmin2	,711	,128	,100	,460	,962
Toplam SUV1	,850	,076	,006	,701	1,000
Toplam SUV2	,871	,075	,004	,724	1,018

Yüzeyel ve derin invazyon ayırım yeteneği SUV1-2_{Toplam} değerleri ile çok iyi derecede, diğer SUVparametreleri iyi derecededir. Rİ için orta derecede ayırım yeteneğine sahiptir. Buna göre Tablo 25'te gösterildiği gibi SUV1_{Toplam} için 1282 kesme noktasında %86 duyarlılığa ve %77 özgüllüğe sahiptir.

Tablo 25. SUV1_{Toplam} Değeri İçin Yüzeyel (Grup A) ve Derin (Grup B) İnvazyon Ayırımında Kesme Noktaları

	Kesme Noktası	Sensitivity	1 - Specificity
SUV1 _{Toplam}	24,300	1,000	1,000
	53,850	1,000	,952
	119,200	1,000	,905
	162,100	1,000	,857
	228,650	1,000	,810
	354,950	1,000	,762
	437,500	1,000	,714
	496,900	1,000	,667
	583,700	1,000	,619
	639,200	1,000	,571
	716,350	1,000	,524
	806,750	1,000	,476
	835,700	1,000	,429
	923,050	,857	,429
	1048,450	,857	,381
	1106,500	,857	,333
	1185,200	,857	,286
	1282,950	,857	,238
	1412,000	,714	,238
	2455,600	,714	,190
	3452,750	,571	,190
	3719,550	,429	,190
	4381,850	,429	,143
	5187,100	,429	,095
	5967,650	,429	,048
	6605,950	,429	,000
	7061,150	,286	,000
	11394,750	,143	,000
15493,800	,000	,000	

Daha pratik ölçüm yöntemi olarak bulunan SUV1_{mean} değerinin yüzeyel- derin invazyon ayırım yeteneği orta derece olarak bulunmuştur. Kesme noktası 5.4 olarak

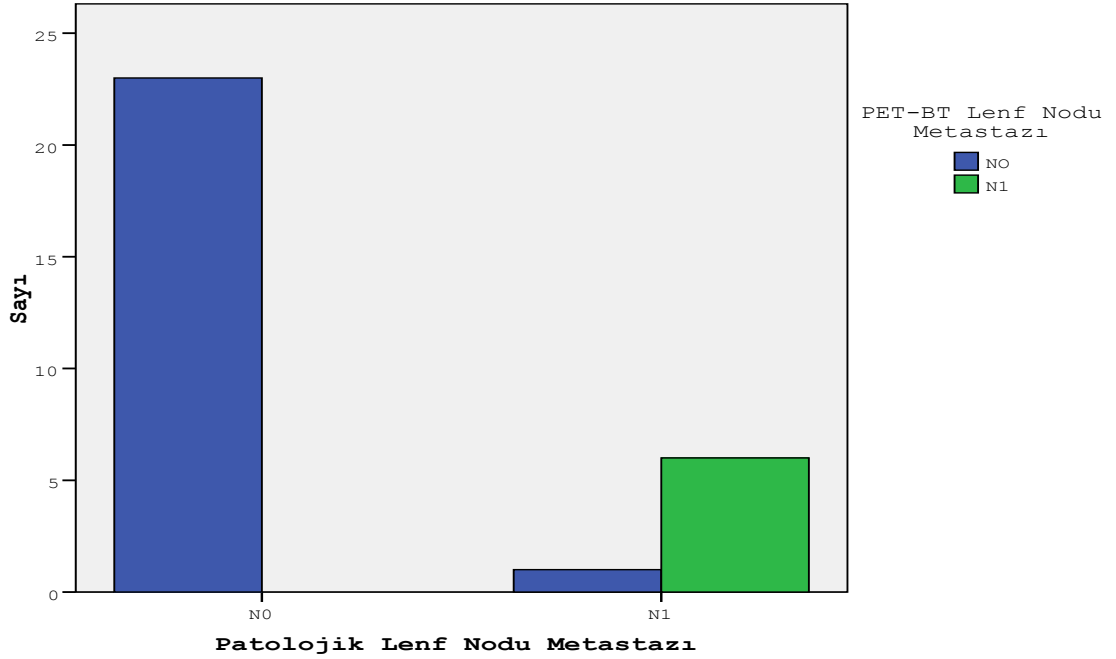
alındığında duyarlılık %87, özgüllük %74 olarak, kesme noktası 6.2 alındığında duyarlılık %75, özgüllük %82 olarak saptanmıştır.

Tablo 26. SUV1mean Değeri İçin Yüzeysel (Grup A) ve Derin (Grup B) İnvazyon Ayırımında Kesme Noktaları

Kesme Noktası	Sensitivite	1 - Spesifite
1,300	1,000	1,000
2,450	1,000	,955
2,650	1,000	,909
2,800	1,000	,864
3,050	1,000	,773
3,300	1,000	,727
3,700	1,000	,682
4,050	1,000	,636
4,150	1,000	,591
4,250	1,000	,545
4,400	1,000	,500
4,700	,875	,500
5,050	,875	,455
5,400	,875	,364
5,750	,750	,318
6,000	,750	,273
6,200	,750	,182
6,350	,625	,182
6,450	,500	,182
7,050	,250	,182
7,650	,250	,136
8,000	,250	,091
8,650	,000	,091
9,550	,000	,045
11,100	,000	,000

9.5. Lenf Nodu Metastazı Bulguları

Patolojide hastaların 6'sında lenf nodu metastazı saptanmıştır. PET-BT'de lenf nodu metastazı izlenen hastaların hepsinde patolojik incelemede metastaz saptanmış olup, sadece 1 hastada metastatik olmadığı halde PET-BT yorumunda metastaz belirtmiştir.



Şekil 29. Patolojik ve PET-BT'de Lenf Nodu Metastazı Karşılaştırılması

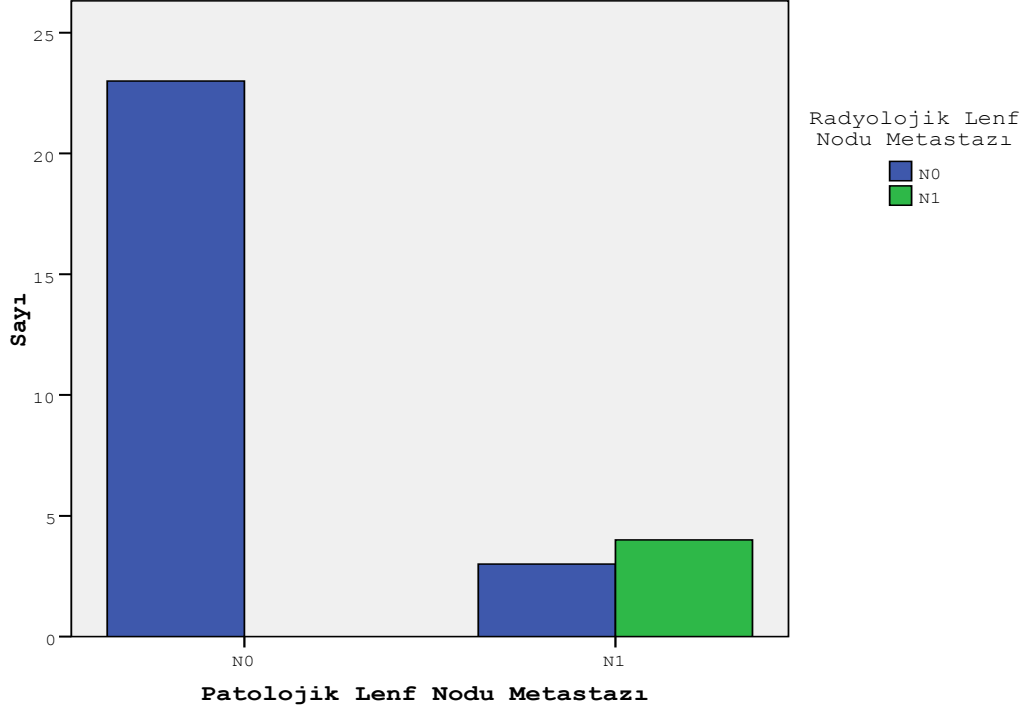
PET-BT'nin lenf nodu metastazı saptamadaki duyarlılığı %85, özgüllüğü %100 olarak hesaplandı. Pozitif öngörü değeri %100, negatif öngörü değeri %95, doğruluk %96 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 27. PET-BT ve Patolojik Lenf Nodu Metastazı Çapraz Tablosu

		Patoloji Lenf		Total
		N1	NO	
PET-BT Lenf	N1	6	0	6
	NO	1	23	24
Total		7	23	30

$$\text{Duyarlılık} = (6/7) \times 100 = 85$$

$$\text{Özgüllük} = (23/23) \times 100 = 100$$



Şekil 30. Patolojik ve MR Lenf Nodu Metastazı Karşılaştırılması

Patolojide lenf nodu metastazı saptanan 6 hastanın, MR’de 3’ünde lenf nodu metastazı lenf nodu metastazı saptanmamış olup, 4’ünde lenf nodu metastazı belirtilmiştir.

