

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

ENDOMETRİUM KANSERİNİN
LOKAL EVRELEMESİNDE PREOPERATİF MRG
VE HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Ömer ÖZTEKİN

TRABZON- 2021

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

ENDOMETRİUM KANSERİNİN
LOKAL EVRELEMESİNDE PREOPERATİF MRG
VE HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Ömer ÖZTEKİN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ali AHMETOĞLU

TRABZON-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Hasan DİNÇ, Prof. Dr. Ahmet SARI, Prof. Dr. Polat KOŞUCU, Prof. Dr. Sibel KUL, Doç. Dr. Ayşegül CANSU, Doç. Dr. Şükrü OĞUZ, Dr. Öğr. Üyesi İlker EYÜBOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Selçuk AKKAYA' ya şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım boyunca ve tez çalışmamda desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Ali AHMETOĞLU' na ayrıca şükranlarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi, teknisyen, hemşire, sekreter ve diğer personel arkadaşlarıma,

Bugüne kadar yoluma çıkan her zorlukta sabır ve sevgiyle yanımda olan aileme ve eşim Mine ÖZTEKİN' e, hayatımı anlamlandıran kızım Sinem İpek' e teşekkür ederim...

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen, yanımda olan, varlıklarına şükrettiğim değerli aileme sonsuz sevgi ve teşekkürler...

Dr. Ömer ÖZTEKİN

Trabzon, 2021

ÖZET

ENDOMETRİUM KANSERİNİN LOKAL EVRELEMESİNDE PREOPERATİF MRG VE HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş-Amaç: Çalışmamızın amacı, endometrium kanseri olan hastalarda preoperatif MRG’ nin miyometrial invazyon varlığı ve derecesi, servikal yayılım varlığını değerlendirmedeki tanısal değerini ve tümör ortalama ADC değerlerinin histopatolojik alt tipleri ayırt etmedeki etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza, endometrial kanser tanısı alarak opere edilen ve operasyon öncesinde Alt Abdomen MRG tetkiki yapılan 67 hasta dahil edildi. Önce miyometrial invazyon varlığı ve derecesi ile servikal yayılım açısından sagittal, aksiyel T2 ve sagittal, aksiyel yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntüler, değerlendirilerek MRG’ nin, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk değerleri hesaplandı. Sonra ise radyolojik olarak tümör alanı olduğu düşünülen lokalizasyonlara dairesel “region of interest” (ROI) yerleştirilerek 47 hastanın ADC ölçümleri yapıldı. Hastalar histopatolojik olarak 3 gruba ayrıldı. 1.grupta 34 endometrioid karsinomlu hasta, 2.grupta 4 uterin sarkomlu hasta, 3.grupta ise 13 endometrioid alt tipi dışında kalan hastalar (diğerleri) bulunmaktaydı. Sonrasında, 1. ile 2. grup ve 1. ile 3.gruptaki hastaların ortalama ADC değerleri ile histopatolojik tipler arasındaki ilişki araştırıldı. Tümör ortalama ADC değerlerinin histopatolojik alt tipleri ayırt etmedeki etkinliği Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Miyometrial invazyon olmayan grupta MRG’ nin sensitivitesi %75, spesifitesi %98,41, PPD %75, NPD %98,41; %50’ den az (yüzeyel) miyometrial invazyon olan grupta MRG’ nin sensitivitesi %85, spesifitesi %92,59, PPD %94,44, NPD %80,65; %50’ den fazla (derin) miyometrial invazyon olan grupta MRG’ nin sensitivitesi %95,65, spesifitesi %88,64, PPD %81,48, NPD %97,50; miyometrial invazyon derinliğini belirlemede MRG’ nin doğruluk oranı %88,10 olarak bulunmuştur. Servikal yayılımı olanların MRG ile tespit edilmesinde sensitivitesi %72,73, spesifite %100, PPD %100, NPD %94,92; servikal yayılım varlığını göstermede doğruluk oranı %95,52 olarak bulunmuştur. Ek olarak, 1.grubun ortalama ADC değeri $0.76 (\pm 0.12) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; 2.grubun ortalama ADC değeri $0.74 (\pm 0.35) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; 3.grubun ortalama ADC değeri $0.78 (\pm 0.20) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulundu. Endometrioid ile sarkom grubundaki hastalar ve endometrioid ile non

endometrioid grubundaki hastaların ortalama ADC değerleri karşılaştırıldığında sırasıyla p değerleri 0.912 ve 0.620 bulunmuş olup istatiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Endometrial kanserlerin lokal evrelemesinde, miyometrial invazyon derinliğini ve servikal yayılım varlığını göstermede MRG tetkiki, yüksek doğruluk oranına sahip bir görüntüleme yöntemidir. MRG ile tümör ortalama ADC değerlerinin histopatolojik alt tipleri ayırt etmedeki etkinliği net olarak gösterilememiştir. Bu konuda daha kapsamlı ve multiparametrik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, Miyometrial invazyon, Servikal yayılım, Manyetik rezonans görüntüleme, Ortalama ADC (Apparent diffusion coefficient) değeri

ABSTRACT

COMPARISON OF PREOPERATIVE MRI AND HISTOPATHOLOGICAL RESULTS IN LOCAL STAGING OF ENDOMETRIUM CANCER

Introduction-Aim: The purpose of our study is to investigate the presence and degree of myometrial invasion, the diagnostic value of the preoperative MRI in evaluating the presence of cervical invasion, and the effectiveness of tumor mean ADC values in distinguishing histopathological subtypes in patients with endometrial cancer.

Material and Methods: Sixty-seven patients who were operated with the diagnosis of endometrial cancer and had lower abdominal MRI before the operation were included in our study. First, sagittal, axial T2 and sagittal, axial fat-suppressed T1-weighted images in terms of presence and degree of myometrial invasion and cervical spread were evaluated and MRI's sensitivity, specificity, positive prediction, negative prediction and accuracy values were calculated. Then, ADC measurements of 47 patients were performed by placing circular "region of interest" (ROI) to localizations that were thought to be tumor areas radiologically. Patients were divided into 3 groups histopathologically. There were 34 patients with endometrioid carcinoma in the first group, 4 patients with uterine sarcoma in the second group, and 13 patients other than endometrioid subtypes (others) in the third group. Afterwards, the relationship between the mean ADC values of the patients in groups 1 to 2 and groups 1 to 3 and histopathological types was investigated. The efficiency of tumor mean ADC values in distinguishing histopathological subtypes was statistically evaluated using the Kolmogorov Smirnov test.

Results: In the non-myometrial invasion group, the sensitivity of MRI was 75%, specificity 98,41%, PPD 75%, NPD 98,41%; In the group with less than 50%(superficial) myometrial invasion, the sensitivity of MRI was 85%, specificity 92,59%, PPD 94,44%, NPD 80,65%; In the group with more than 50%(deep) myometrial invasion, the sensitivity of MRI was 95,65%, specificity 88,64%, PPD 81,48%, NPD 97,50%; The accuracy rate of MRI in determining the depth of myometrial invasion was found to be 88%. In detecting those with cervical invasion by MRI, the sensitivity was 72,73%, specificity 100%, PPD 100%, NPD 94,92%; The accuracy rate in demonstrating the presence of cervical invasion was found to be 95%. In addition, the average ADC value of the 1st group was $0.76 (\pm 0.12) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; The average ADC value of group 2 was $0.74 (\pm 0.35) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; The average

ADC value of the 3rd group was $0.78 (\pm 0.2) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. When the mean ADC values of the patients in the endometrioid and sarcoma group and the patients in the endometrioid and non-endometrioid groups were compared, the p values were found to be 0.912 and 0.620, respectively, and it was not statistically significant.

Conclusion: MRI examination is a highly accurate imaging method in local staging of endometrial cancers, showing the depth of myometrial invasion and the presence of cervical spread. The efficiency of tumor mean ADC values in distinguishing histopathological subtypes could not be clearly demonstrated by MRI. More comprehensive and multiparametric studies are needed on this subject.

Key Words: Endometrial cancer, Myometrial invasion, Cervical invasion, Magnetic resonance imaging, Mean ADC (Apparent diffusion coefficient) value

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
RESİMLER DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Uterus Embriyolojisi	3
2.2. Uterus Anatomisi.....	3
2.3. Uterus Histolojisi.....	6
2.4. Uterus Patolojisi	7
2.4.1. Uterusun Benign Hastalıkları	7
2.4.2. Uterusun Malign Hastalıkları	11
2.5. Endometrium Kanseri	14
2.5.1. Epidemiyoloji	14
2.5.2. Risk Faktörleri.....	14
2.5.3. Koruyucu Faktörler	17
2.5.4. Biyolojik özellikleri.....	19
2.5.5. Patoloji	20
2.5.6. Evreleme.....	23
2.5.7. Prognostik Faktörler	24
2.5.8. Yayılım Yolları	29
2.5.9. Klinik Yerleşim	30
2.5.10. Tarama ve Tanı.....	30
2.5.11. Görüntüleme yöntemleri	32
2.5.12. Tedavi.....	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM	37

3.1. Hasta Grubu.....	37
3.2. Alt Abdomen MRG Protokolü	37
3.4. İstatistiksel Analiz	39
3.5.Histopatolojik İnceleme	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ.....	57
7. KAYNAKLAR.....	58



KISALTMALAR DİZİNİ

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACOG:	Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği
AD:	Anabilim dalı
ADC:	Apparent diffusion coefficient
AG:	Ağırlıklı görüntüleme
BT:	Bilgisayarlı tomografi
D&C:	Dilatasyon küretaj
DWI:	Diffusion-weighted imaging
EH:	Endometrial hiperplazi
EK:	Endometrial karsinom
EIN:	Endometrial intraepitelyal neoplazi
ESS:	Endometrial stromal sarkom
FIGO:	Uluslararası Jinekolog ve Obstetrisyenler Federasyonu
FOV:	Field of view
GOG:	The Gynecologic Oncology Group
GZ:	Geçiş zone
HASTE:	Half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo
HRT:	Hormon replasman tedavisi
IVKM:	İntravenöz kontrast madde
KS:	Karsinosarkom
LMS:	Leiomyosarkom
MIF:	Müllerian inhibe edici faktör
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
NPD:	Negatif prediktif değer

NSAİİ:	Non-Steriod Anti-İnflamatuar İlaçlar
OKS:	Oral kontraseptif tedavi
PCOS:	Polikistik over sendromu
PET:	Pozitron emisyon tomografisi
PPD:	Pozitif prediktif değer
ROI:	Region of interest
T:	Tesla
TE:	Time echo
TR:	Time repetition
TV-USG:	Transvaginal ultrasonografi
USG:	Ultrasonografi
VİBE:	Volumetric interpolated breath-hold examination
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Endometrial hiperplazi sınıflaması	9
Tablo 2. Tedavisiz endometrial hiperplazide kansere ilerleme riski	9
Tablo 3. WHO uterin sarkom sınıflaması	13
Tablo 4. Endometrial karsinom epidemiyolojisi.....	14
Tablo 5. Tip I ve Tip II endometrial karsinomların özellikleri.....	19
Tablo 6. WHO endometrial karsinom sınıflandırılması.....	20
Tablo 7. Endometrial karsinomda cerrahi evreleme	25
Tablo 8. Miyometrial invazyon ve tümör grade' inin lenf nodu metastazına kombine etkileri	26
Tablo 9. Tip I ve Tip II endometrial karsinomda bilinen moleküler farklılıklar ...	29
Tablo 10. Hastaların histopatolojik alt tipleri ve tanı oranları	40
Tablo 11. Miyometrial invazyonun tespitinde MRG sonuçlarının histopatoloji ile karşılaştırılması.....	41
Tablo 12. MRG' nin miyometrial invazyon derecesini tespit etmekteki etkinliği ..	42
Tablo 13. Servikal yayılımın tespitinde MRG sonuçlarının histopatoloji ile karşılaştırılması.....	43
Tablo 14. MRG' nin servikal yayılımı tespit etmekteki etkinliği	43
Tablo 15. Ortalama ADC değerlerinin histopatolojik alt tipleri ayırt etmedeki etkinliğini saptamada hasta grupları	44
Tablo 16. Ortalama ADC değerlerinin histopatolojik alt tipleri ayırt etmedeki etkinliği	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Ürogenital sistemin gelişimi.....	4
Şekil 2. Uterus anatomisi.....	5

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 1. Miyometrial invazyon %50'den fazla, servikal yayılım var.....	46
Resim 2. Miyometrial invazyon %50'den fazla, servikal yayılım var.....	47
Resim 3. Miyometrial invazyon %50'den fazla, servikal yayılım var.....	48
Resim 4. Miyometrial invazyon %50'den az, servikal yayılım var.....	48
Resim 5. Miyometrial invazyon %50'den az, servikal yayılım var.....	49
Resim 6. Miyometrial invazyon %50'den az, servikal yayılım yok.....	50
Resim 7. Miyometrial invazyon yok, servikal yayılım yok.....	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri, genellikle postmenapozal dönemdeki kadınlarda görülen, gelişmiş ülkelerdeki en yaygın jinekolojik malignitedir [1]. Endometrium kanserinin, endometrioid tip (%80-90) ve non endometrioid tip (%10-20) (papiller, seröz ve şeffaf hücreli karsinom) olarak iki alt histopatolojik tipi olup nonendometrioid tip tümörlerin invazyon eğilimleri yüksek olduğundan daha kötü prognoza sahiptir [2,3].

Endometrium kanserinin prognozu, evre, miyometrial invazyon derinliği, servikal invazyon, lenfovasküler invazyon, histolojik grade ve diğer birçok faktöre bağlıdır [4].

Endometrium kanserinin, geleneksel ve güvenilir evrelemesi, ilk olarak 1988’ de kullanılan ve 2009’ da revize edilen Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) cerrahi evreleme sistemine dayanmaktadır. FIGO 2009 yılı kılavuzuna göre, miyometrial invazyon iki kategoriye ayrılmıştır: IA, invazyon yok veya %50’ den az miyometrial invazyon; IB, miyometriumun %50’ sine eşit veya daha fazla invazyon olmaktadır. Dolayısıyla, miyometrial invazyon derinliği muhtemelen en önemli morfolojik prognostik faktördür. FIGO 2009 yılı kılavuzunda, servikal invazyon evre II olarak sınıflandırılmıştır: tümör servikal stromayı işgal eder, ancak uterusun ötesine geçmez [5]. Endometriumla sınırlı endometrial kanseri olan kadınların 5 yıllık hayatta kalma oranı yüksektir (%83) [6]. Bununla birlikte, serviks invazyonu olan endometrial kanserin, uterus korpusu ile sınırlı endometrial kanser ile karşılaştırıldığında, 5 yıllık sağkalımda azalma izlenmektedir [7].

Lenf nodu metastazı insidansı, miyometrial invazyon derinliği ile ilgili olup yüzeyel miyometrial invazyonda %3 iken derin miyometrial invazyonda %40 veya daha fazlasına çıkmaktadır [8-10]. Endometrial kanser 5 yıllık genel sağkalım oranının, kanser evresinin azalmasıyla dramatik bir şekilde %20’ den %90’ a yükseldiği gösterilmiştir [11,12].

Miyometrial invazyon ve servikal invazyon, endometrial kanserin tedavisi ve prognozu ile ilgili en önemli faktörlerdir. Transvajinal sonografi, endometrial kalınlığın değerlendirilmesi için birinci basamak tanı aracı olarak önerilmesine ve histeroskopi eşliğinde biyopsi her tür uterus lezyonunu açıklamada çok duyarlı olmasına rağmen MRG, endometrial kanserin ameliyat öncesi değerlendirmesinde en doğru görüntüleme tekniği olarak kabul edilir [13-15].

MRG' nin, noninvaziv olması, radyasyon içermemesi, multiplanar görüntüleme yapabilmesi, yüksek yumuşak doku kontrast rezolüsyonu, multiple görüntüleme parametresi içermesi nedeniyle miyometrial ve servikal invazyonun saptanmasında TVUS ve BT' den daha etkili olduğu gösterilmiştir [16-25]. Günümüzde, kadın pelvik malignitelerinin tanısında, evrenlenmesinde, tedavi yönetiminde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve tedavi sonrası hastanın takibinde MRG giderek yaygınlaşan ve kabul gören bir yöntemdir [26].

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), in vivo dokularda su molekülü difüzyonunu tespit eden, malign tümörlerin tespit oranını artıran ve endometrial kanserde malign lezyonların benign lezyonlardan ayırt edilmesini sağlayan bir tekniktir. Literatürde, endometrial kanserde ($0.86-0.98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) apparent diffusion coefficient (ADC) değerlerinin, normal endometrium dokusu ($1.53-1.65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) ve benign endometrial lezyonlardan (ör. Hiperplazi ve polipler, $1.27-1.63 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) önemli ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir [13,15,27,28,29].

Birçok endometrial kanser, farklı diferansiyasyon türleri sergiler ve çeşitli metaplaziler gözlenir. Literatüre göre, endometrial kanserin histolojik alt tipleri arasında endometrioid adenokarsinom (skuamöz diferansiyasyonlu varyantlar dahil), müsinöz karsinom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, mikst karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve undiferansiye karsinom bulunur [30]. Bu alt tipler arasında endometrioid adenokarsinom en yaygın olanıdır (yaklaşık %80) [31]. Farklı histolojik alt tipler, çeşitli organizasyonel yapılar sunar ve ADC değerlerinde farklılıklar meydana gelebilir [32].

Çalışmamızın amacı, endometrium kanseri olan hastalarda preoperatif MRG' nin miyometrial invazyon varlığı ve derecesi, servikal yayılım varlığını değerlendirmedeki tanısal değerini ve tümör ortalama ADC değerlerinin histopatolojik alt tipleri ayırt etmedeki etkinliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus Embriyolojisi

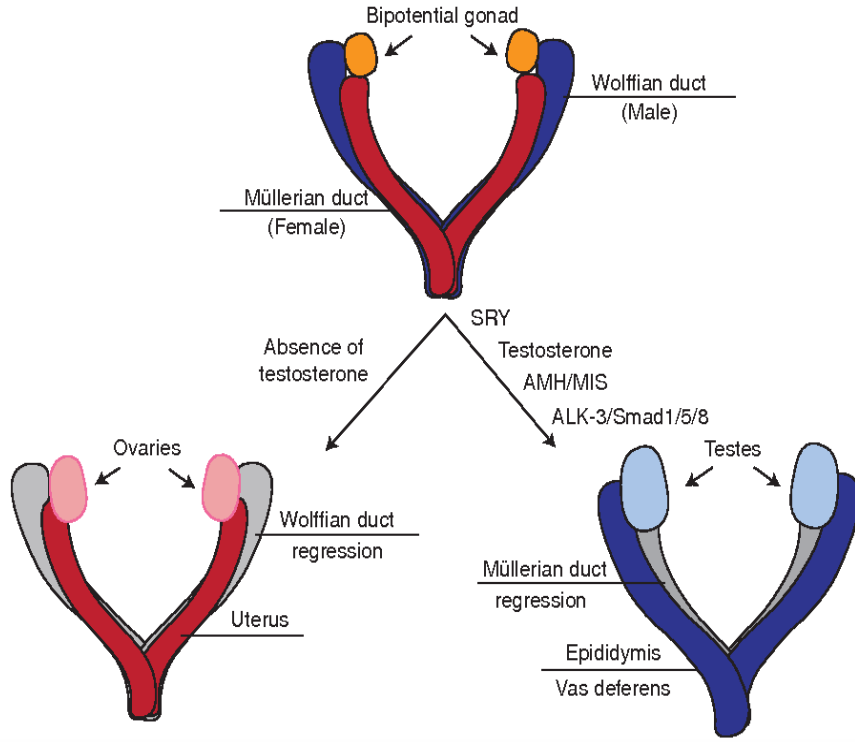
Döllenme esnasında sex kromozomlarına göre embriyonun cinsiyeti belirlenir. Buna genetik olarak cinsiyetin belirlenmesi denir. Gebeliğin 5.haftasında gonad gelişimi başlar. Yoğunlaşan mezoderm, mezonefrozun kalınlaşmasına ve kabarıntı halinde bir yapı alması ile gonad taslakları meydana gelir. Primordial germ hücreleri gonad göçü ile genital kabarıntıyı işgal ederler [33,34].

7.haftaya kadar farklılaşmamış gonad bipotent yapıdadır. Y kromozumu varlığında SRY geni ve testis belirleyici faktör (TDF) etkisiyle erkek yönünde dönüşüm ve testis gelişimi başlar. Testis gelişimi ile sertoli hücrelerinden salınan MIF (müllerian inhibe edici hormon) ile dişi embriyo yönünde gelişimi sağlayan müllerian (paramezonefrik) kanallar regrese olup wolffian kanallar gelişir. Bu gelişimde MIF dışında, Testesteron ve Testesteron ürünü olan Dihidrotestesteron da etkili olmaktadır [35].