MR’nin lenf nodu metastazı saptamadaki duyarlılığı %57, özgüllüğü %100 olarak hesaplandı. Pozitif öngörü değeri %100, negatif öngörü değeri %88, doğruluk %90 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 28. MR ve Patolojik Lenf Nodu Metastazı Çapraz Tablosu

		Patoloji lenf		Total
		N1	NO	
MR Lenf	N1	4	0	4
	NO	3	23	26
Total		7	23	30

$$\text{Duyarlılık} = (4/7) \times 100 = 57$$

$$\text{Özgüllük} = (23/23) \times 100 = 100$$

10. TARTIŞMA

Uterus korpus kanseri en sık görülen jinekolojik malignitedir (1). Prognoz iyi olup yaşam süresi uzundur. Ancak izole vajinal rekürrens hariç rekürrens durumlarında ve yaygın hastalık varlığında prognoz kötüdür. Beş yıllık sağkalım lokal hastalıkta %96, bölgesel yayılımında %66, uzak metastazlarda %25 olarak bildirilmiştir (140).

Rutin jinekolojik malignite monitorizasyonunda; fizik muayene, kan değerleri, MR, BT ve US gibi görüntüleme modaliteleri tanı, evreleme, hastalığın yaygınlığı belirleme, tedavi planlama ve tedavi yanıtı değerlendirmede kullanılmaktadır. BT, endometrium kanseri evrelemede %84 duyarlılık, %88 özgüllük, servikal invazyon değerlendirmede %25 duyarlılık, %70 özgüllük ve myometrial invazyon derinliği belirlemede %83 duyarlılık, %42 özgüllüğe sahiptir (141).

MR, endometrium kanseri tedavi öncesi değerlendirmede en doğru modalite olarak bilinmektedir. Endometrium kanseri evrelemede MR %83 duyarlılık, %92 özgüllük, servikal invazyon değerlendirmede %80 duyarlılık, %96 özgüllük, myometrial invazyon derinliği belirlemede %87 duyarlılık, %91 özgüllük ve lenf nodu metastazı saptamada %50 duyarlılık ve %95 özgüllüğe sahiptir (142).

Son 10 yıldır diğer maligniteler gibi uterus kanserlerinde de PET önemli bir modalite haline gelmiştir. PET-BT hibrid sistemlerin gelişimi ile fonksiyonel ve anatomik bilgilerin birleştirilmesi klinik pratikte doğruluğu, duyarlılığı ve özgüllüğü artırmıştır.

Endometrial karsinomda çoğu neoplazm gibi artmış glikolitik aktivite ve F-18 FDG uptake'i izlenmektedir. Buna rağmen, abdominopelvik bölgede barsak, üreter gibi fizyolojik aktiviteler, ovulasyon, menstruasyon gibi siklik değişiklikler, seroz-musinoz kistadenomlar, endometriozis, inflamatuvar değişiklikler gibi benign nedenler yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Tümör artmış F-18 FDG uptake'i gösterse bile primer tanıda sınırlı değere sahiptir (112-113).

Premenopozal dönemde olduğu gibi, postmenopozal dönemde de uterusda FDG tutulumu mevcuttur. Lerman ve arkadaşlarının 105 uterin patolojisi olmayan postmenopozal hastadan oluşan çalışmasında uterusun ortalama SUVmax değeri 1.7 ± 0.5 olarak hesaplanmıştır (143). Çalışmamızda endometrium kanseri tanısı olmayan ve diğer PET-BT endikasyonları nedeniyle inceleme yapılmış 33 postmenopozal kadın hasta içeren kontrol

grubu oluşturulmuştur. Bu hastaların uterus kavitelerinden ölçülen SUV değerleri ortalama SUVmax için 2.2 ± 0.4 , SUVmean için 1.8 ± 0.3 ve SUVmin için 1.4 ± 0.3 olarak hesaplanmıştır (Tablo 9). Çalışmamızda normal endometriumun SUVmax değeri $2.2\pm 2SD$ olarak kabul edilmiştir. Buna göre postmenopozal normal endometrium SUVmax değeri yukarıdaki değerlerin üst sınırı olan 3 olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızdaki endometrial kitlelerin SUVmax değeri ortalama 13.3 ± 7 (3.2-27.8) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda SUVmax değeri 3.0'den büyük endometrial kitle yoktur. Kontrol grubunda yapılan hesaplamalarda normal endometrium SUVmax değerinin üst sınırı 3.0 olarak bulunması bu değerlerin endometrial malign lezyonları ayırtetmede bir cut off olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Tümörün SUV yükü bu değerlerin üstü alınarak hesaplanmıştır.

Çalışmamıza biyopsi veya küretaj ile patolojik olarak endometrial kanser tanısı almış hastalar dahildir ve PET-BT tetkiki preoperatif evreleme amacıyla uygulanmıştır.

Literatürde endometrial kanserde preoperatif PET veya PET-BT kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda yayın mevcuttur. Suzuki ve arkadaşları, preoperatif evrelemede F-18 FDG PET'in rolünü ve endometrium kanserli hastaların primer ve metastatik lezyonlarının preoperatif PET sonuçları ile MR/BT ve postoperatif patoloji sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Otuz hastadan oluşan grupta, primer lezyonun ortalama SUV değerinin 7.8 (2.7-17.4) olduğu ve SUV değerlerinin evre, histolojik tip, tümör markerları ile korele olmadığı belirtilmiştir. Primer lezyon saptamada F-18 FDG PET duyarlılığı %96.7, MR/BT duyarlılığı ise %83.3 olarak saptanmıştır. Pelvik lenf nodu metastazı dedeksiyon duyarlılığı ve özgüllüğü PET'in %0 (0/5) ve %100 (21/21) iken MR/BT'nin %40 (2/5) ve %85.7 (18/21) olarak bulunmuştur. Paraaortik lenf nodu metastazı dedeksiyon duyarlılığı ve özgüllüğü PET'in %0 (0/1) ve %100 (18/18) iken BT'nin %100 (1/1) ve %94.4 (17/18) olarak bulunmuştur. Lenf nodu metastazı saptamada PET'in MR/BT'ye üstün bulunamamasının nedeni; PET'in anatomik rezolüsyonun iyi olmamasına ve PET deneyimi yetersizliğine bağlanmıştır. Ekstrauterin lezyon saptamada (lenf nodları hariç) PET'in duyarlılığı %83.3 (5/6), özgüllüğü %100 (24/24), MR/BT'nin duyarlılığı %66.7 (4/6), özgüllüğü %100 olarak saptanmıştır (144).

Horowitz ve arkadaşları ise endometrium kanseri tanısı olan 20 hastayı prospektif olarak F-18 FDG PET ile değerlendirilmiştir. F-18 FDG PET'nin primer lezyon saptamada duyarlılığı %84 olarak bildirilmiştir. Endometrial lezyonu küçük olanların sayısının çok olması nedeniyle bu çalışmada duyarlılık düşük bulunmuştur. Lenf nodu metastazı

değerlendirmede duyarlılık ve özgüllük % 60 ve %98 olarak bulunmuştur (115). Mikrometastazlar olması ve metastatik lenf nodu sayısının az olması nedeniyle duyarlılık bu çalışmada düşük saptanmıştır.