Testis yokluğunda MIF üretilmeyeceği için wolffian kanallar dejenere olup müllerian (paramezonefrik) kanallar gelişir. Müllerian kanalların kısmi füzyonu neticesinde vajen 1/3 üst kesimi, uterus ve tuba uterinalar oluşur [33,34]. Vajenin alt kısmını ise ürogenital sinüs oluşturur. Farklılaşmamış dış genital organların dişi yönünde gelişimi ise androjenlerin yokluğunda, östrojenlerin uyarısıyla olmaktadır [35,36].

2.2. Uterus Anatomisi

Pelvisde, rektum ile mesane arasında büyük oranda kas yapı içeren armut şeklinde bir yapısı olan uterus, alt kesimde vajina, üst kesimde her iki kornual tarafta tuba uterinalar ile bağlantılıdır. Hormonal duruma, doğum yapıp yapmamaya, yaşa göre uterus boyutu ve ağırlığı farklılık göstermekle birlikte yaklaşık 50 gram ağırlığında ve uzunluğu 8cm, genişliği 5cm, kalınlığı ise 2,5 cm olarak tarif edilebilir [37,38,39].

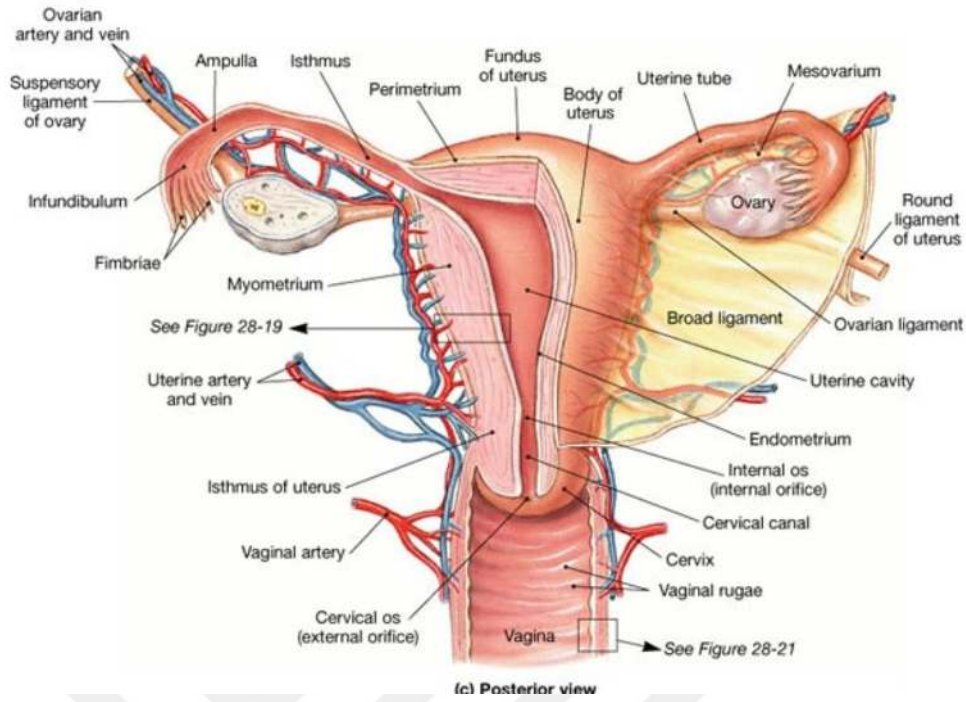


Şekil 1. Ürogenital sistemin gelişimi

Uterusun pozisyonu çeşitli olmakla birlikte genellikle antevert ve antefleksidir. Ancak internal osun uterusu göre veya serviksın vajene göre olan eksenindeki değişiklikler bu pozisyonu etkilemektedir [40].

Anatomik olarak, korpus ve serviks adı verilen iki bölüme sahip olan uterusda bu bölümlerin boyutu doğurganlık döneminde korpus lehine değişmektedir. Ancak menapoz sonrası ve ergenlik döneminde yaklaşık benzer boyutlardadır.

- Korpus uteri: Üst bölümü fundus, alt bölümü ise istmus olarak adlandırılır. Tuba uterinalar pars uterina kısımları ile fundus bölümüne açılır [41].
- Serviks uteri: Vagina ile korpus uteri arasında kalan uterusun alt bölümüne verilen isimdir.



Şekil 2. Uterus anatomisi

Serviks, internal os aracılığıyla uterin kaviteye bağlanır. İnternal osu çevreleyen serviks bölümüne portio supravaginalis denir. Vajina ile bağlantıyı sağlayan eksternal osu ise çevreleyen serviks bölümü portio vaginalisdir [33,42].

Kavum uteri, uterusun içindeki boşluğa verilen isim olup peritona tuba uterinalar ile vajinaya ise servikal kanal aracılığıyla bağlanır. Uterus, anteriorda uterovesikal çıkmazla, posteriorda ise rektouterin (Douglas) çıkmazla, lateralde ise üreterler, komşu arter – venler ve ligamentum latum ile komşuluk gösterir [43].

Uterusu sabitleyen beş tane ligaman vardır [44].

- Ligamentum latum uteri (broad ligament): Peritondan oluşan bu bağ uterusu çepeçevre sararak pelvisin yan duvarlarına sabitler.
- Ligamentum rotundum (ligamentum teres uteri): Uterusun köşelerinden orjin alarak external iliak arteri çaprazlayıp inguinal kanal içerisinden mons pubis ve labium majusun yapısına karışır. Antefleksiyon açısının korunmasını sağlar.

- Ligamentum cardinale (Mackenrodt bağı): İçerisinden üreter ve uterin arterin geçtiği pelvik fasyadan meydana gelen bu bağ serviks ve vagina üst kısmını pelvisin yan duvarlarına bağlamaktadır.
- Ligamentum sacrouterina: İstmus uteriden başlayarak posteriorda rektumu çevreler ve sakrumda sonlanır. Parasempatik-sempatik lifleri içeren sakral ve inferior hipogastrik plexus burada bulunur.
- Endopelvik fasya: uterusu inferiorlardan desteklemektedir.

Uterus, internal iliak arterlerin anterior dallarından köken alan uterin arterler aracılığıyla beslenir. Uterin arterler miyometrium içerisine doğru arkuat arterler denilen ağ oluşturur. Arkuat arterlerden sırasıyla radial ve spiral arterler oluşur. Fundus kesiminde uterin arter dalları overyan arter dallarıyla anastomoz oluşturur. Uterusun venöz dönüşü, internal iliak vene olur. Lenfatikler ise fundus kesiminde paraortik bölgeye korpus ve serviksde ise iliak lenfatiklere dökülür. Nadiren yüzeysel inguinal lenfatiklere de dökülebilir. Sempatik uyarı T12 ve L1' den, parasempatik uyarı da S2, S3 ve S4' den olur [45].

2.3. Uterus Histolojisi

Uterus histolojik olarak seroza, miyometrium ve endometrium olarak üç tabakadan oluşur;

- Seroza: Periton yapısında olan en dış tabakadır.
- Miyometrium: En kalın tabaka olup yoğun kas yapısından oluşur. 1/3 iç kesimine subendometrial alan denir. Dış kesiminde ise vasküler yapılar yoğun olup gevşek kas yapısı bulunmaktadır.
- Endometrium: Uterin kaviteyi örten tabakadır. Miyometriuma yakın dış kısmına stratum bazale denilmekte olup hormonlara duyarlı, menstrüasyonda dökülen iç kısmına ise stratum fonksiyonale denir [46].

Serviks uteri, düz kas ve yoğun fibröz dokudan oluşur. Endoservikal kanalı döşeyen tek katlı kolumnar epitel eksternal ostiumun porsio vaginalis kesimine geldiğinde çok katlı squamöz epitele dönüşür ve buraya transizyonel zon (skuamokolumnar bileşke) denir [42].

2.4. Uterus Patolojisi

2.4.1. Uterusun Benign Hastalıkları

- Endometrial Polip:

Çoğunlukla benign ve asemptomatik olan, insidental olarak saptanan, endometrial polipler, bir pedikül ile endometriuma bağlıdır. Çeşitli boyutlarda ve sayıda olabilirler. En sık anormal uterin kanama ile semptom verirler. Malignite riski postmenapozal dönemde artmaktadır. Tanısı genellikle radyolojik görüntülemelerle konulur. Histeroskopi esnasında tanı koyulup küretaj gibi tedavi yöntemleri de uygulanabilir. Fertilite koruyucu cerrahi gereksinimi olmayan grupta nadiren histerektomi yapılabilir [47,48,49,50].

- Adenomyozis:

Endometriozis interna olarak adlandırılan adenomyozis, miyometrial doku içerisine endometriumun malign olmayan invazyonudur. Genellikle doğurganlık dönemindeki multipar kadınlarda görülür ve görülme sıklığı %5-70 arasında geniş bir aralıktadır. Kesin tanısı histerektomi sonrası patolojik analiz ile konur. Adenomyozis, uterus posterior duvarını daha sık etkileyerek uterus boyutunu büyütür. Endometriozis aksine adenomyozis menstrual dönemdeki hormonal değişimden etkilenmez. Hastalar genellikle asemptomatik olup dismenore ve menometroraji en sık görülen semptomlardır. Etyolojisinde multiparite, geçirilmiş uterin operasyonlar ve artmış östrojen maruziyeti sayılabilir [51]. Kesin tanısı histopatolojik olarak konulsada tanıda MRG ve USG faydalıdır. Radyolojik tanısında geçiş zonunda heterojenite, kistik değişiklikler ve 12 mm üzerindeki kalınlaşma izlenebilir. Tedavisinde, tıbbi olarak rahatlamayan ciddi semptomları olan ve doğurganlığın artık istenmediği kadınlarda histerektomi yapılabilir [52,53].

- Leiomyomlar:

Doğurganlık dönemindeki kadınların yaklaşık %25' inde görülen miyometriumdan köken alan uterusun en sık benign solid tümörüdür [54]. Hormona duyarlı olmaları etyolojilerinde östrojeni önemli kılar. Gebelikte boyutunda büyüme izlenir. Sıklıkla insidental olarak saptanırlar ve bazen yanlış tanı konularak kafa karışılığına neden olurlar. Klinik olarak en sık anormal uterin kanama ve pelvik kitle hissi ile pelvik ağrı görülür. Myomlar en sık intramural yerleşimlidir. Submüköz ve intakaviter formu en az görülür ancak endometrium yapısında bozulmalara yol açarak anormal uterin kanamaya daha sık sebep olurlar. Ayrıca bu formlar endometrial patolojilerle benzer radyolojik görünümlere ve kliniğe neden olabilirler. Pediküllü subseröz myomlar torsiyone olarak akut pelvik ağrı kliniği oluşturabilir [55,56,57]. Tedavilerinde miyomektomi, hormonoterapi, uterin arter embolizasyonu ve histerektomi yapılabilir [50].

- Endometrial Hiperplaziler:

Progesteronla karşılanmamış östrojenik uyarının neden olduğu veya östrojene duyarlı endometriumda oluşan endometrial gland ve stromadaki değişiklikler olarak tanımlanır ve gland/stroma oranı artmıştır. Sitolojik olarak atipi eşlik edebilir [58,59].

Endometrial hiperplaziler, klinik olarak en sık anormal uterin kanama ile başvururlar. Etiyolojide obezite, anovülasyon, tamoksifen, progesteron içermeyen hormon replasman tedavileri, sex hormon üreten over tümörleri rol almaktadır. 30 yaş altında nadiren görülmekle birlikte ortalama tanı yaşı 50-54 arasındadır. Atipili endometrial hiperplazi varlığında ortalama tanı yaşı 60 yaş civarındadır. Histerektomi materyellerinde yaklaşık %5 oranında, anormal uterin kanama ile başvuranların %1,5- 15' inde endometrial hiperplaziye rastlanmaktadır [60,61,62].

Endometrial hiperplazi tanısında radyolojik görüntülemeler kullanılıyor olsa bile kesin tanısı biyopsi sonrası yapılan patolojik inceleme ile konur. Ayrıca histerektomi yapılmayan olgularda neoplastik olan veya neoplastik olmayan proliferasyonu ayırt etmek mümkün olmayabilir [63].

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, endometrial hiperplazi için 1994 ve 2015 yıllarında olmak üzere iki ayrı sınıflama yapılmıştır. İlk sınıflamada endometrial hiperplazisi

sınıflandırması 4 kategoride, ikinci yapılan revizyonda ise 2 kategoride değerlendirilmiştir [64,65]. Endometrial intraepitelyal neoplazi (EİN) sistemi ve WHO 2015 endometrial hiperplazi sistemi tanıda en çok tercih edilenlerdir [66].

Tablo 1. Endometrial hiperplazi sınıflaması

1994 WHO SINIFLAMASI	2015 WHO SINIFLAMASI	EİN SİSTEMİ
Basit Atipisiz Hiperplazi	Atipisiz Hiperplazi (non-neoplastik)	Endometrial hiperplazi (EH)
Kompleks Atipisiz Hiperplazi		
Basit Atipili Hiperplazi	Atipili hiperplazi (endometrial intraepitelyal neoplazm)	Endometrial intraepitelial neoplazi (EİN)
Kompleks Atipili Hiperplazi		

Atipi, en önemli prognostik faktör olup en az 1 yıl tedavisiz yapılan incelemede karsinomaya progresyon aşağıda oluşturulan tablodaki gibidir [67].

Tablo 2. Tedavisiz endometrial hiperplazide kansere ilerleme riski

Basit EH	1%
Kompleks EH	3%
Basit atipili EH	8%
Kompleks atipili EH	29%

2015 WHO sınıflaması bir önceki sınıflamaya göre daha sade olup atipisiz hiperplazinin non-neoplastik bir süreç; atipili hiperplazinin ise karsinom ile ilişkili bir süreç olduğunu vurgulamaktadır [68].

Endometrial intraepitelyal neoplazi (EİN) sınıflaması:

1994 WHO sınıflaması yaygın kullanılmasına rağmen ilerleyen dönemde çeşitli tutarsızlıklarının olduğu ortaya çıktı. En önemli dezavantajı aynı patoloğlar tarafından incelenen endometrial biyopsi materyalleri tekrar değerlendirildiğinde atipili endometrial hiperplazi tanısında uyumun çok düşük olduğu görüldü [69].

WHO 1994 sınıflamasında görülen tutarsızlıklar nedeniyle 2000 yılında jinekoloji alanında deneyimli patoloğlar tarafından yeni bir sınıflama olarak endometrial intraepitelyal neoplazi (EİN) sistemi önerildi [70]. Ancak deneyim gerektirmesi ve yüksek maliyeti nedeniyle yeterli kabul görmedi. Bu önerilen sistemde, komputeze morfo-metrik analiz ve moleküler genetik sistemi kullanılmaktaydı. Komputeze analizde D skorlaması kullanılmakta olup moleküler genetik sistemdeki klonalite ile iyi uyumludur. D-skoru ≥ 1 ise benign EH (düşük Ca riski); skor < 1 ise EİN (yüksek Ca riski) olarak sınıflandırılır [71,73].

EİN sınıflandırmasıyla, WHO sistemindeki kategoriler arasında tutarlılıklar bulunsada direkt karşılığı yoktur. EİN sınıflamasında birinci grup olan endometrial hiperplazinin karsinoma progresyon riski %0,6 olup bu grupta tüm basit hiperplaziler ve bazı kompleks atipisiz hiperplaziler bulunur. İkinci grup endometrial intraepitelyal neoplazide karsinoma progresyon riski %19 olup bu grubun çoğu kompleks atipisiz hiperplazi ve tüm atipili hiperplazilerdir [71,73].

EİN sınıflamasında kullanılan D-skoru ile WHO 1994 sınıflamasının karşılaştırıldığı bir çalışmada D-skorunun karsinoma progresyonu saptama açısından, WHO 1994 sınıflama sistemine göre risk altındakileri daha doğru bir şekilde ortaya çıkardığı görülmüştür [74].

Endometrial hiperplazilerde tedavi pek çok parametereye bağlıdır. Bunlar atipi durumu, hasta yaşı, fertilite isteği, menapozal durum, komorbid hastalıklar ve önceki tedavi yanıtı olarak özetlenebilir. Tedavi protokolleri hormonoterapi, cerrahi ve diğer olmak üzere 3 şekilde incelenebilir. Hormoterapide başrolde progesteron bulunmakta olup cerrahi tedavini temeli histerektomidir. Diğer tedavi seçenekleri medikal olup danazol ve metformin kullanılmaktadır [75].

2.4.2. Uterusun Malign Hastalıkları

Uterin Sarkomlar:

Embriyonik mezodermden orjin alırlar. Genellikle endometrial stroma ve miyometrial düz kas içeren homolog tip sarkomlar ya da nadiren uterus dışı herhangi bir bağ doku elemanı (kemik, çizgili kas vs.) içeren heterolog sarkomlardan oluşur [76].

Endometrial kanserle karşılaştırıldığında daha agresif davranış ve kötü prognozla ilişkili olan uterin sarkomlar, tüm uterin malignitelerin yaklaşık %3-9' unu oluşturur. Ortalama tanı yaşı endometrial kanserle benzer olup yaklaşık 60 yaş civarındır [77,78]. Hastaların büyük çoğunluğu postmenapozal dönemde vajinal kanama şikâyeti ile gelir [77]. Etiyolojisinde ırk, tamoksifen kullanımı, pelvik radyoterapi ve bunun dışında endometrial kanserin ortak risk faktörleri yer alır [79,80,81,82,83].

Klasik bir sınıflama sistemi olmayıp 3 farklı sınıflama yapılmıştır. İlki, Ober tarafından 1959 yılında yapılmıştır. Sonrasında WHO sınıflaması ve daha yeni bir sınıflama olan GOG (The Gynecologic Oncology Group) sınıflaması kabul görmüştür. GOG sınıflamasında karsinosarkomlar bulunmamaktadır [84,85,86]. Biz çalışmamızda WHO sınıflamasından bahsediceğiz.

Uterin sarkomlar WHO sınıflamasına göre, başlıca 4 tipte incelenebilir [70].

- Karsinosarkom (KS) / malign mikst mülleryan tümör
- Leiomyosarkom (LMS)
- Endometrial stromal sarkom (ESS)
- Adenosarkom (AS)

Karsinosarkom: Eskiden malign mikst mülleryan tümör olarak bilinen bu tümör uterus sarkomlarının en sık görülen alt tipidir. Diğer uterin sarkomlarla kıyaslandığında endometrial kanserle epidemiyolojik ve etyolojik açıdan benzer özellikler gösterebilir daha agresif bir prognoza sahiptir [87,88,89,90].

Leiomyosarkomlar (LMS): İkinci en sık görülen uterin sarkom tipidir. Çoğunlukla de novo ortaya çıkmakla birlikte %5' ten az bir oranda altta yatan leiomyomun malign dönüşümünden kaynaklandığı düşünülmektedir [91]. Atipi, tümör nekrozu ve mitoz

özellikleri gibi histolojik farklılıklarla hem leiomyomlardan hem de diğer düz kas içeren uterin sarkomlardan ayrılırlar [92]. Benign leiomyomlardan bağımsız tümörler olup aynı hastada birlikte bulunabilirler. Leiomyomalar ile kıyaslandığında daha büyük boyuta sahip olup daha hızlı büyüme gösterebilirler bu özellikler birbirlerinden ayırmak için yeterli güvenilirliğe sahip değildir [93,94]. Dejenere leiomyomalar ile benzer MRG özellikleri gösterebilir ancak erken kontrastlanma LMS düşündürür [93,95].

Adenosarkom: Mikst tipte yer alan tümörlerden olup nadiren görülürler. Ekstrauterin pelvik organlardan da orjin olabilmekle beraber en sık uterus yerleşimlidir. Diğer uterin sarkomlara göre daha iyi prognozludur [96,97,98].

Endometrial stromal sarkomlar (ESS): Diğer alt tiplerden ayırt edici belirgin özelliği bulunmamaktadır.

Klinik muayenede uterus boyutu normal olabilsede sıklıkla boyutu belirgin artmıştır. Preoperatif dönemde yapılan görüntüleme yöntemleri esasen metastatik hastalığı tanımak için kullanılır. Radyolojik görüntülemelerle uterin sarkomlara kesin tanı koymak mümkün değildir [99,100]. Tanısında kitlenin farklı bölgelerinden yapılan iğne biyopsi değerli olmakla birlikte peritona malign hücre ekimine neden olması bu işlemi kısıtlamaktadır [76,101]. Negatif gelen biyopsi sarkom tanısını ekarte ettirmez. Kesin tanı postoperatif patolojik incelemedir. PET-BT tedavi sonrasında nüks hastalığın tanısında kullanılabilir [102].

Tedavi genellikle total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi olmakla birlikte yüksek riskli hastalarda adjuvan kemoterapi ve radyoterapi kullanımı araştırılmaktadır [103].

Tablo 3. WHO uterin sarkom sınıflaması

I. Non-Epitelyal Tümörler
A. Endometrial Stromal Tümörler
1. Stromal Nodül
2. Stromal Sarkom
a) Düşük Dereceli (Endolenfatik Stromal Miyozis)
b) Yüksek Dereceli
B. Düz Kas Tümörleri
1. Leiomyom Varyantları
a) Sellüler
b) Epiteloid
c) Bizaar (Simplastik, Pleomorfik)
d) Lipoleiomyom
2. Şüpheli Malign Potansiyelli Düz Kas Tümörleri
3. Leiomyosarkom
a) Epiteloid
b) Miksoid
4. Diğer Düz Kas Tümörleri
a) İntravenöz Leiomyomatozis
b) Diffuz Leiomyomatozis
c) Dissemine Peritoneal Leiomyomatozis
d) Benign Metastaz Yapan Leiomyom
C. Mikst Endometrial Stromal ve Düz Kas Tümörleri
D. Adenomatoid Tümörler
E. Diğer Yumuşak Doku Tümörleri
II. Mikst Epitelyal / Non-Epitelyal Tümörler
A. Benign
1. Adenofibrom
2. Adenomyom
B. Malign
1. Mikst Malign Müllerian Tümör (Mikst Malign Mezodermal Tümör, Karsinosarkom)
a) Homolog
b) Heterolog
2. Adenosarkom
a) Homolog
b) Heterolog

2.5. Endometrium Kanseri

2.5.1. Epidemiyoloji

Jinekolojik kanserler arasında gelişmiş ülkelerde en sık görülen kanserdir. Gelişmekte olan ülkelerde ilk sırada yer alan serviks kanserinden sonra gelmektedir [104]. Yılda yaklaşık 170 bin yeni tanı konulup 35 bin kadının hayatı bu hastalık nedeniyle sonlanmaktadır. Endometrium kanseri, jinekolojik kanserler arasında ülkemizde de en sık görülenidir. Türkiye’ de yılda yaklaşık 4 bin yeni tanı konulup bine yakın kadın ise bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Kadınların hayat boyu bu hastalığa yakalanma oranı %2 civarı olup ortalama tanı konulma yaşı 61’ dir [105]. ABD’ de 2005-2009 yılları arasında endometrium kanserinin yaşa göre dağılımı aşağıda oluşturulan tablodaki gibidir [106].

Tablo 4. Endometrial karsinom epidemiyolojisi

Yaş	Risk
<20 yaşında	%0
20- 34 yaş	%1,6
35- 44 yaş	%5,4
45- 54 yaş	%17,2
55- 64 yaş	%34,5
65- 74 yaş	%25,0
75- 84 yaş	%11,9
>85 yaş	%4,3

2.5.2. Risk Faktörleri

- Nulliparite:

Gebelikte oluşan yüksek progesteron seviyesinin endometrial kansere karşı koruyuculuk sağladığı düşünülmekte ve bu koruyuculuk nullipar kadınlarda

oluşmamaktadır. Nulliparlarda, anovülasyon nedeniyle yüksek östrojen maruziyeti vardır. Bu nedenle endometrial kanser nulliparlarda daha sık görülür. Endometrial kanserli kadınların yaklaşık %25' i nullipardır. Parite arttıkça kanser riski azalmaktadır [107].

- Erken Menarş- Geç Menopoz:

Hayat boyu maruz kalınan yüksek östrojen seviyeleri ve anovulatuvar siklusların fazlalığı nedeniyle hem erken menarş hem de geç menopoz olan kadınlarda endometrial kanser riski artmıştır [108].

- Obezite:

Endometrial kanser için majör risk faktörüdür. Yağ dokusu östrojen oluşumu için bir kaynak olabilir. Wynder öncülüğünde yapılan çalışmada fazla kilo miktarı arttıkça endometrial kanser riski de artış göstermektedir. Ayrıca obezite, östrojenin bağlanmasını azaltarak serbest östrojen düzeyini arttırması nedeniyle de kanser için risk oluşturmaktadır. Obezite, endometrial kanser riskini artırması dışında diyabet ve hipertansiyon gibi komorbid hastalıklara da neden olarak tedavi planını zorlaştırmaktadır [43,109,110].

- Karşılanmamış Östrojen Maruziyeti:

Hormon replasman tedavisi ile endometrial kanser riski arasındaki ilişki ilk kez 1960 yıllarında yapılan çalışmalarda bildirilmiş olup bu çalışmadan sonraki dönemlerde yapılan diğer çalışmalarda bu ilişki daha net ortaya konmuştur [111]. Şu ana kadar yapılan çalışmaları inceleyen kapsamlı bir araştırmada karşılanmamış östrojen tedavisi alanlar ile hiç replasman tedavisi almamış olanlar kıyaslandığında endometrial kanser riskinin 1 ila 15 kat oranında arttığı gözlenmiştir [112,113]. Grady öncülüğünde yapılan kapsamlı çalışmada 1970-94 yılları arasındaki 30 çalışmanın verileri incelenmiş ve replasman tedavi süresi 5 yıla kadar olanlarda kanser riski 2,3 kat, tedavi süresi 10 yılın üzerinde olanlarda kanser riskinin 10 kat arttığını ayrıca replasman tedavisi bırakılsa dahi bu riskin devam ettiğini göstermişlerdir [114]. Replasman tedavisi sonrasında ortaya çıkan endometrial kanser erken

evrede tespit edilmesi ve genelde düşük gradeli olması sebebiyle replasman tedavisi zemininde gelişmeyenlere göre daha iyi prognoz ile ilişkilidir [115].

- Polikistik Over Sendromu (PCOS):

PCOS' da risk artışının sebebi kronik anovülasyon ve obezite ile olan ilişkisinden kaynaklanmaktadır. Kronik anovulatuvar siklusa sahip olanlarda kanser risk artışı 3,1 bulunmuştur [116,117]. PCOS ile endometrium kanseri arasındaki ilişki ilk kez sendrom tanımlandıktan 14 yıl sonra yapılan çalışmada bahsedilmiş olup ilerleyen dönemde yeni çalışmalarla bu ilişki kuvvetlenmiştir [118]. PCOS ile endometrium kanseri arasındaki birliktelik premenapozal dönemdekilerde %30 oranında bulunmuştur [119].

- Hormon Salgılayan Tümörler

Granüloza ve teka hücreli primer over tümörleri ile nadiren metastatik tümörler overden östrojen salınmasına neden olarak endometrial kanser için risk artışına neden olabilir [120].

- Heredite ve Aile Öyküsü:

Endometrium kanseri riskini artıran herhangi bir gen bulunamamış olsada birinci derece yakınında görülmesi durumunda risk artışından bahsedilir [121,122]. Yapılan meta-analiz çalışmasında bu risk rölatif olarak 1,82 olarak bulunmuştur [123]. Popülasyonda 70 yaş üzerinde endometrial kanser riski %2' nin altındayken, birinci derece yakınında kanser öyküsü varsa bu risk %3,1' e çıkmaktadır.

DNA mismatch tamir genlerinde mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal dominant olarak kalıtılan Lynch sendromunda, endometrial karsinom gelişme riski yüksek olup daha erken yaş grubunda ortaya çıkabilmektedir. Bu kadınlarda kolon ve over kanseri gibi diğer malignitelere de yatkınlık olup hayat boyu endometrial kansere yakalanma riski %27-71 arasında bulunmuştur [124].

PTEN mutasyonunun izlendiği otozomal dominant olarak kalıtılan Cowden sendromlu kadınlarda da endometrial kanserin hayat boyu görülme riski %13-19 arasında bulunmuştur [125].

- Diyabet:

Yaş, kilo ve sosyoekonomik durum gibi çeşitli düzeltmelerin ardından Kaplan ve Cole öncülüğünde yapılan çalışmada diyabeti olanlarda endometrial kanser için rölatif riskin 2,8 olduğu bildirilmiştir [126]. Tip 1 diyabete oranla tip 2 diyabetli hastalarda risk daha fazladır. İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve insülin benzeri büyüme faktör (IGF) yüksekliği endometrial hiperplazi ve endometrial kanser riskini artırmaktadır [127].

2.5.3. Koruyucu Faktörler

- Oral Kontraseptif Kullanımı:

Yapılan çalışmalarda progesteron ile kombine edilmiş oral kontraseptif kullanımının endometrial kanser riskini yaklaşık %50 azalttığı bildirilmiştir. Progesteron dozu ve kullanım süresinin artması koruyucu etki süresini uzatmaktadır. Koruyucu etki, kullanımın sonlanmasından sonra bile uzun yıllar devam edebilir [128].

- Sigara:

Sigara kullanım öyküsü olan özellikle postmenapozal dönemdeki kadınlarda endometrial kanser riski azalmıştır. Premenopozal kadınlarda ise bu koruyucu etki görülmemektedir. Etki mekanizması nikotinin östrojen metabolizmasına etki ederek yıkımını artırıp serbest östrojeni azaltması ile ilgilidir [129,130].

- Egzersiz:

Fiziksel aktivitedeki artış, obeziteyi ve östrojen üretimini azaltarak koruyucu etki sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda yeterli fiziksel aktivite endometrial kanser görülme riskini %40' a yakın azaltmaktadır [131].

- Diyet:

Çay ve kahve tüketimi antioksidan mekanizmaları harekete geçirerek koruyucu etki sağlamaktadır [132,133].

- Aspirin Kullanımı:

Özellikle obez kadınlarda aspirin kullanımının, endometrial kanser riskini azalttığı bildirilmiştir. Bu koruyucu etkinin mekanizması aspirinin kronik inflamasyonu azaltması ile ilgilidir. Çünkü kronik inflamasyon zemininde ortaya çıkan sitokin cevabı immün sistemi baskılayarak karsinogeneze katkı sağlamaktadır. Aspirin dışındaki diğer NSAİİ' ların böyle bir koruyucu etkisi bildirilmemiştir [134].

- İleri Yaşta Doğum Yapma:

17 çalışmadan oluşan bir meta-analiz araştırmasının sonucunda diğer faktörlerden bağımsız olarak ileri yaşta doğum yapmış olmanın endometrial kanser riskini azalttığı ortaya konulmuştur. Son doğumunu 40 yaşın üzerinde yapan kadınlarla, 25 yaşın öncesinde yapan kadınlar kıyaslandığında ileri yaşta son doğumunu yapmış olanlarda endometrial kanser riskinin %44 azaldığı gözlenmiştir. Bu koruyucu etkinin oluşumunda ileri yaşta endometrial kanser riskinin arttığı dönemde gebelik süreciyle birlikte artmış progesteron seviyelerinin endometrium üzerindeki pozitif etkisi etkili olmaktadır [135].

2.5.4. Biyolojik özellikleri

Endometrial karsinom, klinik ve histopatolojik olarak iki alt gruba ayrılmaktadır [2,3]. (Tablo 5)

Tip 1 tümörler, endometrial kanserli hastaların %80-90' ı gibi büyük kısmını oluşturmaktadır. Bu grupta endometroid tip tümörler bulunur. Hasta grubunu genellikle perimenapozal dönemdekiler oluşturur. Hiperöstrojenizm ile ilişkili risk faktörleri etyolojilerinde rol oynar. EH veya EİN gibi prekürsör lezyonlardan gelişirler. Ayrıca tanı konulduğunda genellikle uterus ile sınırlı yani erken evrede yakalandıkları için daha iyi prognozludurlar [2].

Tip 2 tümörler, daha küçük bir hasta grubunu oluşturur. Nonendometrioid tip olup genelde papiller, seröz ve şeffaf hücreli karsinomdan oluşur. Östrojenden bağımsız olup genelde postmenapozal hasta grubunda atrofi zemininde gelişir. İnvazyon eğilimleri yüksek olup tip 1 tümörlere göre daha kötü prognoz ile birlikte [2,3].

Tablo 5. Tip I ve Tip II endometrial karsinomların özellikleri

	Tip I	Tip II
Yaş	45-55	55 yaş üzeri
Obezite	+	-
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 invazyon	Minimal, yüzeysel	Derin
Histolojik tip	Endometrioid, müsinöz	Seröz, "clear cell"
ER/PR	+	-
Kİ 67 proliferasyon indeksi	Düşük	Yüksek
Moleküler genetik	PTEN ve mikrosatellit instabilite	P 53 overekspresyonu

2.5.5. Patoloji

Endometrial kanserlerin yaklaşık %95' i epitelyal kanserler olup bunların da tamamına yakını adenokarsinomdur. WHO, endometrial kanseri aşağıda (Tablo 6) olduğu gibi sınıflandırmıştır [136].

Tablo 6. WHO endometrial karsinom sınıflandırılması

Endometrial Karsinom
♣ Endometrioid Karsinom • Skuamöz diferensiyasyon gösteren endometrial karsinom • Villoglandular karsinom • Sekretuar karsinom
♣ Müsinöz karsinom
♣ Papiller seröz karsinom
♣ Skuamöz karsinom
♣ Berrak hücreli karsinom
♣ Nöroendokrin tümörler • Low-grade Nöroendokrin tümörler - o Karsinoid tümör • High-grade Nöroendokrin tümörler - o Küçük hücreli Nöroendokrin tümörler - o Büyük hücreli Nöroendokrin tümörler
♣ Mikst adenokarsinom
♣ Andiferansiye karsinom
♣ Dediferansiye karsinom

- Endometrioid Adenokarsinom:

Endometrial kanser subtipleri arasında en sık görüleni olup vakaların yaklaşık %75-80' ni gibi büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır [136]. Östrojenik uyarı zemininde endometrial hiperplazi gibi prekürsör lezyonlardan gelişirler ve iyi prognoza sahiptirler.

Tümör içerisindeki solid alanlar arttıkça diferansiyasyon azalmakta ve sitolojik atipi artmaktadır. İyi diferansiye olanlar atipili hiperplaziyle karışabilmektedirler. Nükleer özellikler ve yapısal büyüme paterni diferansiyasyonu belirlemektedir. Skuamöz diferansiyasyon, yoğun papiller patern, desmoplastik stroma ve stroma olmaksızın sırt sırta dizilim gösteren glandların olması karsinom ve invazyonu düşündüren bulgulardır. FIGO evrelemesi bu kriterlere dayanılarak yapılmıştır [137].

Histolojik olarak FIGO evrelemesi tümör içerisindeki skuamöz komponent dışındaki solid alan miktarına göre üçe ayrılır.

- Grade 1: ≤ 5
- Grade 2: %6-50 arasında
- Grade 3: ≥ 50

Yapılan bu grade' leme işleminden sonra sitolojik özellikler değerlendirilerek grade son halini alır. Belirgin nükleer atipi varlığında grade bir derece artırılır. Papiller, şeffaf ve skuamöz diferansiyasyon gösteren karsinomlarda nükleer grade öncelikle değerlendirilmesi gerektirir. Ayrıca skuamöz karsinomların grade' lemesi, glandüler komponentin nükleer grade' ine göre yapılır [137].

Endometrioid adenokarsinom varyantları;

- Skuamöz diferansiyasyon gösteren endometrioid karsinom: Yaklaşık %15- 25' ini oluşturan bu varyantta skuamöz komponente göre benign ve malign olarak ayrılır. Benign olanları adenoakantoma, malign olanları adenoskuamöz karsinom olarak adlandırılmış olup prognozu glandüler komponentin diferansiyasyonu belirlemektedir [138].
- Villoglandüler karsinom: Yaklaşık %2' lik grubu oluşturmaktadır. İyi diferansiye tümörler olup miyometrial invazyonları genelde yüzeyleydir.
- Sekretuar karsinom: Nadir görülen bu varyant yaklaşık %1' lik bir grubu oluşturmaktadır. Çoğunlukla erken evrede tanı alması nedeniyle en iyi prognoza sahiptir [139].

- Müsinöz Karsinom:

Endometrial karsinomun %5 gibi küçük bir grubunu oluşturmaktadır. Tümörün yarısından fazlasını müsin hücreleri oluşturmaktadır ve genellikle iyi prognoz ile ilişkili düşük grade'lidirler [136]. Bu tümörde K-ras mutasyonu genellikle bulunur [140]. Ayırıcı tanısında endoserviksın primer müsinöz adenokarsinomu yer almakta olup bazen tanıda karışıklık olabilmektedir.

- Seröz Karsinom:

Endometrial karsinomun yaklaşık %10' unu oluşturan ikinci en sık görülen subtiptir [136]. Çoğunlukla postmenapozal kadınlarda atrofik endometriumdan gelişen tip II karsinom grubundadır. Sıklıkla kötü prognoz ile ilişkili invazyon yapma eğiliminde olup tanı esnasında uterus dışı tutulum olabilir [141]. Histopatolojik olarak çoğunlukla psammoma cisimcikleri içerirler. İmmünohistokimyasal olarak p53 mutasyonu pozitifdir.

- Berrak Hücreli Karsinom:

Endometrial karsinomun %5' inden azını oluşturmakta olup Tip II karsinom grubundadır. Seröz karsinoma benzer şekilde postmenapozal kadınlarda ve atrofi zemininde gelişir. Genellikle ileri evrede tanı alır ve kötü prognoz ile ilişkilidir [136].

- Skvamöz Hücreli Karsinom:

Endometriumun, değişen derecelerde skuamöz diferansiyasyon gösteren primer karsinomudur. Genellikle postmenopozal kadınlarda görülür. Sıklıkla servikal stenoz ve pyometraya neden olur [142]. Endometriumun pür skuamöz hücreli karsinomu oldukça nadir olduğundan, ayırıcı tanıda servikal karsinomun yayılım olasılığı dikkate alınmalıdır [143].

- Mikst Tip Endometrial Karsinom:

Tip I ve II endometrial karsinomu oluşturan subtiplerden en az ikisinin bir arada bulunduğu formdur. Mikst karsinom diyebilmek için tümör içerisinde az bulunan komponentin en az %10 oranında olması gerekmektedir. Prognozu tümör içerisindeki komponentlerin oranı belirler. En az %25 oranında seröz komponent içerirse primer seröz karsinom gibi kabul edilip tedavi planı ona göre yapılmalıdır [144]. Bu sebeble patoloji raporunda tümörün komponentleri ve bunların oranları mutlaka yer almalıdır [145].

- Nöroendokrin Tümörler:

Nadir görülen ve akciğer küçük hücreli karsinomu ile morfolojik benzerlikleri bulunan subtiptir [145].

- Andiferansiye Karsinom:

Skuamöz veya glandüler diferansiyasyonun izlenmediği nadir olarak görülen subtiptir [145].

- Dediferansiye Karsinom:

Histopatolojik olarak andiferansiye karsinom alanlarının yakınında gözlenen düşük gradeli karsinomlar olup Lynch sendromu ile birliktelik gösterebilir [136,146].

2.5.6. Evreleme

1988 yılına kadar endometrial kanser evrelemesi klinik olarak yapılmıştır. Klinik evrelemede fizik muayane, histeroskopi ve küretaj ile radyolojik görüntülemeler kullanılarak hastalığın uterus ve uterus dışı pelvik yayılımı değerlendirilmekteydi. Ancak yapılan çalışmalar sonucunda klinik ve cerrahi evreleme arasında farkların olduğu ve cerrahide evrenin daha yüksek olduğu görüldü. Bundan dolayı klinik evreleme ancak cerrahi evreleme

yapılamayacaksa yapılır. 1988’ de FİGO tarafından cerrahi evreleme sistemi önerildi [147,148].

2009 yılında cerrahi evrelemede gerekli revizyonlar yapıldı. Yapılan revizyon bu şekilde özetlenebilir; Miyometriuma invazyon göstermeyenler ve %50’ nin altında invaze olanlar tek grupta toplandı. Pozitif periton sitolojisi ve servikal glandüler tutulum yeni sistemde evrelemeyi etkilememektedir. Ayrıca lenf nodu yayılımı olanlar pelvik ve para-aortik olarak iki farklı gruba ayrıldı [5].

Endometrial karsinomun cerrahi evrelemesinde klasik olarak; tip1 histerektomi (ekstrafasial), bilateral salpingo-ooferektomi ve pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapılır [5].