Chao ve arkadaşları, prospektif olarak endometriyum kanseri değerlendirme amacıyla 49 hastaya PET incelemesi uygulamışlardır ve sonuçları konvasiyonel yöntemlerle karşılaştırmışlardır. Preoperatif evreleme veya yeniden evreleme amacıyla 60 PET incelemesi uygulanmıştır. Preoperatif evreleme amacıyla incelenen grup; seroz ve berrak hücreli gibi kötü histolojik tip, CA 125 değeri 35 u/ml'den yüksek, klinik evresi 3 veya 4 olmak üzere tanımlanan kriterlerden en az birini içermekte olup 27 PET incelemesi uygulanmıştır. İncelemelerin 33'ü rekürrens değerlendirme veya yeniden evreleme amacıyla uygulanmıştır. Bu gruptaki hastalar; primer tedavi sonrası açıklanamayan CA 125 yüksekliği olan, konvasiyonel yöntemlerde şüpheli bulgular olan veya rekürrens saptanan hastalardır. F-18 FDG PET tetkiki dual faz yapılmış olup kantitasyonda ROI pik aktivitenin %75'i alınarak çizilmiştir. Bu çalışmada ortalama SUV değeri endometrial lezyonlarda 13.2 (5.7-37.4) ve metastatik lezyonlarda 11.1 (1.5-37.4) olarak saptanmışlardır. Bütün lezyonların dedeksiyonunda FDG PET ve MR/BT kombinasyonu duyarlılığı %91, özgüllüğü %95, MR-BT'nin tek başına %67, %95 ve PET'in tek başına %87, %95 olarak saptanmıştır. ROC metodu uygulandığında, PET ve MR/BT birlikte, tüm lezyonları saptamada MR/BT 'ye üstün bulunmuştur (AUC 0.949'a karşın 0.872). PET ise ekstrapelvik lenf nodları hariç (ekstrapelvik lenf nodları için p değeri 0.237) tüm lezyonları saptamada MR/BT 'ye üstün bulunmuştur. Tanıda dual faz çekimler arası anlamlı fark bulunmamıştır (123).

Bizim çalışmamızda; SUVmin değerlerinin erken ve geç çekimler arasında anlamlı farklılığın olmadığı ancak SUVmax-SUVmean, ROI1.2 SUVmean-min ve SUV_{Toplam} değerlerinde erken ve geç çekimler arasında anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur (Tablo 11). Farklılık geç dönemde bu değerlerin artması şeklindeydi. Ancak korelasyon bulguları dikkate alındığında erken çekim ve geç çekim parametreleri arasındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı saptanmıştır (Tablo 13-14). Yani evre, myometrial invazyon, lenf nodu metastazı ve CA 125 değerleri ile erken çekim parametrelerinin korelasyonun, yine bu değerlerin geç çekimler ile korelasyonundan istatistiksel olarak farkı yoktu. Bu bulgulara göre çalışmamızda endometriyum kanseri değerlendirmesine geç çekimlerin ek katkısının olmadığı sonucuna varılmıştır.

Suzuki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada operasyon öncesi endometrium kanserli hastaları primer lezyon SUVmax değerlerinin; evre, histolojik tip, tümör marker değerleri ile korele olmadığı belirtilmiştir (144). Çalışmamızda da SUVmax değerlerinin histolojik tip ile korele olmadığı saptanmıştır (Tablo 13).

CA125 düzeyi uterus dışı hastalık ve rekürrens tahmininde önemli rol oynar (103). Çalışmamızda myometrial invazyon olan-olmayan gruplar arasında ve metastatik lenf nodu olan hasta sayısı az olmasına rağmen lenf nodu metastazı olan-olmayan gruplar arasında CA 125 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Yapılan korelasyon analizlerinde; PET parametrelerinin CA125 gibi evre, lenf nodu metastazı ve invazyon ile iyi derecede korele olduğu saptanmıştır. CA125 değerlerinin SUV1-2max-mean, ROI1.2SUV1-2mean-min, SUV2_{Toplam} değerleri ile de iyi derecede korele olması PET parametrelerinin rezüel veya yaygın hastalık değerlendirmede rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Uterus kanserlerinde tedavi planlamada operasyon öncesi myometrial invazyon bilgisi önemlidir. Evre 1A-1B de tümör rezeksiyonu kür olabilirken 1C’de lenf nodu diseksiyonu ve cerrahi sonrası RT veya KT gerekebilir. Patolojiye göre tanı anında evre 1 %75, evre 4 %3 oranında izlenir (145). Bizim çalışmamızda %70 oranında evre 1, %3.3 oranında evre 4 saptanmıştır.

%50’den fazla myometrial invazyon olanda, %50’den az invazyon olanlardan 6-7 kat daha fazla pelvik-paraaortik lenf nodu metastazı görülme olasılığı vardır. Bu nedenle derin invazyonda TAH-BSO yanında lenf nodu diseksiyonu da uygulanır (92).

MR ve BT myometrial invazyonu değerlendirebilir Myometrial invazyon operasyon öncesi değerlendirmede önemli bir bilgi olup PET-BT ile genelde değerlendirilen bir parametre değildir. Literatürde PET ile myometrial invazyon değerlendirme sadece bir çalışmada mevcuttur. Torizuka ve arkadaşlarının bu çalışmasında retrospektif olarak, evre 1 olan 22 hasta değerlendirilmiştir. PET’te, myometrial invazyon vizüel olarak yüzeysel (evre 1A-1B) ve derin (evre 1C) olarak gruplandırılmış ve ROI 1.2 SUVmax kullanılarak MR ve patoloji sonuçları ile karşılaştırılmıştır. ROI1.2SUVmax değeri 12 kesme noktası kabul edilerek yapılan değerlendirmede sonucunda; invazyon saptamada PET’nin duyarlılığı %83.3, özgüllüğü %87.5, doğruluğu %86.4 olarak hesaplanmıştır. PET 22 hastanın 3’ünde yanlış sonuca neden olmuştur. MR için bu değer 5/22 olarak bildirilmiştir (145).

Çalışmamızda PET-BT ve MR'nin invazyon sonuçları ile patoloji invazyon sonuçları arasında, PET-BT patoloji ile orta derecede uyum gösterirken MR ile patoloji arasında zayıf bir uyum saptanmıştır.

Çalışmamızda invazyon değerlendirilmede PET-BT, MR'den daha üstün bulunmuştur. Buna rağmen vizüel olarak invazyon var-yok ayrımında PET-BT'nin duyarlılığı %55, özgüllüğü %95'dir. Yüzeysel-derin invazyon ayrımında ise duyarlılık %59, özgüllük %100'dür. Özgüllüğün yüksek olması yanlış pozitif oranının az olmasına böylece lenf nodu diseksiyonu gerektirmeyen hastaların ekarte edilmesine önemli bir bilgi sağlamaktadır.

Çalışmamızda PET-BT 'nin invazyonu vizüel değerlendirmede duyarlılığının düşük olması nedeniyle kantitatif PET-BT parametrelerinin yararlılığı araştırılmıştır. SUVmax değeri kesme noktası 8.6 olarak alındığında (AUC 0.931) %90 duyarlılık, %89 özgüllük ile invazyon olan grup (%50'den az ve fazla invazyon olan) invazyon olmayan gruptan ayrılabilir (Tablo 20- Şekil 24). Bu değere göre invazyon olmayan grupta bir hastanın SUVmax değeri 8.6'dan büyüktür. İnvazyonu %50'den büyük olan grupta ise tüm hastaların SUVmax değerleri 8.6 'dan büyüktür. İnvazyonu %50'den küçük olan grupta ise iki hastanın SUVmax değeri 8.6'dan küçüktür. Yani kesme noktasına göre bir yanlış pozitif, iki yanlış negatif olmak üzere üç hasta doğru değerlendirilmemiştir. Duyarlılık %100 istendiğinde %78 özgüllük ile kesme noktası 7.3 olmaktadır. Bu durumda invazyon olmayan grupta iki yanlış pozitif mevcuttur, invazyon olan grupta ise tüm SUVmax değerleri 7.3'den yüksektir. SUVmax kesme noktası 7.3 olduğunda özgüllük azalmaktadır. Bu nedenle invazyon olmayan gruptaki iki hasta gerekmediği halde lenf nodu diseksiyonu uygulanabilir. SUVmax değeri 8.6 kesme noktası kabul edildiğinde özgüllük artmaktadır. Yanlış negatif sonuç olan hastalar ise invazyonu %50'den az grupta olup bu hastalara lenf nodu diseksiyonu gerekmemektedir. Yani klinik olarak yanlışlık olmamıştır.

ROC analizinde ROI1.2 SUV1mean 6.9 kesme noktası için %84 duyarlılık, %89 özgüllük olarak saptanmıştır. Genel olarak, SUV2mean ve ROI 1.2SUVmin değerleri çok iyi, SUV1-2max, SUV1mean, ROI1.2SUV1-2mean değerleri olmak üzere pek çok PET-BT parametrelerinin myometrial invazyon var-yok ayrımına mükemmel derecede katkısı saptanmıştır (Tablo 19, 21 ve Şekil 23, 25).

Çalışmamızda PET-BT parametrelerinin yüzeysel ve derin invazyon ayırma kapasitesi, invazyon var-yok ayrımı kadar mükemmel derecede olmayıp SUVmax-mean ve ROI 1.2SUVmean-min değerlerinin yüzeysel- derin invazyon ayrımında yeteneği iyi derecededir.

Çalışmamızda SUV_{max}-mean ve ROI 1.2SUV_{mean}-min değerlerinin invazyon var-yok ayrılma kapasitesi, yüzeysel-derin invazyon ayırımına göre ROC analizinde daha üstün bulunmuştur. Bunun nedeninin, parametrelerdeki farkın invazyonu olmayan gruptan kaynaklanması olduğu düşünülmüştür. Yani invazyonu olmayan grubun SUV değerlerinin hem %50'den az hem de %50'den fazla invazyonu olan gruptaki değerlerde farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak invazyon %50 'den az veya %50'den fazla olması bu parametreler arasında anlamlı farklılık oluşturmamaktadır.

Çalışmamızda, diğer PET-BT parametrelerine nazaran SUV₁₋₂_{Toplam} değerlerinin yüzeysel-derin invazyon ayırımı kapasitesinin çok iyi derecede olduğu bulunmuştur. SUV₁_{Toplam} 1282 kesme noktasında %86 duyarlılığa ve %77 özgüllüğe sahiptir (Tablo 25). Myometrial invazyonun derinliği ile kitlenin SUV yükünün bağıntılı olabileceği ve hastanın operasyon planını etkileyen bir durum olan derin myometrial invazyonun tanımlanabilmesinde SUV_{Toplam} değerlerinin rol oynayabileceği sonucu çıkarılmıştır.

MR'da atrofik uterus gibi invazyon değerlendirme zor olup, endometrial kanserli hastaların büyük çoğunluğu postmenopozal ve atrofik uterusu olan hastalar oluşturmaktadır. Çalışmamızda PET-BT'nin patoloji ile daha uyumlu olduğu ve kesme noktası gibi kantitatif değerlerle birlikte myometrial invazyonu tahmin etmede başarılı yöntem olduğu bulunmuştur.

Lenf nodu metastazı sıklıkla internal-eksternal iliak, obturator ve nadiren pelvik lenf nodlarını atlayarak direk paraaortik lenf nodlarında izlenmektedir. Önemli bir prognostik faktördür ve lenf nodu örnekleme cerrahi evreleme için gereklidir. Ancak FIGO tedavi klavuzlarına göre lenf nodu diseksiyonu endometriumda sınırlı tümörler için gerekmez. Ayrıca lenf nodu diseksiyonu ek hastalığı olan, obez ve yaşlı hastalarda riskli olabilir. Yüksek riskli hastalarda yani tip 2 histoloji (seroz, berrak hücreli), grade 3, derin myometrial invazyon ve ekstrauterin veya ekstrapelvik yayılımı olan hastalarda pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılmaktadır (123). Bu nedenle operasyon öncesi invazyon derinliği gibi lenf nodu metastazı olasılığını artıran patolojileri ve lenf nodu metastazını doğru bir şekilde değerlendirme önemlidir (79).

Son zamanlarda iki ayrı grup olarak ASTEC ve İtalyan grupların yaptığı çalışmalarda, erken evrelerde rutin lenfadenektominin istatistiksel olarak cerrahi evrelemeyi geliştirdiğini, prognoz değerlendirmede faydalı olduğunu ancak sağkalıma faydası olmadığı belirtilmiştir

(146-147). Bu nedenle cerrahi ve adjuvan tedaviden fayda görecek hasta grubunun seçilmesi ve gereksiz cerrahi ve komplikasyonların azaltılması gerekmektedir.

MR ve BT gibi anatomik görüntüleme yöntemleri lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde kriter olarak boyut ele alınmaktadır. Lenf nodu metastazı saptamada endometrium kanserli hastalarda MR'ı duyarlılığı düşüktür. %27 ve %66 arasında duyarlılık, %73 ve %99 arasında özgüllük bildirilmiştir (142). Çalışmamızda MR'nin lenf nodu metastazı saptamadaki duyarlılığı %57, özgüllüğü %100 olarak hesaplanmıştır. Pozitif öngörü değeri %100, negatif öngörü değeri %88, doğruluk %90 olarak hesaplanmıştır.

Horowitz ve arkadaşları, F-18 FDG PET ile lenf nodu metastazı saptamada %60 duyarlılık, %98 özgüllük bulmuşlardır. Mikroskobik metastazları (6mm'den küçük) saptamada sınırlı olduğunu bildirmişlerdir (115).

Kitajima ve arkadaşları ise lenf nodu metastazı saptamada F-18 FDG PET-BT duyarlılığını %50, özgüllüğünü %91 olarak bildirmişlerdir (117).

Çalışmamızda PET-BT'nin lenf nodu metastazı saptamadaki duyarlılığı %85, özgüllüğü %100 olarak hesaplanmıştır. Pozitif öngörü değeri %100, negatif öngörü değeri %95, doğruluk %96 olarak hesaplanmıştır. Endometrium hastaların evrelemesi ve prognozunu etkileyen bir parametre olan lenf nodu metastazı saptamada PET-BT lenf nodu diseksiyonunun yerini alamaz ancak preoperatif değerlendirmede ve lenf nodu diseksiyonu gerekli hastaların belirlenmesinde önemli bir inceleme olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda, patolojik tip SUV1-2_{Toplam} ile zayıf derecede koreledir. Diğer PET-BT parametreleri ile korelasyon mevcut değildir.

Lenf nodu metastazı ile SUV1-2_{min} ve Rİ değerleri arasında korelasyon olmadığı, ve diğer parametrelerle arasında zayıf derecede ilişki olduğu izlenmiştir.

Myometrial invazyonun, SUV1-2_{min} ve Rİ hariç PET-BT parametreleri ile iyi derecede korele olduğu bulunmuştur.

Endometrium kanserinde prognostik faktörler tümör grade'i, evresi, myometrial invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı olarak bilinir. Çalışmamızda PET-BT grade dışında kalan prognostik faktörler ile korele bulunmuştur.

Evre, SUV1mean ile en güçlü olmak üzere SUV1-2max-mean değerleri ile iyi derecede koreledir. Evre ile SUV1-2min ve Rİ değerleri arasında korelasyon olmadığı izlenmiştir. Rutinde daha sık kullanılan bir değer olan SUV1max da evre ile iyi derecede korele olup p değeri<0.01 ve r değeri .61 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda evrenin, SUVmean değerleri ile korelasyonu SUVmax değerleri ile olan korelasyondan bir miktar daha iyi olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir. Evrenin, geç görüntülerdeki SUV2max, SUV2mean değerleri ile olan korelasyonu erken görüntülerdeki SUV1max- ve SUV1mean değerleri ile olan korelasyondan daha iyidir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Bu nedenle SUVmean değerleri veya geç çekim SUV değerlerinin evrelemeye ek bir katkı sağlamadığı sonucuna varılmıştır. Retansiyon indeksi hiçbir PET-BT vizüel parametresi ile (evre, myometrial invazyon gibi) bağıntılı değildir. Bu nedenle Rİ'nin endometrial kanser değerlendirmesinde faydalı ve gerekli olmadığı düşünülmüştür.