2.5.7. Prognostik Faktörler

- Evre:

En önemli prognostik faktör olup evre arttıkça prognoz kötüleşir [149].

- Lenf nodu metastazı:

Lenfatik yayılım varlığı nüks oranını yaklaşık 6 kat artırmaktadır. 5 yıllık sağkalım oranları karşılaştırıldığında lenf nodu pozitif ve negatif olanlarda sırasıyla %54 ve %90 olarak bulunmuştur [150,151]. Pelvik lenf nodlarına yayılım olmadan paraaortik alana uzanım genellikle beklenmezken pelvik lenf nodu pozitif olanların %60’ ında paraaortik bölge de etkilenmiştir [151]. Pelvik tutulum ayrıca nüks oranını da etkilemekte olup tutulumun pozitif ve negatif olduğu durumlarda nüks sırasıyla %56 ve %10 olarak bulunmuştur [152].

- Yaş:

Nüksü belirlemede bağımsız bir prognostik faktör olarak görülsede ileri yaştaki hastalar genellikle tip II endometrial karsinom grubunda oldukları için prognozları genç hastalara göre daha kötüdür [153]. Yapılan bir araştırmada 30-69 yaş arasındakiler ve 70 yaş

üzerindekiler sağkalım yönünden değerlendirilmiş olup sırasıyla %88,9 ve %71,8 olarak bulunmuştur [154].

Tablo 7. Endometrial karsinomda cerrahi evreleme

2009 FIGO EK Klasifikasyonu	FIGO	1988 FIGO EK Klasifikasyonu
Tümör uterusu sınırlı	I	Tümör uterusu sınırlı
Tümör endometriuma sınırlı veya miyometriumda %50' den daha az tümöral invazyon mevcut	IA	Tümör endometriuma sınırlı
Miyometriumda %50' den daha fazla tümöral invazyon mevcut	IB	Miyometriumda %50' den daha az tümöral invazyon mevcut
–	IC	Miyometriumda %50' den daha fazla tümöral invazyon mevcut
Tümör uterusu sınırlı, fakat servikal konnektif dokuda tümöral invazyon mevcut	II	Uterin servikte tümöral uzanım mevcut fakat tümör uterusu sınırlı
–	IIA	Endoservikal mukozal tutulum mevcut
–	IIB	Servikal stromal invazyon mevcut
Lokal ve/veya rejyonel yayılım mevcut	III	Lokal ve/veya rejyonel yayılım mevcut
Seroza ve/veya adneksiyel tümöral tutulum mevcut	IIIA	Tümör serozayı ve/veya adneksleri tutmuş ve/veya pozitif peritoneal sitoloji mevcut
Vajinal ve/veya parametrial tümöral tutulum mevcut	IIIB	Vajinal metastaz mevcut
Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu mevcut	IIIC	Pelvik ve/veya para-aortik lenf nodu tutulumu mevcut
Pozitif pelvik lenf nodu tutulumu mevcut	IIIC1	–
Pozitif para-aortik lenf nodu tutulumu mevcut	IIIC2	–
Tümöral mesane ve/veya barsak mukozal infiltrasyonu mevcut	IVA	Tümöral mesane ve/veya barsak mukozal infiltrasyonu mevcut
Uzak metastaz mevcut	IVB	Uzak metastaz mevcut

- Histolojik tip:

Endometrioid karsinom dışı tiplerde nüks ve metastaz riski daha yüksektir [155].

- Histolojik grade:

Histolojik grade arttıkça miyometrial invazyon ve ekstrauterin tutulum oranları artar. Bununla birlikte sağkalım azalır. Yapılan araştırmada 5 yıllık sağkalım oranları grade 1, 2 ve 3' de sırasıyla %92, %86 ve %64 olarak bulunmuştur (Tablo 8) [156].

- Miyometrial invazyon:

Miyometrial invazyon ile sağkalım arasındaki ilişkide en önemli nokta tümörün serozaya olan uzaklığı olup seroza ile tümör arasındaki mesafe 5 mm' nin altında ise nüks oranı belirgin artmaktadır. Miyometrial invazyon %50' den fazla olduğunda tümörün lenfatik dolaşıma geçişi arttığından nüks artarken sağkalım azalmaktadır [156]. Miyometriuma invazyon göstermeyen tümörler ile miyometriumun %50' sinden fazlasını invaze edenler 5 yıllık sağkalım oranları açısından kıyaslandıklarında sırasıyla %97,3 ve %33 olarak bulunmuştur [19].

Tablo 8. Miyometrial invazyon ve tümör grade' inin lenf nodu metastazına kombine etkileri

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

- İntraperitoneal tümör:

Rekürrens riskini artıran bu durum genellikle lenf nodu tutulumu ile birliktelik gösterir [157].

- Lenfovasküler alan invazyonu:

Endometrial karsinomda nüks ve sağkalım açısından yaşta olduğu gibi lenfovasküler alan invazyonu da bağımsız bir risk faktörüdür [157]. Hanson öncülüğünde yapılan çalışmada grade 1 ve grade 3 tümörler vasküler invazyon oranları açısından kıyaslandığında sırasıyla %2 ve %42 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca tümör grade' i dışında yüzeyel ve derin miyometrial invazyon gösteren tümörler vasküler invazyon oranları açısından karşılaştırılmış olup sırasıyla %5 ve %70 olarak bulunmuştur [158].

- İstmus- servix yayılımı:

Uterin isthmus veya servikal tutulum varsa bu durum uterus dışı yayılım, lenf nodlarına uzanım ve nüks ile ilişkilidir [155].

- Adneksiyel tutulum:

Çoğunlukla yüksek riskli ve nüks etme ihtimali yüksek tümörler adneks tutulumu gösterirken yalnızca adneks tutulumu mevcutsa bu durum yüksek risk açısından zayıf bir göstergedir [154].

- Tümörün büyüklüğü:

Lenf nodu tutulumunu ve sağkalımı öngörmesi açısından önemli bir prognostik belirteçtir. Yapılan çalışmada tümör boyutu 2 cm altında olanlar ile tümör boyutu 2 cm üzerindeki karışlaştırıldıklarında tümör boyutu küçük olan grupta lenf nodu tutulumu daha az, sağkalım oranı daha yüksek bulunmuştur [159].

- Periton sitolojisi:

Bağımsız prognostik bir belirteç olmamakla birlikte diğer yüksek risk ile ilişkili prognostik faktörlere eşlik etmesi prognozu olumsuz etkiler. Bundan dolayı 2009 FİGO evrelemesinde pozitif peritoneal sitolojinin evrelemeyi etkilemediği ve ayrı olarak bahsedilmesi gerektiği önerilmiştir [160].

- Hormon reseptör durumu:

Bağımsız prognostik belirteç olup hormon (östrojen- progesteron) reseptör pozitifliği prognozu olumlu etkilemektedir. Progesteron reseptör pozitifliği olanlarda prognoz daha da iyidir. Metastatik hastalarda bile hormon reseptör pozitifliğinin varlığı iyi prognoz ile beraberdir [161].

- DNA Ploidisi:

Endometrial karsinomlu hastaların yaklaşık %75' inde diploid DNA içeriği mevcuttur. Anöploidik DNA içeriğine sahip hastalarda yüksek risk faktörleri eşlik etmekte olup prognoz daha kötüdür [162].

- Genetik ve moleküler tümör belirteçleri:

K-ras mutasyonu, endometrial karsinomlu hastaların %10-20' sinde izlenmekte olup kötü prognoz ile ilişkili bağımsız bir prognostik belirteçtir [163]. HER 2/neu ekspresyonu, kötü prognostik belirteç olup daha çok metastatik hastalığı olanlarda görülmektedir [164]. P53 mutasyonu sıklıkla tip II karsinom grubuna eşlik etmekte olup kötü prognostik belirteçtir [165]. PTEN inaktivasyonu, tip I karsinom grubunda en sık görülen moleküler değişiklik olup iyi prognostik belirteçtir [166]. Mikrosatellit instabilitesi iyi prognostik belirteçken Ki-67 ekspresyonu kötü prognostiktir [167]. Bcl-2 ekspresyon kaybı kötü prognostik belirteç olup yüksek prognostik risk faktörleri ile birliktelik gösterir [168]. Günümüzde Tip 1 ve 2 endometrial karsinomda bilinen moleküler farklılıklar Tablo 9' da gösterilmiştir [169].

Tablo 9. Tip I ve Tip II endometrial karsinomda bilinen moleküler farklılıklar

	Tip I	Tip II
Ploidi	Diploid	Aneuploid
K-ras mutasyonları	%15-30	%0-5
E-cadherin mutasyonu	%10-20	%90
P53 mutasyonları	%10-20	%90
PTEN inaktivasyonu	%50-80	%10
P16 inaktivasyonu	%10	%40
Beta-katenin mutasyonları	%25-40	%0-5

2.5.8. Yayılım Yolları

Endometrial karsinomların yaklaşık %50' si miyometrial invazyon göstermeyip endometrium ile sınırlıyken %26' sında miyometrium yüzeyel kesimine, %12' sinde miyometrium derin kesimine invazyon izlenmiştir. Ayrıca ekstrauterin tutulum hastaların %12' sinde görülmüştür [170].

- Lokal Yayılım:

Tümörün, miyometrium, serviks, vajen ve adneksler gibi komşu yapılara yayılımıdır. İyi diferansiyasyon gösteren tümörler genelde endometrial kaviteye doğru büyürken, kötü diferansiyasyon gösterenler miyometrial invazyona meyillidir [154,171].

- Lenfatik Yayılım:

Bu yolla yayılım sıklıkla pelvik, paraaortik ve inguinal bölge lenfatiklerine olmaktadır. Uterus alt ve orta kısmında yerleşimli tümörler lig. latum uteri komşuluğundaki lenfatikler aracılığıyla eksternal- internal iliak ve obturator lenfatiklerine olmaktadır. Fundus yerleşimli tümörler direkt olarak paraaortik lenfatiklere ulaşabilmektedir. Lig.rotundum yoluyla nadiren inguinal lenfatikler tutulabilir [171,172].

- Peritoneal Yayılım:

Tuba orifisleri yoluyla peritoneal boşluğa dökülen tümör hücreleri hastalığın yayılımında önemli olup bundan dolayı periton sitoloji pozitifliğinin prognostik olabileceğini savunanlar bulunmaktadır [171,172].

- Hematojen Yayılım:

Yalnızca hastalığın ileri dönemlerinde olan bu yayılım şekli en az görülendir. Bu yolla en sık akciğer yayılımı olmaktadır. Diğer uzak organ yayılımları da bu yolla görülebilmektedir [171,172].

2.5.9. Klinik Yerleşim

Endometrial karsinomda en sık görülen semptom anormal uterin kanamadır. Bazı yaşlı hastalarda ise servikal kanalın daralması nedeniyle kanama görülmeksizin hemato-pyometra kliniği oluşabilmektedir. Postmenapozal kadınların yaklaşık %20' si asemptomatik olmalarına rağmen biyopsi sonrasında tanı alabilir. İleri dönem hastalarda uterusda boyut artışı ve uterus dışı yayılım nedeniyle pelvik kitle hissi oluşabilmektedir. Endometrial karsinomlu hastalar genellikle erken evrede tanı alırlar ve sağkalım oranı %90 gibi oldukça iyimser olabilmektedir [173,174].

2.5.10. Tarama ve Tanı

- Tarama:

Endometrial karsinomu tespit etmede rutin tarama önerilmemekte olup başlıca nedenleri tarama yapmanın hastalığın mortalitesini azalttığını gösteren önemli veri olmaması diğer bir nedense kabul edilebilir bir tarama yönteminin olmamasıdır. Endometrial karsinomda bilinen risk faktörü olan tamoksifen kullanan asemptomatik kadınlarda rutin tarama önerilmemekle birlikte anormal kanama eşlik ederse klinik yönden ciddiye alınması

gerekir. Endometrial karsinom için diğerk bir risk faktörü olan Lynch sendromlu hastalarda tarama yapılması ve gerekirse profilaktik cerrahi düşünülmesi önerilmektedir [175].

Servikal sitoloji bazı hastalarda tanı koydurabilsede etkili bir tanı yöntemi değildir. Smear testi ve sıvı bazlı preparatların endometrial karsinomda duyarlılığı sırasıyla %40-55 ve %60-65 olarak bulunmuştur [176,177]. Endometrial biyopsi etkili bir yöntem olmasına rağmen invazif oluşu tarama için kısıtlayıcıdır. Postmenapozal hastada endometrium kalınlığı değerlendirmesinde TVUS önemli bir yöntem olmasına rağmen hastalarda endometrial biyopsi gerekliliğini ortadan kaldıramaz.

- Tanı:

Tanının temelini anamnez, vajinal ve pelvik muayene oluşturmaktadır. Hastalık için belirlenmiş risk faktörlerinin varlığı sorgulanmalıdır. Ailede endometrium kanseri veya diğerk kanserlerin varlığı sorgulanmalıdır. Pelvik muayenede uterusun normalden büyük ve fikse olması öncelikle leiomyomlar gibi benign hastalıkları düşündürmekle birlikte pelvik maligniteler de ayırıcı tanıda olduğundan ileri inceleme gerekliliğı ortaya çıkar.

Doğurganlık dönemindeki kadınlarda anormal uterin kanamanın etyolojisinde gebelikte olduğundan öncelikle bu durum dışlanmalıdır. Diğerk anormal uterin kanama sebebi olabilecek koagülopatinin ekartasyonu için koagülasyon parametreleri çalışılmalıdır. Kafa karışıklığı yaratabilecek gastrointestinal ve genitoüriner sistem kaynaklı kanamalar yönünden de hasta değerlendirilmelidir.

Tanıda birinci basamak radyolojik yöntem olan USG leiomyomların ekartasyonu açısından da önemlidir. Ultrasonda endometrial kalınlık ölçümü premenapozal dönemde endometrial örneklemeye alternatif olamazken postmenapozal kadınlarda daha önemlidir.

Endometrial örneklemede sıklıkla Pipelle yöntemi ile yapılan ofis biyopsi kullanılmakta olup anestezi ve hastanede yatış gereksinimi olmayan en az invazif yaklaşımdır. Bu yöntemde sensivite %90 ve üzerindedir [178]. Ofis biyopsiyi tolere edemeyenlerde, yüksek risklerin eşlik ettiğı hastalarda, aynı zamanda tedavi ihtiyacı olanlarda dilatasyon küretaj (D&C) işlemi tercih edilir. Endometrial kaviteyi doğrudan görebilme imkânı sunan histeroskopi fokal odakların tanınmasında, diğerk yöntemlerle biyopsi yapılamayanlarda kullanılabilir [172].

2.5.11. Görüntüleme yöntemleri

Endometrial karsinomun preoperatif değerlendirilmesinde USG, BT ve MRG gibi radyolojik yöntemler kullanılabilir [179].

1999 yılında Kinkel öncülüğünde yapılan meta-analizde, endometrial karsinom evrelemesinde miyometrial invazyon ve servikal yayılımın saptanması açısından USG, BT ve MRG' yi karşılaştıran çok sayıda çalışma değerlendirilmiş olup kontrastlı MRG' nin tanıda en yararlı ve tek başına en etkin görüntüleme yöntemi olduğu vurgulanmıştır [180].

Günümüzde, kadın pelvik malignitelerinin tanısında, evrenlenmesinde, tedavi yönetiminde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve tedavi sonrası hastanın takibinde MRG; giderek yaygınlaşan ve kabul gören bir yöntemdir [26].

- Ultrasonografi (USG):

Radyasyon içermemesi, kolay erişilebilir olması ve noninvaziv olması nedeniyle jinekolojik organların değerlendirilmesinde temel inceleme yöntemidir.

Postmenapozal dönemdeki seçilmiş hastalarda endometrial karsinom açısından endometrial kalınlığın tespitinde TVUSG ilk basamak yöntem olarak kullanılabilir [181]. Postmenapozal hastalarda, yapılan inceleme sonrasında endometrial kalınlık 4 mm' nin altında tespit edilirse endometrial örnekleme ertelenebilir. Bu nedenle seçili hasta gruplarında endometrial örneklemeye alternatif olabilir. Ancak anormal kanaması devam eden hastalarda endometrial kalınlık 4 mm' nin altında olsa bile endometrial örnekleme yapılmalıdır.

Endometrial karsinomlu hastada, TVUS incelemede geçiş zonunda düzensizlik ve subendometrial haloda silinme olması miyometrial invazyon düşündürür. Miyometrial invazyonun değerlendirilmesinde ultrason, %73 doğruluk oranına sahip olup grade 2-3 hastalarda daha değerlidir. Ultrason bulguları, cerrahi değerlendirmede bağımsız bir kriter olarak kullanılamaz [17,182].

- Bilgisayarlı tomografi (BT):

Radyasyon içermesi, kontrast maddeye ihtiyaç duyulması ve yumuşak doku rezolüsyonun düşük olması nedeniyle uterus zonal anatomisinin iyi değerlendirilememesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Genellikle ileri evre endometrial karsinomlu olgularda uterus dışı yayılımın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Yaşlı hastalarda atrofik uterus varlığında miyometrial invazyon ve servikal yayılımın değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır [183].

Postoperatif dönemde hasta takiplerinde, nüks hastalığın tespitinde, uzak metastazların görüntülenmesinde ve MRG için kontrendikasyonları olan hasta gruplarında ilk seçilecek görüntüleme yöntemi BT' dir [184].

- Manyetik rezonans görüntüleme (MRG):

İyonizan radyasyon içermemesi, yumuşak dokuda yüksek rezolüsyonu olması, multiplanar görüntüleme imkânı sunması, vasküler yapıların akım dinamiklerini gösterebilmesi en önemli avantajlarıdır. Uterus zonal anatomisini gösterebilmede yüksek rezolüsyona sahip olması nedeniyle pelvik görüntülemede ideal yöntemdir [183].

Şu ana kadar manyetik alanın sebep olduğu biyolojik etki bulunamamış olsa da Tesla değeri arttıkça sinir iletiminde ve membran permabilitelerinde bozulmalar olabileceği bildirilmiştir. Ancak bu etkiler 2 Tesla' nın altındaki manyetik alanda görülmez. Bundan dolayı rutin pratikte kullanılabilecek maksimum Tesla değeri vardır [183].

Kardiak pace-maker, serebral anevrizma klipsi, koklear implant, orbital yabancı cisim ve vena kava filtresi MRG' nin kesin kontrendikasyonlarıdır. Ortopedik protezler, orta kulak protezleri ve 1.trimester gebelik MRG' nin göreceli kontrendikasyonlarıdır [183].

MRG' de uterusun zonal anatomisi;

Hormonal duruma ve yaşa bağlı olarak korpus uterinin görüntülenmesi oldukça farklılık gösterir [185]. MRG' de T1AG (ağırlıklı görüntülerde) uterus zonal anatomisi net olarak ayırt edilemeyip tüm tabakalar ara sinyalde homojen olarak izlenir. Uterus zonal

anatomi en iyi T2AG’ de değerlendirmekte olup reproduktif dönemdeki bir kadında, seroza, miyometrium, transizyonel zon ve endometrium net olarak görülür.

Endometrium, diğer faktörlerden bağımsız olarak T2AG’ de her zaman için yüksek sinyalde izlenir. Endometrial kalınlık, menstrual dönemde belirgin farklılık gösterir. Bu farklılık erken proliferatif faz ve sekretuar faz için sırasıyla 1-3 mm ve 5-10 mm arasındadır. Menstrual dönemde kavite içerisinde bulunan kan ürünleri yanışlılıkla polip, submüköz miyom ve yabancı cisim olarak değerlendirilebilir [185].

Transizyonel tabaka, yalnızca düz kas hücrelerinden oluşmakta olup miyometriumun i kısmıdır. T2AG’ de miyometriumun dış kısmına göre düşük sinyalde izlenmekte olup bunun nedeni; su içeriğinin az olması, nükleus/sitoplazma oranının yksekligi ve ekstrasellüler alanının küçüklüğüne bağlıdır [185]. Transizyonel zon da endometrium gibi menstrual dönemden etkilenir ve 24.günde en kalındır. Normalde ortalama kalınlığının 5mm’ yi geçmesi beklenmez ancak adenomyozis varlığında kalınlığı 12mm’ nin üzerine çıkar. Ayrıca uterin kontraksiyonlar ile fokal kalınlaşmalar karışabilmektedir [185].

Miyometrium, T2AG’ de ara sinyalde izlenir. Sekretuar fazda artan sıvı içeriği nedeniyle diğer fazlara göre daha yüksek sinyalde görülür ve transizyonel tabakadan ayrılır [185].

Reproduktif dönemde korpus uteri/serviks oranı 2 iken, postmenapozal dönemde bu oran 1’ e düşer. Postmenapozal dönemde endometrium incelir ve T2AG’ de parlak çizgi şeklinde görülür. Ayrıca miyometrium sinyali postmenapozal dönemde azalarak transizyonel tabakadan ayrımı güçleşir.

Kontrastsız T1AG’ de uterus zonal anatomi ayırt edilememekte olup korpus uteri düşük sinyalde ve homojen görünümde izlenir. Ancak IVKM (gadolinium) enjeksiyonu sonrasında elde olunan T1AG’ de zonal anatomi değerlendirilebilir. Transizyonel tabaka düşük sinyalde izlenirken endometrium ve miyometriumda kontrastlanmaya bağlı olarak yüksek sinyalde görülür [185].

Premenapozal dönemde oral kontraseptif kullananlarda endometriumda incelme, transizyonel tabakada belirsizleşme ve miyometrium sinyalinde artış gözlenir. Postmenapozal dönemde tamoksifen tedavisi alanlarda ise endometriumda heterojenite ve kalınlaşma görülmekte olup yanışlılıkla endometrial karsinom gibi değerlendirilebilir [185].

Serviksin zonal anatomi korpus uterinin aksine menstrual siklus, yaş, HRT (hormon replasman tedavisi) ve OKS (oral kontraseptif tedavi) kullanımına bağlı olarak büyük

değişiklikler göstermez. Serviks T1AG' de ara sinyalde iken T2AG' de tabakaları ayırt edilebilir. Endoservikal mukoza en içte yer almakta olup tüm serilerde yüksek sinyalde izlenir. Servikal stroma daha kalın bir tabaka olup T2AG' de düşük sinyaldedir. En dıştaki tabaka ise miyometrium ile benzer sinyal özelliklerindedir. İVKM sonrası endoservikal mukoza, servikal stromaya göre daha fazla kontrastlanarak ayırt edilebilir [185,186].

MRG' de uterus ve serviksi değerlendirmek için fizyolojik değişiklikler iyi bilinmelidir.

Endometrial karsinomun MRG ile değerlendirilmesi:

Görüntülemeye başlamadan önce hasta hazırlığı yaparak optimal değerlendirme sağlayabiliriz. Mesane boşaltımı ve barsak temizliği yapılmasının ardından elde edilen supin pozisyondaki görüntüde hareket-hayalet (ghosting) artefatları ile daha az karşılaşılmaktadır [187].

Uygun protokolü belirlemek, doğru tanı koymak için başlıca yapılması gerektirir. Uterusun uzaysal konumuna göre yapılandırılmış, sagittal ve aksiyel yağ baskısız ve yağ baskılı T2AG, aksiyel T1AG, sagittal ve aksiyel yağ baskılı dinamik T1AG elde olunmalıdır.

Tümörün özellikleri, yerleşimi, miyometrial invazyon olup olmadığı en iyi T2AG' de anlaşılır. Aksiyel T1AG ile lenf nodu metastazı değerlendirilir. Yağ baskılı dinamik T1AG ile tümörün kontrastlanma özellikleri, miyometrial invazyon derecesi, komşu organ yayılımı değerlendirilir. İVKM sonrası erken evrede (0-1.dk), subendometrial zon miyometriuma göre daha erken kontrastlandığı için yüksek sinyalde izlenir. Bu evre, postmenapozal hastalarda subendometrial zon belirsizleşmeye başladığından erken aşamadaki miyometrial invazyonu en iyi gösterir [18]. İç miyometrium dış ile kıyaslandığında daha geç kontrastlanmakta olup aradaki fark 50.saniyede maksimuma ulaşır [18]. Denge fazında (2-3.dk) derin miyometrial invazyon en iyi değerlendirilirken servikal tutulum varlığı en iyi geç fazda (4-5.dk) anlaşılır [188,189].

Tümör, T1AG' de miyometrium ile benzer sinyalde izlenirken, T2AG' de miyometriuma göre yüksek sinyalde görülür. Miyometrial invazyon var veya yok diyebilmek için subendometrial zona bakarız. Burada olan düzensizlik, devamsızlık ve heterojenite miyometrial invazyon açısından anlamlıdır. Miyometrial invazyon açısından

arada kalınan olgularda dinamik inceleme faydalıdır. Tümör, miyometriuma göre daha az kontrastlanarak ayırt edilir.

2.5.12. Tedavi

Cerrahi, endometrial karsinomunun primer tedavi yöntemidir. Standart yaklaşım total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi ve pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonudur [5].

Premenapozal, fertilité arzusu olan hasta grubunda cerrahi tedavi yerine progesteron ile medikal konservatif yaklaşım denenebilir [190]. Ancak bu yaklaşım uygulanabilmesi için miyometrial invazyon olmamalıdır.

Konservatif cerrahi ise seçilmiş hasta gruplarında uygulanabilir. Bu hasta grubuna lenf nodu disseksiyonu yapılmaksızın total histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi yapılır. Bu grup hastalar preoperatif endometrial biyopside; düşük grade (1-2), endometrioid tip tanısı alanlar olup intraoperatif yapılan frozen incelemede tümör boyutu 2cm' nin altında, servikal tutulumu olmayan, adnekslere uzanmayan ve ekstrauterin metastaz şüphesi olmayanlardan oluşmaktadır [191].

Adjuvan tedavi kararında etkili olan faktörler, derin miyometrial invazyon, yüksek grade (3), lenfovasküler alan invazyonundan oluşmaktadır. Bu faktörlerin eşlik etmediği hastalar düşük risk grubunda olup prognozları iyi olduğundan postoperatif adjuvan kemoterapi veya radyoterapiye ihtiyaç yoktur. Yüksek risk grubundakilere, postoperatif lokal rekürrensi azaltmak için adjuvan radyoterapi verilebilir [192].

Kombine kemoterapi rejimleri (karpoplatin+paklitaksel), ileri evre hastalarda radyoterapinin uzak rekürrenslere karşı etkili olamaması nedeniyle uygulanabilir [193]. Herhangi bir nedenle tam olarak evrelemenin yapılamadığı hasta grubunda postoperatif pelvik radyoterapi verilebilir [194].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Çalışmamıza, 30 Eylül 2013 ile 6 Aralık 2019 tarihleri arasında biyopsi ile endometrium kanseri tanısı alan ünitemizde cerrahi öncesi Alt Abdomen MRG tetkiki yapılan, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD (Anabilim Dalı) tarafından opere edilen ve Patoloji AD tarafından ayrıntılı histopatolojik incelemesi yapılan 67 endometrial kanserli hasta dahil edildi.

Arşivleme sisteminden radyolojik görüntüleme ve hasta bilgilerinin alınabilmesi için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Başhekimliğinden izin alındıktan sonra PACS sisteminden elde edilen MRG görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. Klinik veriler hasta dosyalarından elde edildi.

Bu retrospektif çalışmada, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 13.03.2020 tarihli, 24237859-240 sayılı ve 2019/375 protokol no' lu onay alınmıştır.

3.2. Alt Abdomen MRG Protokolü

Alt Abdomen MRG tetkiki 3 Tesla MRG cihazı (Siemens Magnetom Skyra, Almanya) ile 18 kanallı faz dizilimli vücut koili kullanılarak yapıldı.

Görüntülemelerde aşağıdaki sekanslar alındı; Sagittal T2 HASTE (TR: 1400 ms, TE: 105 ms, görüntüleme alanı (FOV): 283 mm, kesit kalınlığı 4 mm, kesit aralığı 2 mm, matriks: 256x320, sapma açısı (FA):160°), aksiyel T2 HASTE (TR: 1400 ms, TE: 95 ms, görüntüleme alanı (FOV): 378 mm, kesit kalınlığı 6 mm, kesit aralığı 2 mm, matriks: 203x320, sapma açısı (FA):160°), prekontrast aksiyel T1 VİBE (TR: 3.97 ms, TE: 1.29 ms, görüntüleme alanı (FOV): 380 mm, kesit kalınlığı 3 mm, kesit aralığı 2 mm, matriks: 195x320, sapma açısı (FA): 9°), aksiyel planda eko-planar spin eko sekansında b=50 sn/mm², b=400 sn/mm² ve b=800 sn/mm² değerlerinde Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (TR: 3900 ms, TE: 56 ms, görüntüleme alanı (FOV): 400 mm, kesit kalınlığı 5 mm, kesit aralığı 2 mm, matriks: 78x162) elde edildi. Kontrastlı yağ baskılı T1 VİBE (0.1 mmol/kg Dotarem®

(gadoterat meglumin, Fransa) intravenöz yolla 2 ml/sn hızla otomatik enjektör kullanılarak verildi) aksiyel (TR: 5.54 ms, TE: 2.46 ms, FOV: 330 mm, kesit kalınlığı 1 mm, kesit aralığı: 2 mm, matriks: 186x320, sapma açısı (FA): 9°); sagittal (TR: 5.54 ms, TE: 2.46 ms, FOV: 330 mm, kesit kalınlığı 1 mm, kesit aralığı: 2 mm, matriks: 186x320, sapma açısı (FA): 9°)

3.3. Alt Abdomen MRG Değerlendirilmesi

Değerlendirme iki ayrı oturumda histopatolojik inceleme sonuçlarından habersiz iki radyolog tarafından gerçekleştirildi. İlk oturumda, sagittal, aksiyel T2 ve sagittal, aksiyel yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntüler, miyometrial invazyon varlığı ve derecesi ile servikal yayılım açısından literatürde belirtilen kriterlere göre değerlendirildi [21]. Miyometrial invazyon derinliği MRG bulgularına göre üç grupta sınıflandırıldı: invazyon yok, <%50 miyometrial invazyon (yüzeyel invazyon) ve ≥%50 miyometrial invazyon (derin invazyon). T2A (ağırlıklı) görüntülerde endometrium miyometrium geçiş zone (GZ) düzgün ise ve kontrastlı T1A görüntülerde kesintiye uğramadan devamlılık gösteren düzgün bir subendometrial çizgisel kontrastlanma varlığında miyometrial invazyon olmadığı kabul edildi. T2A görüntülerde GZ devamlılığı bozulmuşsa ya da kontrastlı T1A görüntülerde devamlılık göstermeyen düzensiz bir subendometrial kontrastlanma varlığında miyometrial invazyon olduğuna karar verildi. Miyometrial invazyon olduğu kabul edilen hastalarda tümörün miyometriumu uzanım derecesine göre olgular <%50 ve ≥50 miyometrial invazyon olarak iki ayrı gruba ayrıldı. T2A görüntülerde tümöral sinyal intensitesinin servikal kanala veya servikal stromaya uzanımı izlenen ya da kontrastlı T1A görüntülerde düzensiz ve devamlılığı bozulmuş servikal mukozal kontrastlanma olan olgularda servikal invazyon olduğu kabul edildi.

İkinci oturumda ise radyolojik olarak tümör alanı olduğu düşünülen lokalizasyonlara çaplı dairesel “region of interest” (ROI) yerleştirilerek ADC ölçümleri yapıldı. Nekrotik veya hemorajik alanlardan kaçınmak için ROI manuel olarak ayarlandı. Ayrıca ölçüm hatalarını azaltmak için ROI’ yi en büyük boyuta ayarlamaya çaba gösterdik. Bu ölçüm 3 kez tekrarlandı ve en düşük ortalama ADC değerleri referans alındı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 23,0 istatistik paket programı kullanıldı (IBM New York, ABD). Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, ölçümsel değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları One – Sample Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. İki bağımsız grubun ölçümsel verilerinin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uyduğundan Student T testi kullanıldı. MRG ve biyopsi arasında miyometrial invazyon derinliği ve servikal yayılımı saptamadaki doğruluğu belirlemek için Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırmalar yapıldı. MRG ve biyopsinin miyometrial invazyon derinliği ve servikal yayılımı ayırt etmedeki uyumunu değerlendirmede Kappa testi kullanıldı. MRG’ nin miyometrial invazyon derinliği ve servikal yayılımı tespiti açısından sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değerleri ve doğruluk hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.5.Histopatolojik İnceleme

Cerrahi spesmen longitudinal olarak kesilerek miyometrium invazyon varlığı ve derecesi kabaca değerlendirildi. Daha sonra MRG sonuçlarından habersiz olarak mikroskopik incelemede miyometrial ve servikal invazyon olup olmadığı, miyometrial invazyon varsa invazyonun %50’ den az ya da çok olup olmadığı belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda hastaların yaş aralığı 41-80 yıl arasında olup ortalama yaş 59.9 ± 8.5 yılıdır.

Histopatolojik değerlendirmede 67 hastada 8 farklı histopatolojik tip izlenmiş olup en sık %77,6 ile endometrioid karsinom alt tipi görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların histopatolojik alt tipleri ve tanı oranları

Histopatolojik Tanı	Kişi Sayısı	Oran
Endometrioid karsinom	52	%77,6
Seröz karsinom	6	%9
Karsinosarkom	4	%6
Müsinöz karsinom	1	%1,5
Şeffaf hücreli karsinom	1	%1,5
Mikst karsinom	1	%1,5
Stromal sarkom	1	%1,5
İndiferansiye sarkom	1	%1,5
TOPLAM	67	%100

Histopatolojik incelemede 67 hastanın 4'ünde (%6) miyometrial invazyon yoktu, 40'ında (%60) %50' den az invazyon vardı, 23'ünde (%34) ise %50' den fazla invazyon vardı. MRG tetkikinde 67 hastanın 4'ünde (%6) miyometrial invazyon yoktu, 36'ında (%54) %50' den az invazyon vardı, 27'sinde ise (%40) %50' den fazla invazyon vardı (Tablo 11).

Tablo 11. Miyometrial invazyonun tespitinde MRG sonuçlarının histopatoloji ile karşılaştırılması

	PATOLOJİ				
	<i>miyometrial invazyon</i>	YOK	%50' DEN AZ	%50' DEN FAZLA	TOPLAM
MRG	YOK	3	1	0	4
	%50' DEN AZ	1	34	1	36
	%50' DEN FAZLA	0	5	22	27
	TOPLAM	4	40	23	67

Histopatolojik incelemede miyometrial invazyon olmayan 4 hastanın 3' ünde MRG' de de invazyon yoktu, miyometrial invazyon olmayan bir olgu MRG' de %50' den az invazyon, %50' den az invazyonu olan bir olgu ise MRG' de miyometrial invazyon yok olarak değerlendirilmiş olup, miyometrial invazyon olmayan olgularda MRG' nin bir yanlış pozitif, bir de yanlış negatif sonucu mevcuttu. Çalışmamızda miyometrial invazyon olmayan grupta MRG' nin sensitivitesi %75, spesifitesi %98,41, PPD %75, NPD %98,41 bulundu.

Histopatolojik incelemede 40 hastada %50' den az miyometrial invazyon vardı. Bu 40 hastanın 34' üne MRG' de doğru evreleme yapılmıştır. Geri kalan 6 hastanın 5' inde %50' den fazla invazyon olduğu, bir olguda da miyometrial invazyon olmadığı düşünülmüştür. Çalışmamızda %50' den az miyometrial invazyon olan grupta MRG' nin sensitivitesi %85, spesifitesi %92,59, PPD %94,44, NPD %80,65 bulundu.

Histopatolojik incelemede 23 hastada %50' den fazla miyometrial invazyon vardı. Bu 23 hastanın 22' sine MRG' de doğru evreleme yapılmıştır. Geri kalan 1 hastada ise %50' den az invazyon olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda %50' den fazla miyometrial invazyon olan grupta MRG' nin sensitivitesi %95,65, spesifitesi %88,64, PPD %81,48, NPD %97,50 bulundu (Tablo 12).

Tablo 12. MRG' nin miyometrial invazyon derecesini tespit etmekteki etkinliği

	Sensivite	Spesifite	PPD	NPD	
İnvazyon yok	%75	%98,41	%75	%98,41	Doğruluk: %88,10 Kappa: 0.778
%50' den az	%85	%92,59	%94,44	%80,65	
%50' den fazla	%95,65	%88,64	%81,48	%97,5	

Histopatolojik incelemede 56 olguda servikal invazyon izlenmezken, 11 olguda servikal invazyon izlendi. Servikal invazyon olmayan 56 olgunun tamamında MRG' de de invazyon izlenmedi. Ancak servikal invazyonu olan 11 olgunun 8' inde MRG' de invazyon izlenirken diğer 3 olguda invazyon gösterilemedi (Tablo 13).

Tablo 13. Servikal yayılımın tespitinde MRG sonuçlarının histopatoloji ile karşılaştırılması

	PATOLOJİ			
	<i>Servikal yayılım</i>	YOK	VAR	TOPLAM
MRG	YOK	56	3	59
	VAR	0	8	8
	TOPLAM	56	11	67

Çalışmamızda servikal yayılımı olanların MRG ile tespit edilmesinde sensitivite %72,73, spesifite %100, PPD %100, NPD %94,92 olarak bulundu (Tablo 14).

Tablo 14. MRG’ nin servikal yayılımı tespit etmekteki etkinliği

	Sensivite	Spesifite	PPD	NPD	Doğruluk: %95,52
Servikal yayılım	%72,73	%100	%100	%94,92	Kappa: 0.817

Çalışmamızda ayrıca tümör ortalama ADC değerlerinin histopatolojik alt tipleri ayırt etmedeki etkinliğini de araştırdık. Difüzyon serilerde yoğun artefaktlar bulunması, lezyon küçüklüğü nedeniyle uygun ölçüm yapılamamasından dolayı 20 hasta çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Geri kalan 47 hastada tümör ortalama ADC değerleri ölçüldü.

Hastalar histopatolojik olarak 3 gruba ayrıldı 1.grupta 34 endometrioid karsinomlu hasta, 2.grupta 4 uterin sarkomlu hasta, 3.grupta ise 13 endometrioid alt tipi dışında kalan hastalar (diğerleri) bulunmaktaydı. Sonrasında 1. ile 2. grup ve 1. ile 3.gruptaki hastaların ortalama ADC değerleri ile histopatolojik tipler arasındaki istatistiksel ilişki sorgulandı (Tablo 15).

Tablo 15. Ortalama ADC değerlerinin histopatolojik alt tipleri ayırt etmedeki etkinliğini saptamada hasta grupları

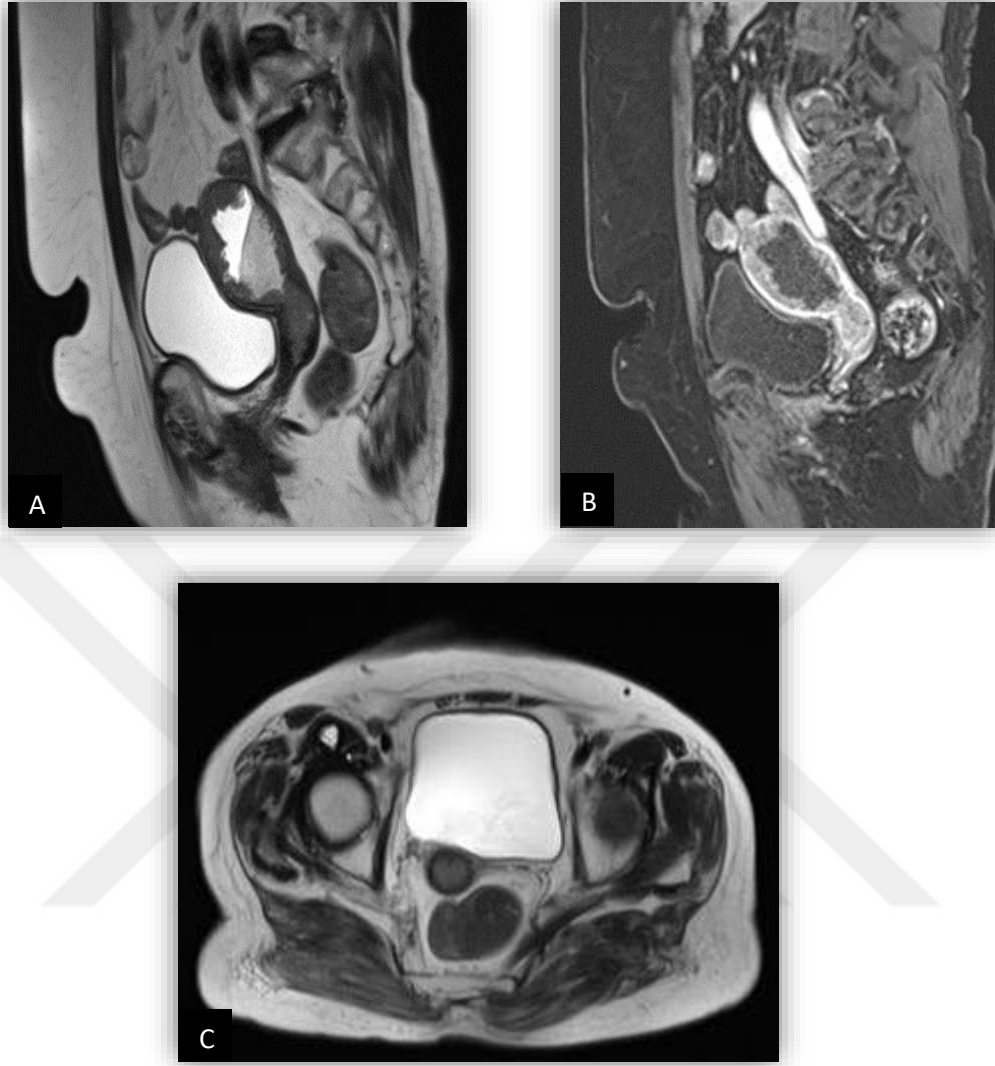
Gruplar	Histopatolojik Alt Tip	Hasta Sayısı
1.grup	Endometrioid	34
2.grup	Sarkom	4
3.grup	Non endometrioid (diğer)	13

1.grubun ortalama ADC değeri $0.76 (\pm 0.12) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, minimum $0.54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ve maksimum $0.99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulundu. 2.grubun ortalama ADC değeri $0.74 (\pm 0.35) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, minimum $0.25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ve maksimum $1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulundu. 3.grubun ortalama ADC değeri $0.78 (\pm 0.20) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, minimum $0.25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ve maksimum $1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulundu (Tablo 16).