İleri evrelerde hasta sayısı az olduğu için evreler arası parametrelerin anlamlı farklılığı belirtilememiştir. Bu nedenle hastalar en iyi prognoza sahip ve myometrial invazyon izlenmeyen evre 1A ve diğerleri olmak üzere 2 ayrı gruba ayrılmıştır. Bu her iki grubun SUV değerleri, Rİ'leri ve SUV_{Toplam} değerleri karşılaştırılmıştır. Evre 1A ve diğerleri olarak yapılan gruplar arasında SUVmax-mean, ROI 1.2 SUVmean-min ve SUV_{Toplam} değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklılık saptanmıştır. Fark evre1A üzeri grup lehine gerçekleşmiştir ve değerleri daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda subjektif olarak hesaplanan SUVmax-mean-min değerleri ile ROI 1.2 cm çapında alınan SUVmax-mean-min değerleri arasında anlamlı fark mevcut değildir. ROI 1.2, tedavi sonrası değerlendirmede standartlaştırma ve kişisel farklılıkların kaldırılması için kullanılan bir parametre olup çalışmamızda endometrial kanserlerin primer evrelemesinde ve preoperatif değerlendirmesine ek katkısı olmadığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda ileri evrede hasta sayısı yeterli olmadığından ekstrauterin ve ekstrapelvik yayılım gibi parametreler değerlendirilmeye alınmamıştır.

Çalışmamızda hasta sayısının az olması, bazı gruplarda hasta sayısının yoğun olması (21 hasta evre 1, çoğu histolojik tip endometrioid adenokarsinom) çalışmanın sınırlılıklarının

nedenidir. Lenf nodu metastazı değerlendirilirken paraaortik lenfadenektomi 24 hastaya uygulanmamıştır. Bu nedenle paraaortik lenf nodları patolojik olarak karşılaştırlanamamıştır ve lenf nodu metastazı bölgesel olarak kıyaslanamamıştır.

11. SONUÇ:

F-18 FDG PET-BT, endometrium kanserli hastalarda prognostik faktörler ile korelasyon olması, lenf nodu metastazı ve myometrial invazyon değerlendirmede başarılı olması, tüm vücut inceleme dahilinde olduğu için tek bir çalışmada klinisyene hastalık yönetiminde ve tedavisinde yardımcı olabilmektedir.

CA 125 değeri ile korele olması PET parametrelerinin rezüel veya yaygın hastalık değerlendirmede rol oynayabileceğini düşündürmektedir

Myometrial invazyonun PET-BT ile vizüel değerlendirmesi MR 'den daha duyarlıdır. ROC eğrisi analizleri sonuçları ile oluşturulan kesme noktası değerlerinin myometrial invazyon değerlendirmede özellikle var-yok ayrımında önemli parametreler olduğu ortaya çıkmıştır. Myometrial invazyon değerlendirmede hem vizüel hem de SUVmax için 8.6 ve SUV_{1Toplam} için 1282 kesme noktası alınarak yapılan kantitatif değerlendirme ile bilinen diğer yöntemlerden duyarlılığı daha yüksektir. Böylece özellikle MR'da atrofik uterus gibi invazyon değerlendirmenin zor olduğu durumlarda olmak üzere PET-BT, myometrial invazyonu tahmin etmede başarılı yöntem olduğu kabul edilmelidir.

Normal postmenopozal uteruslarda SUVmax değerinin 3.0 olarak kabul edilmesi, bu değer postmenopozal endometrial malign lezyonları ayırtetmede bir cut off olarak kullanılabilirliğini göstermektedir.

Endometrium hastaların evrelemesi ve prognozunu etkileyen bir parametre olan lenf nodu metastazı saptamada PET-BT lenf nodu diseksiyonunun yerini alamaz ancak preoperatif değerlendirmede ve lenf nodu diseksiyonu gerekli hastaların belirlenmesinde önemli bir inceleme olduğu düşünülmüştür.

ROI 1.2 ilgi alanı alınarak yapılan hesaplamaların, dual faz çekimin ve retansiyon indeksinin endometrial kanser değerlendirmesinde faydalı ve gerekli değildir.

PET-BT, PET'e göre anatomik rezolusyon, MR ve BT'ye göre ise fonksiyonel bilgi sağlaması nedeniyle endometrium kanserli hastaları değerlendirmede uygun yöntemdir.

12. KAYNAKLAR

1. Silverberg E, Boring CC, Squires BA: Cancer statistics. 1990; 90: 40.
2. Gusberg SB. Diagnosis and principles of treatment of cancer of the endometrium. In: Gusberg SB, Shingleton HM, Deppe G (eds). Female genital cancer. New York: Churchill.1988; 337.
3. Mohr S B, Garland C F, Gorham E. D, Grant B. Is ultraviolet B irradiance inverseley associated with incidence rates of endometrial cancer: an ecological study of 107 countries. *Prev Med* 2007; 45: 327–31.
4. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996; 46: 5-28
5. Whitaker GK, Lee RB, Benson WL. Carcinoma of the endometrium in young women. *Milit Med* 1986; 151: 25.
6. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 417.
7. Sherman M. E, Devesa S. S. Analysis of racial differences in incidence, survival, and mortality for malignant tumors of the uterine corpus. *Cancer* 2003; 98(1): 176–86.
8. Plaxe SC, Saltzstein SL. Impact of ethnicity on the incidence of high-risk endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1997; 65(1): 8–12.
9. Gray H. The urogenital sistem. In: Goss CM, ed. *Anatomy of the human body*, 29 th ed. 1973: 1265-1339.
10. Jones S.W, Jones GS. *Anatomy*. In: Novak’s textbook of Gynecology; 10 th ed. Baltimore: Williams, Wilkins,1981:1-6
11. Kayalı H, Satiroglu G, Taşyurekli M. *İnsan Embriyolojisi*, İstanbul 1992.
12. Atasii T, Sahmay S, *Jinekoloji*, İstanbul 1996.
13. Nussbaum AR, Sanders RC, Jones MD. Neonatal uterine morphology as seen on real time US. *Radiology* 1997; 125: 477.
14. Grimes C.K, Rosenbaum D.M, Kirkpatrick J.A. Jr: *Pediatric gynecologic radiology*. *Semin Roentgenol* 1982; 4: 284.
15. Sample W.F, Lippe B.M, Gyepes M.T. Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. *Radiology* 1977; 125: 477.
16. Yıldırım M, *Klinik jinekoloji*. Ankara 1992: 1-8

17. <http://www.apsu.edu/thompsOnj/Anatomy>. 2009-11-14.
18. Nichols DH, Pelvic anatomy of the living in vaginal surgery, 2 nd ed.1983. 1-40
19. Kaplan A, Alaittin E. Anatomi Kitabı Cilt 1. 432-434
20. Balfe DM, Peterson RR, Lee JKT. Normal abdominal anatomy. In: Lee JKT, Sagel SS; Stanley RJ (eds). Computed body tomography.1983;131-165
21. Schwalm H, Dubrauszky V. The structure of musculatuare of human uterus: Muscles and connective tissue. Am J Obstet Gynecol 1996; 94: 391- 404.
22. Ronnett BM, Kurman RJ. Precursor lesions of endometrial carcinoma. In: Kurman R, (ed). Blaustein's pathology of the female genital tract. 5th ed. New York: Springer-Verlag; 2002: 467–500.
23. Silverberg SG. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. Mod Pathol 2000; 13: 309–327.
24. Gordon M.D, Ireland K, Patology of hiperplasia and carcinoma of the endometrium. Semin Oncol. 1994; 21: 64-70.
25. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: a long term study of ‘ untreated’ hyperplasia in 170 patients. Cancer 1998; 56: 403-12.
26. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-diferantiated carcinoma. Cancer 1982; 338: 2547-59.
27. Norris HJ, Connor MP, Kurman RJ. Preinvasive lesion of endometrium. Clin Obstet Gynecol 1986; 13: 725-38.
28. Pachero JC, Kempers RD. Etiology of postmenopausal bleeding. Obstet Gynecol 1968; 32: 40-6.
29. Tavassoli F, Kraus FT. Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. Am J Clin Pathol 1987; 70: 770-9.
30. Hunter JE, Tritz DE, Howel MG, et al. The prognostic and therapeutic implications of cytologic atypia in patients with endometrial hyperplasia. Gynecol Oncol 1994; 55: 66-71.
31. Steth S, Hamper U.M, Kurman R.J: Tickened endometrium in the postmenaposal woman. Sonographic-patologic corelation. Radiology, 1993; 187: 135- 139.
32. Varner RE, Sparks JM, Cameron CD, et al. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenoposal woman. Obstet Gynecol. 1991; 78: 195-199.

33. Lin MC, Gosink BB, Wolf SI, et al. Endometrial thickness after menopause effect of hormone replacement. *Radiology*.1991; 180: 427-432.
34. Robert J, Kurman MD. *Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings A Practical Approach*. 163-178
35. Leibsohn S, Mishell DR, Schlaerth JB. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162: 968-974,
36. Ascher SM, Arnold LL, Patt RH, et al. Adenomyosis, Prospective comparison of MR imaging and transvaginal sonography. *Radiology*. 1994; 190: 803-806.
37. Buzdar AU, Freedman RS. *Gynecologic Cancer*. Uterine sarcomas. 126-130
38. Deligdisch L, Cohen CJ. Histologic correlates and virulence implications of endometrial carcinoma associated with adenomatous hyperplasia. *Cancer* 1985; 56: 1452.
39. Smith M, McCartney AJ. Occult, high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1985; 22: 154.
40. Rock JA, Thompson JD. Malignant Tumors of the Uterin Corpus, incidence. *Te Linde's Operative Gynecology* 1997; 50: 1503.
41. Turgay A, Sezai Ş: Uterusun Malign Hastalıkları, Endometrium Kanseri, Epidemiyoloji. *Jinekoloji (Kadın Hastalıkları)* 2000; 21: 299.
42. Mahboubi E, Eyster N, Wynder EL. Epidemiology of cancer of endometrium. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25: 5.
43. Rock JA, Thompson JD. Malignant Tumors of the Uterin Corpus, Cause and Risk Factors. Obesity, Hypertension. *TeLinde's Operative Gynecol* 1997; 50: 1504.
44. Onsrud M, Kolstad P, Normann T. Postoperative external pelvic irradiation in carcinoma of the corpus stage I: a controlled clinical trial. *Gynecol Oncol* 1976; 4: 222.
45. Kaplan SD, Cole P: Epidemiology of cancer of the endometrium, 1980.
46. Wynder EL, Escher GC, Mantel N. An epidemiological investigation of cancer of the endometrium. *Cancer* 1966; 19: 489.
47. Rock JA, Thompson JD. Malignant Tumors of the Uterin Corpus, Cause and Risk Factors. Syndromes of Increased Endogenous Estrogen Stimulation, Other Factors. *Te Linde's Operative Gynecol* 1999; 50: 1504.

48. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS: Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 403.
49. Hammond CB, Ory SJ: Endocrine problems in the menopause. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25: 19.
50. Lesko SM, Rosenberg L, Kaufman DW, et al: Endometrial cancer and age at last delivery: evidence for an association. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 554.
51. Parazzini F, LaVecchia C, Negri E, et al: Reproductive factors and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 522.
52. Parazzini F, LaVecchia C, Negri E, et al: Smoking and risk of endometrial cancer: results from an Italian case-control study. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 195.
53. Barbone F, Austin H, Partridge EE: Diet and endometrial cancer: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 393.
54. Levi F, Franceschi S, Negri E, et al: Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer: Diagnosis, Treatment, Research* 1993: 3575.
55. Stanford JL, Brinton LA, Berman ML, et al: Oral contraceptives and endometrial cancer: do other risk factors modify the association? *Int J Cancer* 1993; 54: 243.
56. Lyon FA: The development of adenocarcinoma of the endometrium in young women receiving long-term sequential oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 293.
57. Rock JA, Thompson JD. Malignant Tumors of the Uterin Corpus, Exogenous Esrogens and Endometrial Cancer, Oral Contraceptives. *TeLinde's Operative Gynecol* 1997; 50: 1511
58. Gusberg SB: Tamoxifen for breast cancer: associated endometrial cancer. *Cancer* 1990; 65: 1463.
59. Assikis VJ, Jordan VC: Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 49: 241-57.
60. Bergeron C, Shah K, Daniel R, Ferenzy A: Search for human papilloma viruses in normal, lymphatic and neoplastic endometrium. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 383.
61. Ziel HK: Estrogen's role in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 509.
62. Ziel HK, Finkel W. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975; 293: 1167.

63. Morrow CP, Bundy BN, Kumar RJ. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stages 1 and 2 carcinoma of the endometrium A Gynecol Oncol Group Study. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 55
64. Reagan JW, Fu YS. Pathology of endometrial carcinoma. In Coppleson M. (ed): *Gynecol Oncol*. Churchill Livingstone, Edinburg 1981.
65. Pickel H. Endometrial cancer. In: Burghardt E (ed): *Surgical Gynecol Oncol Georg Thieme Verlag Stuttgart New York* 334, 1993.
66. Kurman RJ, Zaino RJ, Norris HJ. Endometrial Carcinoma. In. *Bleistein's Pathology of the Female Genital Tract*. 4.th ed. New York: Springer-Verlag, 1994: 439–486
67. FIGO. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Obstet Gynecol* 1989; 28: 189.
68. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, et al. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 63–69.
69. Platz CE, Benda JA. Female Genital Tract Cancer. *Cancer* 1995; 75: 270–294
70. Topuz E, Aydiner A, Taş F. İstanbul Onkoloji Grubu Jinekolojik Tümörler Konsensus Paneli 2000; 24-25
71. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, et el. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 418–426.
72. Fanning J, Evans MC, Peters AJ, et al. Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes: Clinical and pathologic profile. *Gynecol Oncol* 1989; 32: 291–299.
73. Christohenson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium. A clinicopathologic study of clear cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer* 1982; 49: 1511–1523.
74. Abeler WM, Kjørstad KE. Clear cell carcinoma of the endometrium a histopathological and clinical stufy of 97 cases. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 207– 217.
75. Ambros RA, Kurman RJ. Combined assesment of vascular and myometrial invasion as a model to predict prognosis in stage I endometrial adenocarcinoma of the uterine corpus. *Cancer* 1992; 69: 1424–1431.
76. Hacker N, Berek JS. Uterine Cancer in *Practical Gynecologic Oncology*, Second Edition, Williams & Wilkins, 1994; 285-319

77. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P. Carcinoma of the corpus uteri: FIGO annual report. *J Epidemiol Biostat* 2001; 6(1): 47-86.
78. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, endometrium. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2009; 105: 103-4.
79. Richard S, Healey J, Del Priore GP. *Atlas of Staging in Gynecological Cancer*. London, 2008;15-19
80. Holland CM, Kitchener HC. The modern management of endometrial cancer. *Oncol Rev* 2007; 1: 103–119
81. Merrill JA, Creasman WT. *Disorders of the Uterine Corpus in Sixth Edition*, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 190; 1023-1054
82. Allen DC. *Histopathology Reporting Guidelines for Surgical Cancer*. London, 2006; 255-267
83. Creasman WT, Morrow CP, Bundy L. The surgical pathologic spread pattern of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60; 2035
84. DiSaia PJ, Creasman WT. Endometrial Carcinoma. In: DiSaia WT (ed). *Clinical Gynecologic Oncology Mosby-Year Book*, 1993; 156.
85. Chambers SK, Kapp DS, Peschel RE, et al: Prognostic factors and sites of failure in FIGO stage I, grade III endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1987; 27: 180.
86. Sironi S, Taccagni G, Garancini P, et al. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: assesment with MRI. *AJR* 1992; 158: 565– 569.
87. Currie JL. Malignant tumors of the uterine corpus. In: Thompson JD, Rock JA (Eds) *the Linde’s Operative Gynecology*. Lippincott Company Philadelphia. 1992; 1253–1302
88. Larson DM, Copeland LJ, Gallager HS, Wharton JT, Gershenson DM, Edwards CL, Malone JM, Rutledge FN. Prognostic factors in stage II Endometrial Carcinoma. *Cancer* 1987; 60: 1358–1361.
89. Boente MP, Yordan EL, McIntosh DG, et al. Prognostic factors and long-term survival in endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 1993; 51(3):316–322.
90. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 419–426.