Tablo 16. Ortalama ADC değerlerinin histopatolojik alt tipleri ayırt etmedeki etkinliği

HİSTOPATOLOJİK TİP	ADC				
		Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
	Endometrioid	$0.76 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,	$0.12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,	$0.54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,	$0.99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,
	Sarkom	$0.74 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,	$0.35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,	$0.25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,	$1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,
	Non endometrioid	$0.78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,	$0.20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,	$0.25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,	$1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,
➤ Endometrioid ile sarkom için p değeri 0.912 ➤ Endometrioid ile non endometrioid için p değeri 0.620					

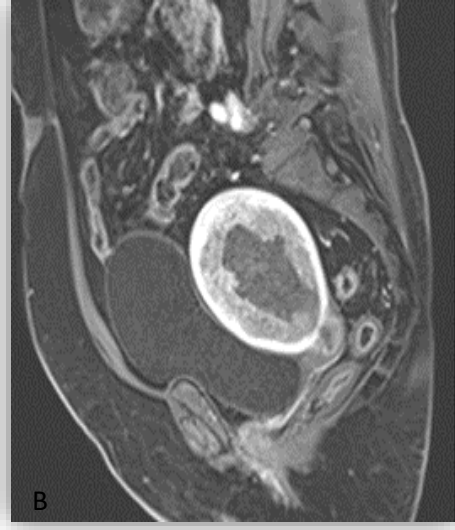
Endometrioid ile sarkom grubundaki hastalar ve endometrioid ile non endometrioid grubundaki hastaların ortalama ADC değerleri karşılaştırıldığında sırasıyla p değerleri 0.912 ve 0.620 bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı değildi.



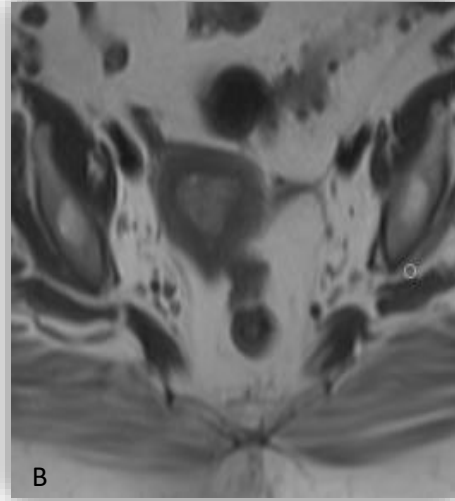
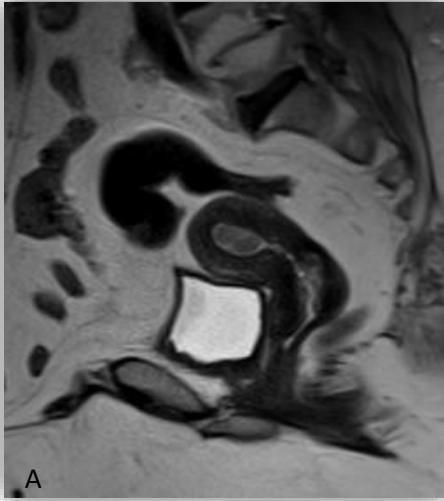
Resim 1: 72 yaşında endometrioid karsinom tanılı hastada A- sagittal T2AG’ de servikal yayılım izleniyor ve endometrial kavite içerisinde seviyelenme veren sıvı sinyalleri mevcut. B-Kontrastlı sagittal yağ baskılı T1AG’ de geçiş zonunda silinme-düzensizlikler ve miyometriumun %50’ sinden fazlasının invaze olduğu izleniyor. C- Aksiyel T2AG’ de normal miyometriumun belirgin incelendiği izleniyor. **Miyometrial invazyon %50’ den fazla, servikal yayılım var.**



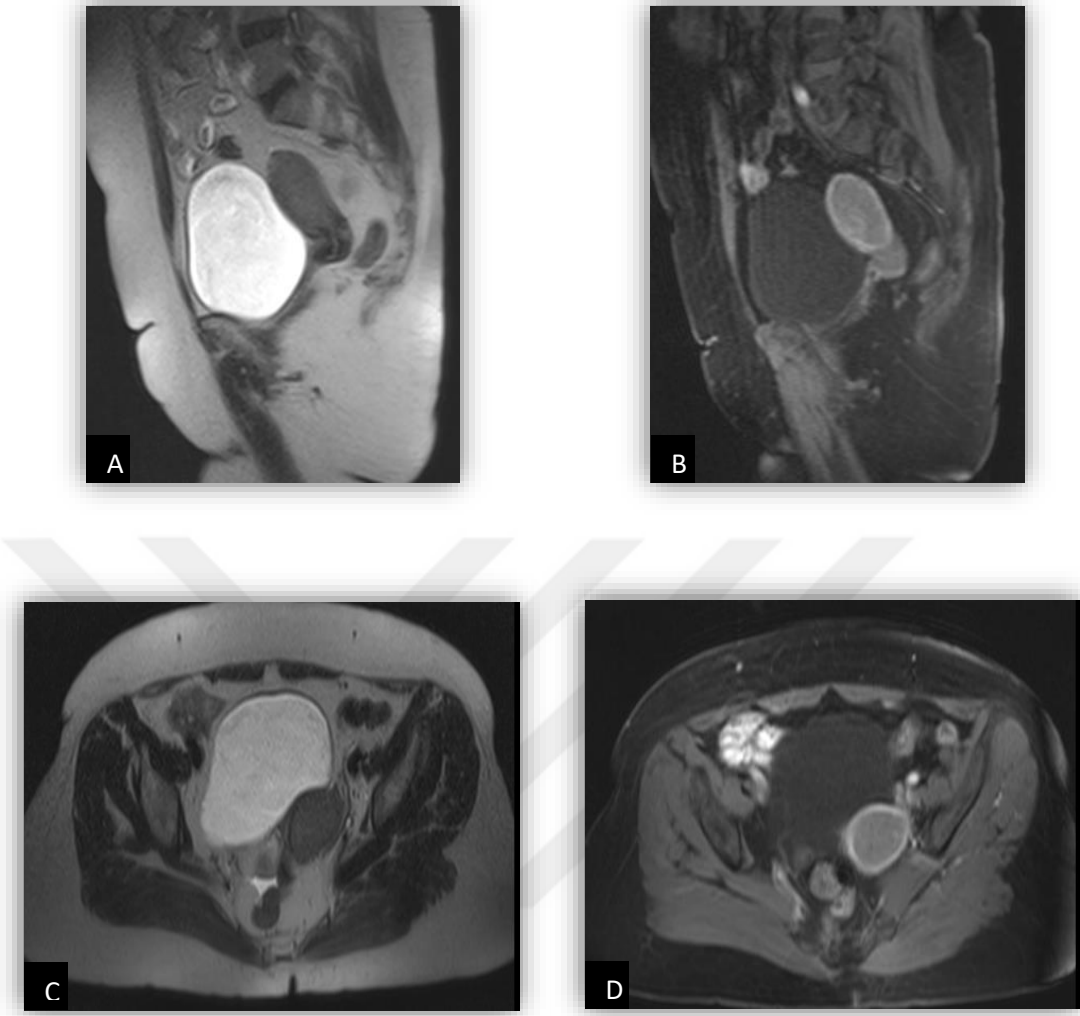
Resim 2: 42 yaşında endometrioid karsinom tanılı hastada sagittal A-T2AG' de servikal yayılım olduğu görülüyor ve endometrial kavite içerisinde hipointens kitle izleniyor. B-Kontrastlı sagittal yağ baskılı T1AG' de geçiş zonunda düzensizlikler ve servikal yayılım izleniyor. C-Aksiyel T2AG' de fundus sol kesiminde miyometriumun %50' sinden fazlasının invaze olduğu görülüyor. **Miyometrial invazyon %50' den fazla, servikal yayılım var.**



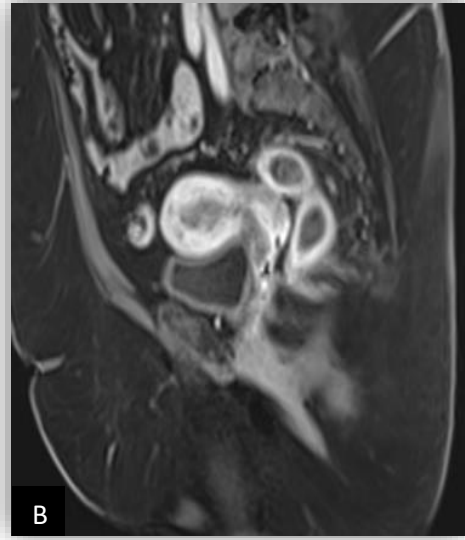
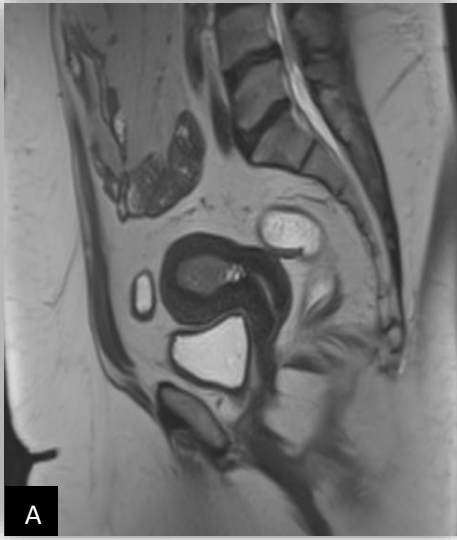
Resim 3: 63 yaşında endometrioid karsinom tanılı hastada A-Sagittal T2AG' de servikal yayılım olduğu izleniyor, kavite içerisinde heterojen hipointens geçiş zonunda silinmeye neden olan ve miyometriumun %50' sinden fazlasını invaze eden kitle izleniyor. B-Kontrastlı sagittal yağ baskılı T1AG' de geçiş zonunda düzensizlikler ve servikal yayılım izleniyor. **Miyometrial invazyon %50' den fazla, servikal yayılım var.**



Resim 4: 67 yaşında endometrioid karsinom tanılı hastada A- sagittal T2AG' de servikal yayılım olduğu izleniyor, kavite içerisinde belirgin miyometrial invazyona neden olmayan hipointens kitle izleniyor. B- Ancak aksiyel T2AG' de geçiş zonunda düzensizlikler var. **Miyometrial invazyon %50' den az, servikal yayılım var.**



Resim 5: Atrofik uterusu olan 53 yaşında endometrioid karsinom tanılı hasta A- Sagittal T2AG ve C- Aksiyel T2AG’ de servikal yayılım olduğu ve geçiş zonunun seçilemediği, B-Kontrastlı sagittal ve D- aksiyel yağ baskılı T1AG’ de normal miyometriumun belirgin ince olduğu hastada %50’ den daha fazla invazyon olduğu düşünüldü. Ancak histopatolojik incelemede servikal invazyon olmasına rağmen, miyometriumda %50’ den az invazyon vardı. **Miyometrial invazyon %50’ den az, servikal yayılım var.**



Resim 6: 64 yaşında endometrioid karsinom tanılı hastada A- sagittal T2AG’ de serviksin normal olduğu izleniyor, endometrial kavite içerisinde hipointens kitle mevcut ancak geçiş zonu düzgün görülüyor. B- Kontrastlı sagittal yağ baskılı T1AG’ de ise geçiş zonunda düzensizlikler izleniyor. **Miyometrial invazyon %50’ den az, servikal yayılım yok.**



Resim 7: 66 yaşında seröz karsinom tanılı hastada A- sagittal T2AG’ de diffüz adenomyozis ile uyumlu geçiş zonunda kalınlaşma ve milimetrik kistler izleniyor. Ayrıca serviksin normal olduğu görülüyor. B- Aksiyel T2AG’ de hipointens geçiş zonu düzenli izleniyor, fundus sağ kesiminde küçük boyutta hipointens kitle izleniyor. **Miyometrial invazyon yok, servikal yayılım yok.**

5. TARTIŞMA

Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerde görülen en sık, gelişmekte olan ülkelerde ise serviks kanserinden sonra ikinci sıklıkta izlenen jinekolojik kanserdir [108].

Endometrial kanserde prognozu belirleyen faktörler, tümörün evresi, miyometrial invazyon derecesi, servikal invazyon varlığı, lenf nodu metastazıdır [195]. Miyometrial invazyon ve servikal invazyon ekstrauterin yayılım için risk faktörü olup tedavi planını belirlemektedir [196]. Yüzeysel miyometrial invazyon ($<50\%$) olan hastalarda lenf nodu metastazı insidansı 3% iken, derin miyometrial invazyon ($\geq 50\%$) olan hastalarda bu oran 40% ların üstüne çıkmaktadır [8-10]. Endometrial kanserlerde tedavi yöntemi cerrahi olup primer cerrahi yöntemi histerektomi ve bilateral salpingooferektomidir. Derin miyometrial invazyon (evre IB $\geq 50\%$ invazyon) ve servikal invazyon (evre II) varlığında histerektomi ve bilateral salpingooferektomiye ek olarak bilateral pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılmaktadır [197]. Lenfadenektomi endometrial kanserlerde evrelemenin bir parçası olsa da erken evre kanserlerde (IA) lenfadenektominin yaşam süresi üzerine etkisi yoktur [198,199]. Cerrahi öncesinde miyometrial invazyon derecesinin ve servikal invazyon varlığının bilinmesi hastanın cerrahi operasyon planını belirlemeye yardımcı olacak, erken evre hastalarda gereksiz lenf nodu diseksiyonunun erken ve geç komplikasyonlarından hastaları koruyacaktır.

Endometrial kanserlerde miyometrial ve servikal invazyonu belirlemekte altın standart yöntem histopatolojik incelemedir. Histopatolojik inceleme ancak cerrahi sonrasında yapılabilmektedir. Bundan dolayı, endometrial kanser için ameliyat öncesi doğru evreleme bilgisi sağlayabilen noninvaziv görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır. Endometrial kanserin preoperatif evrelendirilmesinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Transvajinal Ultrasonografi (TVUS) gibi çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır. MRG' nin, noninvaziv olması, radyasyon içermemesi, multiplanar görüntüleme yapabilmesi, yüksek yumuşak doku kontrast rezolüsyonu, multiple görüntüleme parametresi içermesi nedeniyle miyometrial ve servikal invazyonun saptanmasında TVUS ve BT' den daha etkili olduğu gösterilmiştir [16-25]. Günümüzde, kadın pelvik malignitelerinin tanısında, evrelenmesinde, tedavi yönetiminde,

tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve tedavi sonrası hastanın takibinde MRG giderek yaygınlaşan ve kabul gören bir yöntemdir [26].

Çalışmamızda, ortalama hasta yaşı 59.9, en sık histolojik tip ise %77,6 (52/67) ile endometrioid karsinom olduğu görülmüş olup bu bulgular literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir [200].

Endometrial kanseri olan ancak doğurganlığının devam etmesini isteyen hastalarda miyometrial invazyon olup olmadığının cerrahi öncesi bilinmesi önemlidir. Eğer miyometrial invazyon yoksa bu hastalara hormon tedavisi uygulanabilir [201]. 3T MRG ile yapılan çalışmalarda miyometrial invazyon olmayan hastaları belirlemede MRG' nin sensitivite ve spesifisitesi sırasıyla %71-100 ve %70-87 arasında bulunmuştur [202-204]. Bizim çalışmamızda miyometrial invazyon olmayan hastalarda MRG' nin sensitivite %75, spesifisite %98 olarak bulunmuştur. Sensitivite değerimiz literatürle benzerlik gösterirken, spesifite değerlerimiz literatür değerlerinden daha yüksektir. Çalışmamızda 67 hastanın sadece 4' ünde miyometrial invazyon yoktu. Miyometrial invazyon olmayan hastaların sayısının az olması spesifite değerimizin yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir. MRG bu 4 hastanın 3' ünde doğru evreleme yaparken, 1 hastada yüksek evreleme yaptı. Yüksek evreleme yaptığımız hastanın patoloji sonucuna bakıldığında tümörün polip içinde sınırlı olduğu, MRG tetkiki tekrar incelendiğinde polip nedeniyle geçiş zonunda düzensizlik olduğu ve bu nedenle yüksek evreleme yapıldığı anlaşıldı. Ayrıca histopatolojik incelemede yüzeysel (<%50) miyometrial invazyon olan bir hastada, MRG' de miyometrial invazyon yok diyerek düşük evreleme yaptık. Düşük evreleme yaptığımız bu hastada küçük tümör boyutu ve mikroskobik düzeyde invazyon varlığının yanılmamıza yol açtığını düşünmekteyiz.

Miyometrial invazyonu olan hastalarda invazyonun %50' den az (IA) ya da fazla (IB) olması uygulanacak cerrahi yöntemi değiştirmekte, evre IB hastalarına bilateral pelvik ve abdominal lenf nodu diseksiyonu da yapılmaktadır. Bu nedenle miyometrial invazyon derecesinin bilinmesi önemlidir. 3T MRG ile yapılan çalışmalarda derin miyometrial invazyonu olan hastaları belirlemede MRG' nin sensitivite ve spesifisitesi sırasıyla %70-93 ve %94-100 arasında bulunmuştur [202-204]. Bizim çalışmamızda derin miyometrial invazyonu olan hastaları belirlemede MRG' nin sensitivitesi %95, spesifisite %88 olarak bulunmuş olup bu değerler literatür verilerine yakın değerlerdir. Çalışmamızdaki 67 hastanın 23' ünde histopatolojik incelemede derin miyometrial invazyon ($\geq$ %50) vardı. Bu 23 hastanın 22' sine MRG' de doğru evreleme yapılırken bir hastaya düşük evreleme

yapılmıştır. Ayrıca histopatolojik incelemede yüzeysel (<%50) miyometrial invazyon olan 5 hastaya MRG’ de derin miyometrial invazyon ($\geq$ %50) var diyerek yüksek evreleme yaptık. Yüksek evreleme yaptığımız 5 hastanın birinde retrovert ve atrofik uterus nedeniyle, iki hastada büyük hacimli endometrial kitlenin miyometriumda distansiyon ve incelmeye yapması nedeniyle, diğer iki hastada eşlik eden intramural miyomlar ve adenomyozis varlığı nedeniyle geçiş zonu heterojen ve düzensiz görünümde olması nedeniyle yanıldığımızı düşünüyoruz. Endometrial karsinomun miyometriumdan daha az kontrastlanması nedeniyle kontrastlı T1A görüntülerin özellikle yaşlılarda ve T2A görüntülerde geçiş zonu (GZ) zorlukla seçilebilen hastalarda miyometrial invazyonu göstermekte yararlı olduğu düşünülmektedir [18,189,205]. Biz de çalışmamızda hem T2A görüntüleri hem de kontrastlı T1A görüntüleri değerlendirdik. Ancak yine de atrofi nedeniyle ya da büyük kitlelerin bası nedeniyle miyometriumu incelttiği durumlarda miyometrial kalınlık azaldığında, miyometrial invazyon miktarını belirlemek zorlaşmaktadır. Ayrıca miyomlar ve adenomyozis tümör sınırını belirlemeyi zorlaştırmakta ve yanlış evrelemeye neden olabilmektedir [195, 202].