91. Nori D, Hilaris BS, Tome M. Combined surgery and radiation in endometrial carcinoma: An analysis of prognostic factors. *Int J Radiation Oncology And Biology and Physics*. 1987; 13: 489.
92. Creasman WT, Rutledge FN. The prognostic value of peritoneal cytology in gynecologic malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 773.
93. Turner DA, Gershenson DM, Atkinson N, et al: The prognostic significance of peritoneal cytology for stage I endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 775.
94. Geisenger KR, Homesley HD, Morgan TM, et al. Endometrial adenocarcinoma: a multiparameter clinicopathologic analysis including the DNA profile and sex hormone receptors. *Cancer* 1986; 58: 1518–1525.
95. Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, et al. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 216–219
96. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, et al. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991; 67: 2791–2794.
97. Mizuuchi H, Nasim P, Kudo R, et al. Clinical implications of Kras mutations in malignant epithelial tumors of the endometrium. *Cancer Res* 1992; 52: 2777–2781.
98. Fujimato I, Shimizu Y, Hirai Y, et al. Studies on Ras oncogene activation in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1993; 48: 196–202
99. Berchuck A, Rodriguez G, Kinney RB, et al. Overexpression of HER-2 / neu in endometrial cancer is associated with advanced stage disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 164: 15–21
100. Hetzel DJ, Wilson TO, Keeney GL, et al. HER-2 / neu expression: a major prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1992; 47: 179–185.
101. Kohler MF, Berchuck A, Davidoff AM, et al. Overexpression and mutation of p53 in endometrial carcinoma. *Cancer* 1992; 52: 1622–1627.
102. Levent Dalar Uzmanlık Tezi. Tüberküloz Plörezi Tanısında Kanser Antijen 125 (CA 125)'in Değeri ve Önemi. 2006; 22-23.
103. Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1328–34.
104. Chechi PL, Desole S, Ruiu GA, et al. The value of serum CA-125 and the association CA 125 / CA 19-9 in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1999; 20: 315–317.

105. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280: 1510–1517.
106. Yamashita Y, Mizutani H, Torasima M, et al. Assessment of myometrial invasion by endometrial carcinoma: Transvaginal sonography and contrast enhanced MR imaging *AJR* 1993; 161: 595-599.
107. Hamm B, Forstner R. *MRI and CT of the Female Pelvis*. Berlin 2007; 49-58
108. Hriack H, Stren JK, Fisher MR, et al. Endometrial carcinoma staging by MR imaging *Radiology*. 1987; 162: 297-305.
109. Demas BE, Hriack H, Jaffe RB. Uterine MR imaging. Effects of hormonal stimulation. *Radiology*. 1986; 159: 123-126.
110. Brown HK, Stoll BS, Nicosia SV, et al. Uterine junctional zone: Correlation between histologic findings and MR imaging. *Radiology*. 1991; 179: 409-413.
111. Ascher SM, Imaoka I, Hricak H. Diagnostic imaging techniques in gynecologic oncology. 2002; 40: 563-76.
112. Yen TC, Lai CH. Positron emission tomography in gynecologic cancer. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 93-104.
113. Lentz SS. Endometrial carcinoma diagnosed by positron emission tomography: a case report. *Gynecol Onco*. 2002; 86(2): 223–224.
114. Ak I, Ozalp S, Yalçın OT, et al. Uptake of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-d-glucose in uterine leiomyoma: imaging of four patients by coincidence positron emission tomography. *Nucl Med Commun*. 2004; 25(9): 941–945.
115. Horowitz NS, Dehdashti F, Herzog TJ, et al. Prospective evaluation of FDG PET for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastasis in uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 546-51.
116. Saga T, Higashi T, Ishimori T, et al. Clinical value of FDG PET in the follow up of post-operative patients with endometrial cancer. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 197-203.
117. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. 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: 1529–1536.


118. Belhocine T, De Barys C, Hustinx R, et al. Usefulness of (18) F-FDG PET in the post-therapy surveillance of endometrial carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1132-9.
119. Umesaki N, Tanaka T, Miyama M, et al. Positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose of uterine sarcoma: a comparison with magnetic resonance imaging and power Doppler imaging. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 372–377.
120. Ho KC, Lai CH, Wu T-I, et al. 18-F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in uterine carcinosarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 484–492.
121. Murakami M, Tsukada H, Shida M, et al. Whole-body positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose for the detection of recurrence in uterine sarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 854–860.
122. Park JY, Kim EN, Kim DY, et al. Role of PET or PET/CT in the post-therapy surveillance of uterine sarcoma. *Gynecol Oncol*. 2008; 109: 255–262.
123. Chao A, Chang YC, Hsueh S, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of endometrial cancer. *Eur J Nucl Med* 2006; 33: 36–44.
124. Lapela M, Leskinen-Kallio S, Varpula M, et al. Imaging of uterine carcinoma by carbon-11-methionine and PET. *J Nucl Med*. 1994; 35: 1618 –1623.
125. Torizuka T, Kanno T, Futatsubashi M, et al. Imaging of gynecologic tumors: comparison of (11)C-choline PET with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2003; 44: 1051-56.
126. Dokuz Eylül Jinekolojik Onkoloji Grubu (DEJOG) Tedavi protokolü. Dokuz Eylül Üniversitesi. 1995;28–40.
127. Özgüven MA, Öztürk E, Günalp B, et al. Pozitron Emisyon Tomografisi Temel Prensipler ve Klinik uygulamalar, GATA Basımevi, Ankara, 2004.
128. JAMA Council on Scientific Affairs, PET Panel. Cyclotrons and radiopharmaceuticals in PET. *JAMA*; 1988; 259: 1854-60.
129. Kılbas Z, Kolorektal Kanserli Olgularda FDG-PET'in Preoperatif hasta Yönetimine Katkısı. Uzmanlık Tezi, GATA Genel Cerrahi AD, Ankara, 2006
130. Humm JL, Rosenfeld A, Del Guerra A. From PET Detectors to PET Scanners. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30: 1574-97

131. Ziessman H, O'Malley J. Nuclear Medicine The Requisites in Radiology. Third edition. 2006; 302-346.
132. <http://www.monrol.com.tr/urun.asp.ProductID=10>. 2009-05-20.
133. Weber G. Biochemical Strategy of cancer and the design of chemotherapy. GHA Clowes Memorial Lecture Cancer Res.1983; 43: 3466-92.
134. Delbeke D. Oncological application of FDG-PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. J Nucl Med. 1999; 40: 591- 603.
135. Higashi K, Ueda Y, Sakuma T, et al. Comparison of (18F) FDG PET and 201 TI SPECT in evaluation of pulmonary nodules. J Nucl Med. 2001; 42: 1489-96.
136. Som P, Atkins HL, Bandyopadhyay D. A fluorinated glucose analog 2-Fluoro- 2-Deoxy- D-Glucose (F-18) Non- toxic tracer for rapid tumor detection. J Nucl Med. 1980; 21: 670-5.
137. Soret M, Bacharach SL. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. J Nucl Med. 2007; 48: 932-45
138. Wahl RL, Jacene H. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumours. J Nucl Med. 2009; 50: 122-150.
139. Aksakoğlu G. Sağlıkta araştırma teknikleri ve analiz yöntemleri. İzmir. 2001
140. Oğuz A, Svetlana M. Imaging of uterine cancer. Radiologic Clinics of North America. 2007; 45: 167-182.
141. Hardesty LA, Sumkin JH, et al. The ability of helical CT to preoperatively stage endometrial carcinoma. AJR Am J Roentgenol 2001; 176: 603-6.
142. Manfredi R, Mirk P, et al. Local –regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. Radiology 2004; 231: 372-8.
143. Lerman H, Metser U, Grisaru D, Fishman A, Lievshitz G, Even-Sapir E. Normal and abnormal 18F-FDG endometrial and ovarian uptake in pre- and postmenopausal patients: assessment by PET/CT. J Nucl Med 2004; 45: 266–71.
144. Suzuki R, Miyagi E, Takahashi N, Sukegawa A, Suzuki A, Koike I, et al. Validity of positron emission tomography using fluoro-2- deoxyglucose for the preoperative evaluation of endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer 2007;17: 890–6.
145. Torizuka T, Nakamura F. FDG PET for the assessment of myometrial infiltration in clinical stage I uterine cancer. Nuclear Medicine Communications. 2006; 27: 481-87.

146. Kitchener H, Blake P, Sandercock J et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; 373: 125-36.
147. Paccini PB, Basile S, Maneschi F. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early stage endometrial carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1707-16

EKLER

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

<p>Etik Kurul Üyeleri Prof.Dr.A.Arzu SAYINER Prof.Dr.Tunç ALKIN Prof.Dr.Mustafa SEÇİL Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK Doç.Dr.Murat DUMAN Doç.Dr.Güven ASLAN Doç.Dr.Servet AKAR Yard.Doç.Dr.Murat ÖRMEN Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN Yunus KARSLI</p>	<p>DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,</p> <p>Etik Kurulumuzun 23 Temmuz 2009 tarih ve 75/17/2009 no.lu toplantısında; 126/2009 Protokol numaralı Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı Öğretim Üyelerinden Prof.Dr.Hatice DURAK'ın proje yöneticisi ve Dr.Sadet AYHAN'ın sorumlusu olduğu, "Endometrium kanserli olgularda preoperatif evrelemede dual faz FDG PET-BT de değişik yöntemlerle hesaplanan SUV değerlerinin tümör volümü, serum Ca-125 düzeyi ve hastalığın prognozu ile kolerasyonu" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.</p> <p>Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p>Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.</p> <p> Prof. Dr.A.Arzu SAYINER Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul Başkanı</p>
<p>Etik Kurul Sekreteri Hatice İÇCİ</p>	

Tel: 0232 412 22 54

Case Summaries

		hasta yaşı	SUV1max	SUV1mean	SUV1min	SUV2max	SUV2mean	SUV2min	ROI 1,2 cm SUVmean1	ROI 1,2 cm SUVmin1	ROI 1,2 cm SUVmean2	ROI 1,2 cm SUVmin2	Toplam SUV1	Toplam SUV2	Retansiyon indeksi	Ca-125	patolojik myometrial invazyon	radyojenik myometrial invazyon	PETinv	PATlenf	RADlenf	Erken ve geç görüntüleme göre kesin lenf nodu metastazı
evresi 1A	1	43	5,7	2,7	1,3	7,1	3,0	1,0	4,7	3,8	5,5	3,9	420,8	539,0	24,5	8,8	yok	invazyon yok	invazyon yok	N0	N0	NO
	2	67	4,1	2,9	1,8	5,2	3,4	1,6	3,4	2,7	3,9	2,9	168,2	413,0	26,8	3,8	yok	invazyon yok	invazyon yok	N0	N0	NO
	3	55	3,2	2,3	1,4	3,0	2,1	1,6	2,5	2,0	2,4	1,9	25,3	,0	-6,0	11,3	yok	invazyon yok	invazyon yok	N0	N0	NO
	4	68	16,4	5,6	1,0	20,3	7,1	1,9	11,2	4,7	12,2	5,0	1248,2	1388,0	23,7	5,5	yok	<%50 invazyon	>%50 invazyon	N0	N0	NO
	5	75	3,9	2,6	1,3	4,6	2,8	1,0	2,9	1,8	3,5	2,0	156,0	313,0	17,9	7,0	yok	<%50 invazyon	>%50 invazyon	N0	N0	NO
	6	54	6,8	4,1	2,3	7,7	3,9	2,2	4,9	3,3	5,8	3,5	650,6	1005,4	13,2	9,3	yok	invazyon yok	<%50 invazyon	N0	N0	NO
	7	58	8,6	4,3	1,8	12,8	5,4	1,8	6,8	4,7	9,4	6,8	831,4	1093,6	48,8	9,8	yok	<%50 invazyon	invazyon yok	N0	N0	NO
	8	50	4,1	2,9	2,2	5,3	3,3	1,8	3,1	2,4	4,2	2,7	82,4	326,5	29,2	6,6	yok	invazyon yok	invazyon yok	N0	N0	NO
	9	66	6,6	3,4	1,7	12,7	5,0	1,4	4,5	2,4	8,6	5,7	289,1	598,2	92,4	13,8	yok	invazyon yok	<%50 invazyon	N0	N0	NO
	Total N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
1B	1	57	8,7	4,2	1,4	9,6	4,9	2,0	6,0	4,1	6,9	4,3	539,6	547,6	10,3	11,4	<%50	invazyon yok	<%50 invazyon	N0	N0	NO
	2	50	13,3	5,2	1,8	18,1	6,0	1,5	9,9	6,6	12,6	7,0	1006,1	1240,2	36,0	16,5	<%50	<%50 invazyon	invazyon yok	N0	N0	NO
	3	57	23,5	10,1	1,5	26,3	9,0	1,3	16,8	4,0	20,0	11,5	5549,0	4079,3	12,0	34,7	<%50	>%50 invazyon	>%50 invazyon	N0	N0	NO
	4	56	10,9	4,9	2,0	14,3	5,4	1,5	7,1	3,4	9,8	3,8	1090,8	1167,5	31,1	12,6	<%50	invazyon yok	<%50 invazyon	N0	N0	NO
	5	60	8,4	4,0	1,9	11,6	3,9	1,4	5,8	3,1	6,7	3,3	.	.	38,0	5,8	<%50	<%50 invazyon	>%50 invazyon	N0	N0	NO
	6	54	23,1	6,1	1,6	26,2	6,3	.8	15,0	8,0	18,3	10,7	1506,3	1677,4	13,4	10,0	<%50	<%50 invazyon	<%50 invazyon	N0	N0	NO
	7	60	18,4	6,1	2,1	22,6	5,5	1,2	10,2	4,5	12,7	7,1	782,1	777,9	22,8	5,9	<%50	>%50 invazyon	>%50 invazyon	N0	N0	NO
	8	44	22,6	7,7	1,3	25,3	8,4	1,5	15,5	6,6	19,6	13,4	3938,5	4354,6	11,0	31,0	<%50	<%50 invazyon	>%50 invazyon	N0	N0	NO
	9	57	11,4	5,2	2,0	13,3	4,9	1,1	7,3	3,6	8,3	5,2	627,8	656,4	16,6	6,2	<%50	<%50 invazyon	>%50 invazyon	N0	N0	NO
	10	66	21,3	9,0	2,2	26,9	9,7	1,3	17,3	11,9	20,9	12,6	4825,2	5646,6	26,2	19,7	<%50	>%50 invazyon	>%50 invazyon	N0	N0	NO
Total N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10
1C	1	56	10,3	4,5	1,3	11,1	4,3	1,2	7,1	4,1	7,6	3,6	840,0	1021,4	7,7	6,4	>%50	<%50 invazyon	>%50 invazyon	N0	N0	NO
	2	62	15,6	6,5	1,6	29,2	10,5	1,5	12,0	7,3	22,6	14,8	3404,9	5819,7	87,1	15,4	>%50	<%50 invazyon	>%50 invazyon	N0	N0	NO
Total N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2B	1	75	7,9	3,2	1,4	11,0	3,7	.9	5,8	4,2	7,1	3,5	454,2	531,0	39,2	9,5	<%50	<%50 invazyon	<%50 invazyon	N0	N0	NO
	Total N	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3A	1	76	12,4	6,3	2,0	17,0	6,2	1,3	9,9	7,7	13,7	10,7	7296,7	9190,1	37,0	17,5	>%50	>%50 invazyon	>%50 invazyon	N0	N0	NO
	Total N	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3C	1	63	22,5	6,5	1,2	33,2	8,3	1,0	16,6	7,7	22,1	9,4	3500,6	4619,4	47,5	91,0	>%50	>%50 invazyon	>%50 invazyon	N1	N1	N1
	2	63	27,8	8,3	.7	31,1	9,4	1,0	23,1	19,3	22,6	16,6	6825,6	7423,1	11,8	33,0	>%50	>%50 invazyon	>%50 invazyon	N1	N0	NO
	3	45	19,8	8,3	1,5	24,5	7,0	.7	17,1	13,4	20,7	16,3	15492,8	17639,6	23,7	5,9	>%50	<%50 invazyon	>%50 invazyon	N1	N1	N1
	4	56	18,6	7,6	2,5	25,0	11,1	3,5	15,5	12,7	19,9	14,9	6386,3	7862,3	34,4	34,3	<%50	>%50 invazyon	>%50 invazyon	N1	N0	N1
	5	56	15,8	5,9	1,8	25,7	7,7	1,8	11,2	6,1	13,9	5,9	1122,2	1444,2	62,6	54,6	<%50	<%50 invazyon	<%50 invazyon	N1	N1	N1
	6	76	11,5	5,6	1,7	15,6	6,5	2,8	5,8	2,3	7,9	3,1	1317,7	1620,0	35,6	6,7	>%50	>%50 invazyon	>%50 invazyon	N1	N0	N1
Total N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
4B	1	69	16,9	6,4	1,4	25,5	10,5	1,5	13,4	8,3	18,3	12,8	.	.	50,8	197,0	>%50	>%50 invazyon	>%50 invazyon	N1	N1	N1
	Total N	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Total N	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	28	28	30	30	30	30	30	30	30	30

a. Limited to first 100 cases.