Servikal invazyon varlığı prognozu kötüleştirmektedir [206]. Servikal invazyon varlığında total histerektomi yerine radikal histerektomi yapılmakta, bilateral salpingooferektomi ile birlikte bilateral pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu gibi daha agresif cerrahi yapılmaktadır [197]. Bu nedenle cerrahi öncesinde servikal invazyon olup olmadığının bilinmesi tedavi şeklini belirlemede yardımcı olacaktır.

Literatürde MRG’ nin servikal yayılımı göstermedeki sensitivite, spesifisite ve doğruluk oranları sırasıyla %41-88, %87-100 %83-98 olduğu görülmektedir [4,7,207,208]. Bizim çalışmamızda da MRG’ nin servikal yayılımı göstermedeki sensitivite, spesifisite ve doğruluk oranlarımız sırasıyla %72, %100 ve %95 olarak bulunmuş olup bu sonuçlar literatür ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda servikal invazyon olmayan hastaların tamamına doğru evreleme yapılırken, servikal invazyon olan 11 hastanın 8’ ine doğru evreleme, 3 hastaya ise yanlış evreleme yapılmıştır. Uterin anomalilerin, nabohti kistlerinin, servikal yerleşimli myomların ve tümör ile servikal epitel arasında zayıf kontrast farkının MRG’ de evreleme hatalarına neden olabileceği belirtilmektedir [195,209]. Bizim çalışmamızda yanlış evreleme yaptığımız 3 olguda uterin anomali, myom ya da nabohti kisti yoktu. Hem çalışmamızda hem de literatür verilerinde spesifite çok yüksek iken sensitivitenin daha düşük olduğu görülmektedir. Bu bulgu MRG’ nin servikal invazyon

olmadığını göstermede etkili olduğu ancak invazyonu olan hastalarda invazyon varlığını göstermede etkinliğinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Bunun nedeninin MRG' nin makroskopik invazyonları gösterebilmesine rağmen mikroskobik invazyonlarda serviks ile kitle arasında yeterli kontrast farkı oluşmadığından mikroskobik invazyonları göstermede yetersiz olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. MRG' nin yüksek spesifitesi, servikal invazyon izlenmeyen hastalarda radikal histerektomi yerine daha az agresif bir cerrahi yöntem uygulanmasına yardımcı olabilir [210].

Son zamanlarda, nöroradyolojik alanda kullanıldığı gibi vücudun diğer bölgelerinde de 3T MRG kullanımı artmıştır. Genel olarak, 3T MRG, 1.5T MRG ile kıyaslandığında daha yüksek sinyal-gürültü oranı (SNR) ve daha yüksek uzaysal çözünürlük sağlar [211]. Ancak 3T MRG' nin daha fazla manyetik duyarlılık artefaktlarına neden olması, dielektrik etki ve azaltılmış radyofrekans penetrasyon gücünden kaynaklanan alan inhomojenitesi gibi dezavantajları da mevcuttur [212-215]. Torricelli ve arkadaşları, endometrium kanserli hastalarda miyometrial invazyon derinliğinin saptanmasında 3T MRG' nin spesifite, NPV ve tanısal doğruluk oranının, Cunha ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma [216] dışında, 1.5T MRG' ye üstün olduğunu göstermişlerdir [204]. Ancak birçok çalışmada ise 3T ile 1.5T MRG arasında görüntü kalitesi, miyometrium kontrastlanma miktarı ve endometrium kanserin lokal evrelemesinde belirgin fark olmadığı belirtilmektedir [202,217]. Bizim sonuçlarımız da 3T ile 1.5 T MRG arasında fark olmadığını göstermektedir.

Bin Yan ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmada 98 endometrium kanserli hasta, ADC değerlerine göre preoperatif tümör gradelemesi ve histolojik alt tipi ayırt etme açısından değerlendirilmiş olup ortalama ADC değeri faydalı bulunmuştur. Çalışmada, ortalama ADC değerinin sadece endometrioid adenokarsinomda histolojik tümör grade ile korelasyon gösterdiği görülmüştür. Yüksek gradeli endometrioid adenokarsinomda düşük gradeli olanlar ile kıyaslandığında bu değerler önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Çalışmada sensitivite %84,6, spesifite %74,6, doğruluk %76,3 ve cutoff değeri $0.835 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bulunmuştur. Ayrıca karsinosarkomların (KS) ortalama ADC değerleri, yüksek gradeli karsinosarkom dışı endometrium tümörleri ile kıyaslandığında belirgin yüksek bulunmuştur [34].

Qiu Bi ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları çalışmada, uterin sarkomların farklı alt tiplerini preoperatif dönemde ayırt etmede MRG' nin özellikleriyle kombine edilmiş klinik parametrelerin değeri araştırılmıştır. Klasik MRG özellikleri ile birlikte tümörün

ortalama ADC değeri, minimum ADC değeri ve tümör/kas ADC oranı (rADC) kullanılmıştır. Postoperatif patoloji sonuçlarıyla doğrulanmış 71 uterin sarkomlu hasta değerlendirilmiştir. Hastalar, uterin sarkom alt tiplerinden olan leiomyosarkom (LMS), endometrial stromal sarkom (ESS) ve karsinosarkom (KS)' dan oluşmaktaydı. Sonuç olarak klinik parameteler (yaş ve klinik belirtiler) ve klasik MRG özellikleri (tümör lokalizasyonu, şekli, kistik/nekrotik değişiklik, rADC değerleri ve solid kısmın T1AG ve T2AG sinyalleri) uterus sarkomlarının farklı alt tiplerini ayırt etmede yardımcı olduğu bulunmuştur. Ayrıca rADC değerlerinde ESS ve KS arasında önemli bir fark olduğunu bulunmuştur. Bunun nedenin ise, KS' nin oldukça yüksek malign potansiyele sahip bir tümör olması ve ESS' nin daha sık kistik değişiklik ve nekroz özellikleri göstererek tümörün solid kısmındaki ADC değerlerini artırmasından kaynaklandığı vurgulanmıştır [218].

Karakaş ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmada uterin endometrial kavite tümörlerinin ayırıcı tanısında ADC ölçümünün etkinliği araştırılmıştır. 36 hastayı, 1.grup endometrium kanserli hastalar, 2.grup endometrial polipli hastalar, 3.grup ise submüköz leiomyomlu hastalar olarak ayırmıştır. Ek olarak malign lezyona sahip hastalar A grubu, benign lezyonlu hastalar ise B grubu olarak ayrılmıştır. Tüm hastalarda tümör/dış miyometrium ADC oranı hesaplanmıştır. Sonuç olarak 1.gruptaki ortalama ADC değeri 2. ve 3. gruptakilerden düşük, 3.gruptakilerde 2.gruptakilerden düşük bulunmuştur. Ortalama miyometrial ADC değerleri açısından grup A ve B arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir ($P= 0,792$). Ancak ortalama tümöral ADC değerleri ve ortalama ADC oranları açısından grup A ve B arasında istatistiksel olarak önemli bir fark gösterilmiştir ($P < 0.001$) [219].

Kishimoto öncülüğünde 2015 yılında yapılan çalışmada endometrioid adenokarsinomlu 30 hastada ortalama ADC değeri ile histopatolojik olarak tümörün sellülaritesi ve grade arasında korelasyon varlığı araştırılmıştır. Sonuç olarak, bu hasta grubunda ADC değerleri ile tümör sellülaritesi arasında önemli bir ters korelasyon olduğu ancak tümör grade (G1, G2 ve G3) ile ortalama ADC değerleri arasında önemli bir farklılık olmadığı gözlenmiştir [220].

47 hasta ile preoperatif MRG' de tümör düzeyinden elde edilen ortalama ADC değerlerinin histopatolojik alt tipleri ayırt etmedeki etkinliğini araştırdığımız çalışmamızda; Endometrioid ile sarkom grubundaki hastalar ve endometrioid ile non endometrioid

grubundaki hastaların ortalama ADC değerleri karşılaştırıldığında sırasıyla p değerleri 0.912 ve 0.620 bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yapılan yayınlarda ortalama ADC değerinin tümörün histopatolojik alt tipi doğrudan belirleyemediği ancak klinik parametreleri ve klasik MRG özelliklerini ortalama ADC değerleri ile birlikte değerlendirildiğinde ayrımı sağlamada ipuçları ortaya çıkarabildiği gördük. Bizim alışmamızda olduğu gibi tek başına tümör ortalama ADC değeri kullanmak histopatolojik alt tipleri ayırt etmede yetersizdir. Ayrıca alışma grubumuzdaki hastaların çoğunluğunun endometrioid alt tipte olması ve az sayıda endometrioid dışındaki karsinomla kıyaslanması da istatistiksel olarak anlamsız sonuç çıkmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Miyometrial invazyonu olmayan hasta sayısı çok azdı (4 hasta). Tümör histopatolojik alt tipini ayırt etmek için ortalama ADC değeri ölçümü yapılabilen hasta sayısı azdı.

6. SONUÇ

Çalışmamızda endometrial kanserli hastalarda miyometrial invazyon derinliğini belirlemede MRG' nin doğruluk oranı %88, servikal invazyon varlığını göstermede doğruluk oranı %95 olarak bulunmuş olup MRG tetkiki endometrial kanserlerin lokal evrelemesinde yüksek doğruluk oranına sahip bir görüntüleme yöntemidir.

MRG ile ortalama ADC değerlerinin histopatolojik alt tipleri ayırt etmedeki etkinliği net olarak gösterilememiştir. Bu konuda literatürde yeterli yayın olmadığı ve mevcut yayınlara bakıldığında ise ortalama ADC değeri ile tümörün histopatolojik alt tipi arasında doğrudan bir bağlantı yapılamadığı görülmüştür. Bu konuda daha kapsamlı ve multiparametrik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Ye T, Zeng MS, Rao SX. Comparative Study between MRGI Features and Pathology in FIGO Stage I and II Endometrial Carcinoma. *The Chinese-German Journal of Clinical Oncology* 2006; 209-212
2. Bell D.J., Pannu H.K. Radiological assessment of gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 38:45-68, vii
3. Prat J., Gallardo A., Cuatrecasas M., Catasus L. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology* 2007; 39:72-87
4. Sala E, Crawford R, Senior E, Shaw A, Simcock B, Vrotsou K, Palmer C, Rajan P, Joubert I, Lomas D. Added Value of Dynamic ContrastEnhanced Magnetic Resonance Imaging in predicting Advanced Stage Disease in Patients With Endometrial Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 141-146.
5. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 103-104.
6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63:11-30
7. Nagar H, Dobbs S, McClelland HR, Price J, McCluggage WG, Grey A. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting cervical involvement in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 431-434.
8. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT *et al.* Surgical staging in endometrial cancer: clinical pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 825–32.
9. Piver MS, Lele SB, Barlow JJ, Blumenson J. Paraaortic lymph node evaluation in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 97–100.
10. Larson DM, Connor GP, Broste SK, Krawisz BR, Johnson KK. Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 394–8.
11. Messiou C, Spencer JA, Swift SE. MRG staging of endometrial carcinoma. *Clin Radiol.* 2006;61(10):822–832.
12. Haldorsen IS, Salvesen HB. Staging of endometrial carcinomas with MRGI using traditional and novel MRGI techniques. *Clin Radiol.* 2012;67(1): 2–12

13. Wang JP, Yu TL, Bai RJ, Sun HR, Zhao X, Li YJ. The Value of the Apparent Diffusion Coefficient in Differentiating Stage IA Endometrial Carcinoma From Normal Endometrium and Benign Diseases of the Endometrium: Initial Study at 3-T Magnetic Resonance Scanner. *J Comput Assist Tomogr* 2010; 34: 332-337.
14. Bedner R, Rzepka-Gorska I. Hysteroscopy with directed biopsy versus dilatation and curettage for the diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in perimenopausal women. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007; 28: 400-402.
15. Shen SH, Chiou YY, Wang JH, Yen MS, Lee RC, Lai CR, Chang CY. Diffusion-weighted singleshot echo-planar imaging with parallel technique in assessment of endometrial cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 481-488.
16. Kim SH, Kim HD, Song YS, Kang SB, Lee HP. Detection of deep myometrial invasion in endometrial carcinoma: comparison of transvaginal ultrasound, CT, and MRGI. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 766-72.
17. Arko D, Takac I. High frequency transvaginal ultrasonography in preoperative assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *J Ultrasound Med* 2000; 19: 639-43.
18. Yamashita Y, Harada M, Sawada T, Takahashi M, Miyazaki K, Okamura H. Normal uterus and FIGO stage I endometrial carcinoma: dynamic gadolinium-enhanced MRG imaging. *Radiology* 1993; 186: 495-501.
19. Sironi S, Taccagni G, Garancini P, Belloni C, DelMaschio A. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: assessment by MRG imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158: 565-9.
20. Scoutt LM, McCarthy SM, Flynn SD et al. Clinical stage I endometrial carcinoma: pitfalls in preoperative assessment with MRG imaging. *Radiology* 1995; 194: 567-72.
21. Frei KA, Kinkel K. Staging endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 850-5.
22. Chung HH, Kang SB, Cho JY et al. Accuracy of MRG imaging for the prediction of myometrial invasion of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 654-9.
23. Nakao Y, Yokoyama M, Hara K et al. MRG imaging in endometrial carcinoma as a diagnostic tool for the absence of myometrial invasion. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 343-7.
24. Sahdeva A, Reznec RH. Magnetic Resonance imaging of endometrial and cervical cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1138: 214-32.

25. Yamashita Y, Mizutani H, Torashima M et al. Assessment of myometrial invasion by endometrial carcinoma: transvaginal sonography vs contrast enhanced MRG imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 595–9.
26. Punwani S. Contrast enhanced MRG imaging of female pelvic cancers: established methods and emerging applications. *Eur J Radiol* 2011; 78:2-11.62
27. Takeuchi M, Matsuzaki K, Nishitani H. Diffusionweighted magnetic resonance imaging of endometrial cancer: differentiation from benign endometrial lesions and preoperative assessment of myometrial invasion. *Acta Radiol* 2009; 50:947–953.
28. Tamai K, Koyama T, Saga T, et al. Diffusion-weighted MRG imaging of uterine endometrial cancer. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26:682–687.
29. Bharwani N, Miquel ME, Sahdev A, et al. Diffusionweighted imaging in the assessment of tumour grade in endometrial cancer. *Br J Radiol* 2011; 84:997–1004
30. Brown L. Pathology of uterine malignancies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; 20:433–447.
31. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366:491–505.
32. Yan, B., Zhao, T., Liang, X., Niu, C., & Ding, C. Can the apparent diffusion coefficient differentiate the grade of endometrioid adenocarcinoma and the histological subtype of endometrial cancer? *Acta Radiologica*, 2018;59(3), 363–370.
33. Gray H. The urogenital sistem. In: Goss CM, ed. *Anatomy of the human body*, 29 th ed. 1973:1265-1339.
34. Jones S. W, Jones GS. *Anatomy*. In: Novak’ s textbook of Gynecology;10 th ed. Baltimore: Williams, Wilkins,1981:1-6.
35. Hassa H. (2007). Uterusun embriyolojik gelişimi ve konjenital anomalileri. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* ,3(40):1-7.
36. T.W. Sadler. (1990). *Langman’ s Medikal Embriyoloji Türkçesi*. Ankara: Palme yayınevi. 257-272.
37. Nussbaum AR, Sanders RC, Jones MD. Neonatal uterine morphology as seen on real time US. *Radiology* 1997; 125: 477.
38. Yıldırım M, *Klinik jinekoloji*. Ankara 1992: 1-8.
39. <http://www.apsu.edu/thompsOnj/Anatomy>. 2009-11-14.

40. Ellis H., Mahadevan V. Clinical anatomy: applied anatomy for students and junior doctors, Thirteenth edition. ed, 2006.
41. Lindeque BG. Management of cervical premalignant lesions. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2005; 19:545.
42. Hecht LJ, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. J Clin Oncol 2006; 24:4783-91.
43. Crum CP. The female genital tract. In: Kumar, Abbas, Fausto. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed, China: Elsevier Saunders;2005.p.1059-117.
44. Kaplan A, Alaittin E. Anatomi Kitabı Cilt 1. 432-434.
45. Balfe DM, Peterson RR, Lee JKT. Normal abdominal anatomy. In: Lee JKT, Sagel SS; Stanley RJ (eds). Computed body tomography.1983;131-165.
46. Schwalm H, Dubrausky V. The structure of musculature of human uterus: Muscles and connective tissue. Am J Obstet Gynecol 1996; 94: 391- 404.
47. Mutter GL, Nucci, MRG, Robboy SJ. Endometritis, metaplasias, polyps, and miscellaneous changes. In: Robboy' s Pathology of the Female Reproductive Tract, 2nd ed., Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, et al (Eds), Churchill Livingstone Elsevier, Oxford 2009. p.343.52
48. Kim KR, Peng R, Ro JY, Robboy SJ. A diagnostically useful histopathologic feature of endometrial polyp: the long axis of endometrial glands arranged parallel to surface epithelium. Am J Surg Pathol 2004; 28:1057.
49. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2010; 116:1197.
50. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA (Çeviri Edit Erk A): Novak' s Gynecology Türkçesi Novak Jinekoloji. Williams & Wilkins 1996 (Nobel Tıp Kitabevleri); sf:1057-97
51. Atasü T, Şahmay S: Jinekoloji (Kadın Hastalıkları): 2. Baskı Nobel Tıp Kitapevi 2001; s: 299-314.
52. Reinhold C, Tafazoli F, Mehio A, et al. Uterine adenomyosis: endovaginal US and MRG imaging features with histopathologic correlation. Radiographics 1999; 19 Spec No: S147.

53. Kilcku P, Erkkola R, Granroos M. Nonspecificity of symptoms related to adenomyosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 229
54. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:100.
55. Holst J, Koskela O, von Schoultz B. Endometrial findings following curettage in 2018 women according to age and indications. *Ann Chir Gynaecol* 1983; 72: 2747
56. Procope B-J. Aetiology of postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971; 50: 311-3
57. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993; 82:736.
58. Lee KR, Scully RE. Complex endometrial hyperplasia and carcinoma in adolescent and young women 15 to 20 years of age: a report of 10 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1989; 8:201–13.
59. Hendrickson MRG, Longacre TA, Kempson RL. The uterine corpus. In: Mills SE, Carter D, Reuter VE, Greenson JK, Stoler MH, Oberman HA. *Stenberg's diagnostic surgical pathology*. 4th. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.p.2435-43
60. Horn LC, Meinel A, Handzel R, Eibenkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: an update. *Ann Diagn Pathol* 2007; 11:297-311.
61. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, Voigt LF, Weiss NS. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 678.e1-6.
62. Lacey JV Jr, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas* 2009; 63:39-44.
63. Hedrick Ellenson L, Ronnett BM, Kurman RJ. Precursor Lesions of Endometrial Carcinoma. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th ed, Kurman RJ, Hedrick Ellenson L, Ronnett, BM (Eds), Springer, New York 2010. p.360-361.53
64. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, et al. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75:135.

65. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman, et al. Uterine corpus. In: *Histological Typing of Female Genital Tract Tumours*, 2nd ed., Springer-Verlag, New York 1994. p.13
66. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000; 76:287.
67. Kurman RJ, Kaminski pf, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: a long term studyof 'unuterated' hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56: 403-12
68. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497:67.
69. Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC, Gallup DG. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006; 106:804-11.
70. Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the uterine corpus. World Health Organization Classification of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Germany: IARC Press. 2003; p. 217-57
71. Baak JP, Ørbo A, van Diest PJ, et al. Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:930.
72. Mutter GL, Baak JP, Crum CP, et al. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry. *J Pathol* 2000; 190:462.
73. Lacey JV Jr, Mutter GL, Nucci MRG, et al. Risk of subsequent endometrial carcinoma associated with endometrial intraepithelial neoplasia classification of endometrial biopsies. *Cancer* 2008; 113:2073
74. Orbo A, Baak JP, Kleivan I, Lysne S, Prytz PS, Broeckaert MA, Slappendel A, Tichelaar HJ. Computerised morphometrical analysis in endometrial hyperplasia for the prediction of cancer development. A long-term retrospective study from northern Norway. *J Clin Pathol* 2000; 53:697-703.
75. Fleischer AC, Herbert CM, Hill GA, et al. Transvaginal sonography of the endometrium during induced cycles. *J Ultrasound Med* 1991; 10: 93-5
76. Benito V, Lubrano A, Arencibia O, Andújar M, Alvarez E, Medina N, Falcón JM, Falcón O. Clinicopathologic analysis of uterine sarcomas from a single institution in the Canary Islands. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 Oct; 107(1):44-9.

77. Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997; 33:907.
78. Tropé CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol* 2012; 51:694.
79. Norris HJ, Taylor HB. Mesenchymal tumors of the uterus. I. A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors. *Cancer* 1966; 19:755.
80. Sherman ME, Devesa SS. Analysis of racial differences in incidence, survival, and mortality for malignant tumors of the uterine corpus. *Cancer* 2003; 98:176.
81. Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. *Gynecol Oncol* 2004; 93:204.
82. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm154510.htm> (Accessed on October 12, 2010).
83. Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 89:460.
84. Gadducci A, Cosio S, Romanini A, Genazzani AR. The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008 Feb; 65(2):129-42.
85. Ober WB. Uterine sarcomas: histogenesis and taxonomy. *Ann N Y Acad Sci* 1959 Jan; 75:568-85.
86. Clement PB, Scully RE. Pathology of Uterin Sarcomas. In: Coppleston M, Monaghan JM, Morrow CP, Tatterstal MHN. *Gynecologic Oncology*. 2nd Ed., New Yourk: Churchill Livingstone, 1992: 803 26.
87. McCluggage WG. Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? *J Clin Pathol* 2002 May;55(5):321-5.
88. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Erişim: (www.nccn.org). Erişim tarihi: 15.05.2012.
89. Crum C, Lee KR. Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology. Amsterdam: Elsevier Saunders, 2006.

90. Silverberg SG, Major FJ, Blessing JA, Fetter B, Askin FB, Liao SY, Miller A. Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus. A Gynecologic Oncology Group pathologic study of 203 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 9(1):1-19.
91. Sandberg AA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: leiomyosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2005; 161:1–19
92. Toledo G, Oliva E. Smooth muscle tumors of the uterus: a practical approach. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132:595–605
93. Tanaka YO, Nishida M, Tsunoda H, Okamoto Y, Yoshikawa H. Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential and leiomyosarcomas of the uterus: MRG findings. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20:998–1007
94. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994; 83:414–418
95. Yamashita Y, Torashima M, Takahashi M, et al. Hyperintense uterine leiomyoma at T2-weighted MRG imaging: differentiation with dynamic enhanced MRG imaging and clinical implications. *Radiology* 1993; 189:721–725
96. Clement PB, Scully RE. Mullerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Hum Pathol* 1990 Apr;21(4):363-81.
97. McCluggage WG. Mullerian adenosarcoma of the female genital tract. *Adv Anat Pathol* 2010 Mar;17(2):122-9.
98. Shi Y, Liu Z, Peng Z, Liu H, Yang K, Yao X. The diagnosis and treatment of Mullerian adenosarcoma of the uterus. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008 Dec;48(6):596-600.56
99. Rha SE, Byun JY, Jung SE, et al. CT and MRGI of uterine sarcomas and their mimickers. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181:1369.
100. Kitajima K, Murakami K, Kaji Y, Sugimura K. Spectrum of FDG PET/CT findings of uterine tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195:737.
101. Quade BJ. Pathology, cytogenetics and molecular biology of uterine leiomyomas and other smooth muscle lesions. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995; 7:35.
102. Murakami M, Tsukada H, Shida M, et al. Wholebody positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose for the detection of recurrence in uterine sarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:854–860

103. Arend R, Bagaria M, Lewin SN, et al. Long-term outcome and natural history of uterine adenocarcinomas. *Gynecol Oncol* 2010; 119:305–308
104. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69-90.
105. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012, <http://globocan.iarc.fr>.
106. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (Accessed on June 06, 2016).
107. Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RJ. Endometrial Karsinom 5th ed. USA: Springer;2002.p.501-59.
108. Ramirez NC, Lawrence WD. Uterus. *Modern Surgical Pathology Hong Kong: Saunders*;2003.p. 1327-77.
109. Yu, W., Cline, M., Maxwell, L. G., Berrigan, D., Rodriguez, G., Warri, A., & Hilakivi-Clarke, L. Dietary vitamin D exposure prevents obesity-induced increase in endometrial cancer in Pten+/- mice. *Cancer Prevention Research*, 2010;3(10), 1246–1258.
110. Friberg E, Orsini N, Mantzonos CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007;50(7):1365-74.
111. Gusberg SB & Hail RE. Precursors of corpus cancer. IH. The appearance of cancer of the endometrium in estrogenically conditioned patients. *Obstetrics and Gynecology* 1961; 17:397-412
112. Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1859
113. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365:1543. 57
114. Sturdee D W: HT' nin ilkeleri. *The Facts of Hormone Therapy for Menopausal Women*, first edition, Parthenon Publishing, London, 2004,23-38
115. Chu J, Schweid AI, Weiss NS. Survival among women with endometrial cancer: a comparison of estrogen users and nonusers. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:569.
116. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS: Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983; 61:403.

117. Hammond CB, Ory SJ: Endocrine problems in the menopause. Clin Obstet Gynecol 1982; 25:19
118. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W: Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. Lancet, 361:1810-1812,2003
119. Smith M, McCartney J. Occult High Risk Endometrial Cancer. Gynecol Oncol 1985;22
120. Ronnett BM, Seidman JD, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RJ. Pathology of the endometrial hyperplasia and carcinoma. USA: Marcel Dekker 2005.p.93-147.
121. Ollikainen M, Abdel-Rahman WM, Moisio AL, et al. Molecular analysis of familial endometrial carcinoma: a manifestation of hereditary nonpolyposis colorectal cancer or a separate syndrome? J Clin Oncol 2005; 23:4609.
122. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. JAMA 2016; 315:68.
123. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2015; 125:89.
124. Kwon JS, Scott JL, Gilks CB, et al. Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome. J Clin Oncol 2011; 29:2247.
125. Heald B, Mester J, Rybicki L, et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. Gastroenterology 2010; 139:1927.
126. Kaplan SD, Cole P: Epidemiology of cancer of the endometrium, 1980.
127. Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Br J Cancer 2008; 99:434.
128. Quereux C, Gabriel R: Non contraceptive benefits of oral contraception. Gynecol Obstet Fertil, 31: 1047-1051,2003.58
129. Weiss NS, Farewell VT, Szekely DR et al. Oestrogens and endometrial cancer: effect of other risk factors on the association. Maturitas 1980; 2:185-190
130. Stockwell HG & Lyman GH. Cigarette smoking and risk of female reproductive cancer. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1987; 157:35-40

131. Friedenreich, C. M., & Orenstein, M. R. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002;132(11 Suppl):3456S-3464S.
132. Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J. Coffee consumption and risk of cancers: a metaanalysis of cohort studies. *BMC Cancer* 2011; 11:96.
133. Tang NP, Li H, Qiu YL, et al. Tea consumption and risk of endometrial cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 605.e1.
134. Neill AS, Nagle CM, Protani MM, Obermair A, Spurdle AB, Webb PM; Australian National Endometrial Cancer Study Group. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol and risk of endometrial cancer: a casecontrol study, systematic review and meta-analysis, *Int J Cancer* 2013;132:1146-55
135. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, Deming SL, Anderson K, Bernstein L, Brinton LA, Cai H, Cerhan JR, Cozen W, Chen C, Doherty J, Freudenheim JL; Australian National Endometrial Cancer Study Group. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol* 2012; 176:269
136. WHO Classification of tumours of the female reproductive organs, 4, Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (Eds), World Health Organization, 2014. p.126, 150.
137. Conlon N, Leitaio MM Jr, Abu-Rustum NR, Soslow RA. Grading uterine endometrioid carcinoma: a proposal that binary is best. *Am J Surg Pathol* 2014; 38:1583.
138. Walsh CS, Blum A, Walts A, Alsabeh R, Tran H, Koeffler HP et al. Lynch syndrome among gynecologic oncology patients meeting Bethesda guidelines for screening. *Gynecol Oncol* 2010;116(3):516-21.
139. Eren FT. Endometrium kanserlerinde prognostik faktörler ve raporlama. 19. Ulusal Patoloji Kongresi 7-11 Ekim Kıbrıs 2009:113-8
140. Xiong J, He M, Jackson C, et al. Endometrial carcinomas with significant mucinous differentiation associated with higher frequency of k-ras mutations: a morphologic and molecular correlation study. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23:1231.
141. Huang CY, Tang YH, Chiang YC, et al. Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer- a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Gynecol Oncol* 2014; 133:221.

142. Fattaneh A. Tavassoli, Peter Devilee. Tumours of uterine corpus. Pathology and Genetics of Tumours Of The Breast And Female Genital Organs. WHO Classification Of Tumours. Lyon: IARC Press, 2003: 217-249.
143. Peison B, Benisch B, Fox H. Invasive keratinising squamous cell carcinoma of the endometrium as extension of invasive cervical squamous cell carcinoma. *Int J Surg Pathol* 1997;189-192
144. Quddus MRG, Sung CJ, Zhang C, Lawrence WD. Minor serous and clear cell components adversely affect prognosis in 'mixed-type' 'endometrial carcinomas: a clinicopathologic study of 36 stage-I cases. *Reprod Sci* 2010; 17:673.,59
145. Haberal Reyhan A.N. Endometriyum kanserinin patolojisi. In: Ayhan A, ed. *Jinekolojik Onkoloji*: Güneş Publishing, 2012:839-844
146. Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM, et al. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer* 2006; 106:87.
147. International Federation of Obstetrics and Gynecology: Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. *Int J Gynaecol Obstet* 1971; 9:172-80.
148. International Federation of Obstetrics and Gynecology: Annual report on the results of treatment in gynecologic cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1989; 28:189-93.
149. A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Assessment of prognostic factors in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2002;86(1):38-44.
150. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage 1 adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 63-9.
151. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 55-65
152. Zaino RJ, Kurman Rj, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage- a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 77:1115-1121,1997.
153. Hammond R, Johnson J: Endometrial hyperplasia. *Curr Obstet Gynaecol*, 14: 99-103,2004.

154. FIGO. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Obstet Gynecol* 1989; 28: 189.
155. Wheeler DJ, Bell KA, Kurman RJ, Sherman ME. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathological correlation. *Am J Surg Pathol* 2000;24(6):797-806.
156. Holland CM, Kitchener HC. The modern management of endometrial cancer. *Oncol Rev* 2007; 1: 103–119
157. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 419-26.
158. 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.
159. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, Lurain JR. Tumor size in the endometrial cancer. *Cancer* 1991; 67: 2791-4.
160. Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 2001;82(3):470-3.
161. Liao BS, Twiggs LB, Leung BS, Yu WC, Potish RA, Prem KA. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primary endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 463-7.
162. Stendahl U, Strang P, Wagenius G, Bergstrom R, Tribukait B. Prognostic significance of proliferation in endometrial adenocarcinomas: a multivariate analysis of clinical and flow cytometric variables. *Int J Gynaecol Pathol* 1991; 10: 271-84.
163. Mizuuchi H, Nasim S, Kudo R, Silverberg SG, Greenhouse S, Garret CT. Clinical implications of K-ras mutations in malignant epithelial tumors of the endometrium. *Cancer Res* 1992; 52: 2777-81.
164. Hetzel DJ, Wilson TO, Keeny GL, Roche PC, Cha SS, Podratz KC. HER- 2/neu expression: a major prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 179-85.
165. Bur ME, Perlman C, Edelmann L, Fey E, Rose PG. P 53 expression in neoplasm of the uterine corpus. *Am J Clin Pathol* 1992; 98: 81-7.

166. Molecular Basis of Cancer, 2nd ed. Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA and Liotta LA (eds) (2001). Philadelphia: Saunders
167. Stefansson IM, Salvesen HB, Immervoll H, Akslen LA. Prognostic impact of histological grade and vascular invasion compared with tumour cell proliferation in endometrial carcinoma of endometrioid type. *Histopathology* 2004; 44:472-9. 61
168. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Path* 2004;35(6):649-62.
169. The Genetic Basis of Human Cancer, 2nd ed. Vogelstein B, Kinzler KW (eds) (2002). New York: McGraw-Hill.
170. Greanman WT, Boronow RC, Morrow CP: Adenocarcinoma of the endometrium its metastatic lymph node potential. *Gynecol Oncol* 1976; 4:239.
171. Reagan JW; Fu YS: Pathology of endometrial carcinoma. in Coppleson M. (ed): *Gynecol Oncol*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1981.
172. Committee on Practice Bulletins- Gynecology. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2012; 120:197-206
173. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106:413.
174. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer* 2009; 9:460.
175. Skeel R.T, Khleif S (ed). (2013). *Kanser Kemoterapi El Kitabı*. (8.baskı). İstanbul: Nobel Tıp Yayınevi. 205-209.
176. Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. *Diagn Cytopathol* 2000; 23:260.
177. Gu M, Shi W, Barakat RR, et al. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol* 2001; 45:555.
178. Torres ML, Weaver AL, Kumar S, et al. Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstet Gynecol* 2012; 120:998.

179. Sanjuan A., Escaramis G., Ayuso J.R., et al. Role of magnetic resonance imaging and cause of pitfalls in detecting myometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278:535-539.
180. Kinkel K., Kaji Y., Yu K.K., et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999; 212:711-718.
181. Akin O., Mironov S., Pandit-Taskar N., Hann L.E. Imaging of uterine cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45:167-182.
182. Randall T.C., Kurman R.J. Progestin treatment of atypical hyperplasia and welldifferentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997; 90:434-440.
183. Hamm B, Forstner R. MRGI and CT of the Female Pelvis. Berlin 2007; 49-58.
184. Tarhan N.Ç., Aslan H. Jinekolojik kanserlerde bilgisayarlı tomografi. In: Ayhan A, ed. *Jinekolojik Onkoloji: Güneş Publishing*, 2012.
185. Klüner C., Hamm B. Normal imaging findings of the uterus. In: Hamm B, Forstner R, Beinder E, eds. *MRGI and CT of the female pelvis*. Berlin; New York: Springer, 2007:37-47.
186. Whitten C.R., DeSouza N.M. Magnetic resonance imaging of uterine malignancies. *Top Magn Reson Imaging* 2006; 17:365-377
187. Sala E, Wakely S, Senior E, Lomas D. MRGI of malignant neoplasm of the uterine corpus and cervix. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1577-87.
188. Manfredi R, Mirk P, Maresca G, Margariti PA, Testa A, Zanoni GF, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MRG imaging in surgical planning. *Radiology* 2004; 231: 372-8.
189. Ascher SM, Reinhold C. Imaging of cancer of the endometrium. *Radiol Clin North Am* 2002; 40: 563-76.
190. Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *FertilSteril* 2003;80:1315-24.
191. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008; 109:11-8.

192. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG; Gynecologic Oncology Group. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92:744-51.
193. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD010681.
194. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, Lutgens LC, Pras E, van de Poll-Franse LV, van Putten WL; PORTEC Study Group. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e 631-8.
195. Emlik, D., Kiresi, D., Özdemir, S., Çelik, Ç., & Karaköse, S. Preoperative assessment of myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma: Comparison of multi-section dynamic MRG imaging using a three dimensional FLASH technique and T2-weighted MRG imaging. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, 2010;54(3), 202–210.
196. Huang L, Kong Q, Liu Z, et al. The diagnostic value of MRG imaging in differentiating T staging of bladder cancer: a meta-analysis. *Radiology* 2018; 286(2):502–511.
197. Colombo N, Preti E, Landoni F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(Suppl 6). Vi 33-8
198. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108
199. Jemal A, Murray T, Ward E *et al.* Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10–30.
200. Haldorsen, I. S., Berg, A., Werner, H. M. J. Magnussen, I. J. Helland, H., Salvesen, Ø. O., Magnetic resonance imaging performs better than endocervical curettage for preoperative prediction of cervical stromal invasion in endometrial carcinomas. *Gynecologic Oncology*, 2012; 126(3), 413–418.
201. Hahn HS, Yoon SG, Hong JS, et al. Conservative treatment with progestin and pregnancy outcomes in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19:1068–1073

202. Kaneda, S., Fujii, S., Fukunaga, T., Kakite, S. Kaminou, T., Kigawa, J., Harada, T., & Ogawa, T. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: Evaluation with 3.0T MRG imaging. *Abdominal Imaging*, 2011; 36(5), 612–618.
203. Yin, X. H., Jia, H. Y., Shi, M., Wu, H., & Li, Y. M. Magnetic resonance imaging for detection of depth of myometrial invasion and cervical invasion in patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2015; 8(10), 19501–19505.
204. Torricelli, P., Ferraresi, S., Fiocchi, F., Ligabue, G. Jasonni, V. M., Di Monte, I., & Rivasi, F., 3-T MRGI in the preoperative evaluation of depth of myometrial infiltration in endometrial cancer. *American Journal of Roentgenology*, 2008; 190(2), 489–495.
205. Hricak H, Rubinstein LV, Gherman GM, Karstaedt N, MRG imaging evaluation of endometrial carcinoma: results of an NCI cooperative study. *Radiology*, 1991; 179:829–832
206. Elia G, Garfinkel DA, Goldberg GL, et al. Surgical management of patients with endometrial cancer and cervical involvement. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995; 16(3):169–173.
207. Rockall AG, Meroni R, Sohaib SA, Reynolds K, Alexander-Sefre F, Shepherd JH, et al. Evaluation of endometrial carcinoma on magnetic resonance imaging. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17:188–96.
208. Undurraga M, Petignat P, Pelte MF, Jacob S, Dubuisson JB, Loubeyre P. Magnetic resonance imaging to identify risk of lymph node metastasis in patients with endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104:233–5.
209. Yildirim, N., Saatli, B., Kose, S., Sancar, C., Ulukus, C., Koyuncuoglu, M., Saygili, U., & Obuz, F. Predictability of myometrial, lower uterine segment and cervical invasion with 3D transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging in endometrial cancer patients: A prospective cohort study. *Medical Ultrasonography*, 2018;20(3), 348–354.
210. Bi, Q., Chen, Y., Wu, K., Wang, J., Zhao, Y., Wang, B., & Du, J. The Diagnostic Value of MRGI for Preoperative Staging in Patients with Endometrial Cancer: A Meta Analysis. *Academic Radiology*, 2020; 27(7), 960–968.
211. Edelman RR, Salanitri G, Brand R, et al. Magnetic resonance imaging of the pancreas at 3.0 Tesla: qualitative and quantitative comparison with 1.5 Tesla. *Invest Radiol*, 2006; 41:175–180.
212. Morakkabati-Spitz N, Gieseke J, Kuhl C, et al. 3.0T highfield magnetic resonance imaging of the female pelvis: preliminary experiences. *Eur Radiol*, 2005; 15:639–644

213. Merkle EM, Dale BM. Abdominal MRGI at 3.0T: the basics revisited. *AJR Am J Roentgenol*, 2006; 186:1524–1532.
214. Schick F. Whole-body MRGI at high field: technical limits and clinical potential. *Eur Radiol*, 2005; 15:946–959
215. Tanenbaum LN. Clinical 3T MRG imaging: mastering the challenges. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2006;14:1–15
216. Cunha TM, Félix A, Cabral I. Preoperative assessment of deep myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging and gross visual inspection. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11:130–136.
217. Hori M, Kim T, Murakami T, et al. MRG imaging of endometrial carcinoma for preoperative staging at 3.0T: comparison with imaging at 1.5T. *J Magn Reson Imaging*, 2009;30:621–630
218. Bi, Q., Wu, K., Lv, F., Xiao, Z., Xiong, Y., & Shen, Y. The value of clinical parameters combined with magnetic resonance imaging (MRGI) features for preoperatively distinguishing different subtypes of uterine sarcomas: An observational study (STROBE compliant). *Medicine (United States)*, 2020;99(16), 1–7.
219. Karakas, O., Karakas, E., Dogan, F., Kilicaslan, N., Camuzcuoglu, A., Incebiyik, A., & Camuzcuoglu, H. Diffusion-weighted MRGI in the differential diagnosis of uterine endometrial cavity tumors. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2015;127(7–8), 266–273.
220. Kishimoto, K., Tajima, S., Maeda, I., Takagi, M., Ueno, T., Suzuki, N., & Nakajima, Y. Endometrial cancer: Correlation of apparent diffusion coefficient (ADC) with tumor cellularity and tumor grade. *Acta Radiologica*, 2016;57(8), 1021–1028.