



T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ENDOMETRİUM KANSERLİ HASTALARDA
PREOPERATİF RİSK SINIFLANDIRMASI İÇİN
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
ÖZELLİKLERİNE DAYALI NOMOGRAM
GELİŞTİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dr. Erdem Yusuf ÇAMIRCI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Yasin SARIKAYA

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2024

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Radyoloji Anabilim Dalı

ENDOMETRİUM KANSERLİ HASTALARDA PREOPERATİF
RİSK SINIFLANDIRMASI İÇİN MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİNE DAYALI NOMOGRAM
GELİŞTİRİLMESİ

Arş. Gör. Dr. Erdem Yusuf ÇAMIRCI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Yasin SARIKAYA

2024 AFYONKARAHİSAR

KABUL VE ONAY

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Endometrium Kanseri Hastalarda Preoperatif Risk Sınıflandırması İçin Manyetik Rezonans Görüntüleme Özelliklerine Dayalı Nomogram Geliştirilmesi

Tezi Hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Erdem Yusuf ÇAMIRCI

Tez Kabul Tarihi : 05.03.2024

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Yasin SARIKAYA

İş bu çalışma jürimiz tarafından RADYOLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Aylin YÜCEL

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Yasin SARIKAYA

Üye

Doç. Dr. Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

ONAY DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Eğitim ve tez sürecimde desteğiyle ve bilgisiyle yanımda olan, çalışkanlığı ve azmiyle örnek aldığım tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Yasin SARIKAYA'ya en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda beş yıl süren asistanlık eğitim sürecimde yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan saygıdeğer hocalarım; Radyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aylin Yücel'e, Doç. Dr. Çiğdem Özer Gökaslan'a, Doç. Dr. Furkan Kaya'ya, Doç. Dr. Esra Özgül'e, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Coşkun'a, Dr. Öğr. Üyesi Emin Demirel'e ve Uzman Dr. Özgür Koska'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında yardımcı olan ve değerli katkılarda bulunan hastanemiz Kadın Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Dağıstan Tolga Arıöz'e, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. İsmet Doğan'a ve Patoloji Anabilim Dalı'ndan Öğr. Gör. Dr. Burcu Belen Aydoğmuş'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca yoğun çalışma tempomuz sırasında aynı ortamı paylaşmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, tüm teknisyen, tekniker, sekreter arkadaşlarıma ve radyoloji ailemizin diğer mensuplarına sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Sevgi ve emekleriyle beni bugünlere getiren, hayatımın her aşamasında desteklerini hissettiğim Annem ve Babama, uzaklarda olsak da beni hiç yalnız bırakmayan eşim Beyza Nur Çamırcı'ya ve biricik oğlum Aren'e sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak çağdaş düşünce ve bilime verdiği değer ile bilim insanı ve doktor olma yolunda ilham kaynağım olan ışığında, aydınlık yarınları bize emanet eden, Mustafa Kemal ATATÜRK'e Cumhuriyetimizin 100. Yılında sonsuz şükranlarımı sunarım.

Erdem Yusuf ÇAMIRCI
Afyonkarahisar, Mart 2024

ENDOMETRİUM KANSERLİ HASTALARDA PREOPERATİF RİSK SINIFLANDIRMASI İÇİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİNE DAYALI NOMOGRAM GELİŞTİRİLMESİ

Arş. Gör. Dr. Erdem Yusuf ÇAMIRCI

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi
Mart 2024
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Yasin SARIKAYA

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda yaş, tümör MRG morfolojik ölçümleri ve ADC Histogram analizi ölçümlerini içeren değişkenler ile ESMO kriterlerine göre düşük - düşük olmayan riskli ve yüksek – yüksek olmayan riskli endometrioid endometrium kanseri hastalarını cerrahi öncesi ayırt etmek için bir nomogram geliştirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif, tanımlayıcı kesitsel bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne 01.01.2017 ile 01.09.2023 tarihleri arasında merkezimizde görüntüleme sonrası ilk 30 gün içerisinde opere olan endometrium kanseri tanımlı hastalar dahil edildi. Toplam 252 hastadan 82'sinin eksiksiz görüntüleme, operasyon ve patoloji sonuçlarına sahip olduğu anlaşıldı. Yalnızca endometrioid tip endometrium kanserleri dahil edildi. Yaş, patoloji sonuçlarında elde edilen bulgular, MRG'de T2, yağ baskılı T1 kontrastlı ve Difüzyon/ADC serilerini içeren alt batin MRG tetkiklerinden tümör ortogonal çapları, tümör ve uterus sagittal alan ölçümleri ve tümör/uterus alan oranları not edildi. Son olarak ADC haritalarından volümetrik tümör segmentasyonu yapıldı, histogram analizi sonucu minADC, maxADC, meanADC, medianADC, percentile10, percentile90, entropi, kurtosis, skewness değerleri not edildi. ESMO kriterlerine göre hastaların risk sınıflamaları yapıldı. Temel istatistik testler ile gruplar arası anlamlı fark olan parametreler, çoklu bağlantı (multicollinearity) ekarte edilerek binary (iki durumlu) lojistik regresyon testleri ile en iyi model oluşturuldu. Modelin görselleştirilmesi için nomogram elde edildi. İstatistiksel analiz için PASW Statistic 18, Jamovi ve R Software yazılımları, volümetrik segmentasyon ve histogram analizi için Slicer yazılımı kullanıldı ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Lojistik regresyon testleri sonucu düşük – düşük olmayan riskli grup için lojistik regresyon modeline alınan parametreler APSag, TAOSag, Median, Skewness olarak; yüksek – yüksek olmayan risk grubu için APSag, TAOSag, Skewness olarak belirlendi. Sırasıyla modeller sonucu doğru sınıflama oranı %86,6, %70,7'dir. ROC eğrileri sonucu elde edilen AUC, sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla; (0,922; 0,934; 0,667) ve (0,766; 0,827; 0,500) bulundu. Oluşturulan nomogram görseli eklendi.

Sonuç: ADC Histogram analizlerinin MRG morfolojik ölçümlerine eklenerek elde edilen nomogram ile literatüre göre karşılaştırıldığında düşük – düşük olmayan risk gruplarını ayırmada yüksek oranda bir stratifikasyonu sağlandığı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, sınıflandırma, nomogram, ADC histogram analizi, MR.

A NOMOGRAM BASED ON MAGNETIC RESONANCE IMAGING FEATURES FOR PREOPERATIVE RISK STRATIFICATION IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER

Erdem Yusuf amırcı

Afyonkarahisar University of Health Sciences
Faculty of Medicine Department of Radiology Thesis

March 2024

Supervisor: Dr. Yasin Sarıkaya

ABSTRACT

Objective: This study aimed to develop a nomogram; based on age, tumor MRI morphological measurements and ADC Histogram analysis measurements to preoperatively distinguish low – non-low risk and high – non-high risk endometrioid endometrial cancer patients according to ESMO risk assessment criteria.

Materials and Methods: Our study is a retrospective, descriptive case-control study. Endometrial cancer patients who underwent surgery within the first 30 days after imaging at Afyonkarahisar University Faculty of Medicine, Health Application and Research Center, between 01.01.2017 and 01.09.2023, were included. Out of 252 total patients, it was determined that 82 had complete imaging, surgery, and pathology results. Only endometrioid type endometrial cancers were included. Age, findings obtained in pathology results, tumor orthogonal diameters from lower abdominal MRI examinations including T2, Fat-saturated T1 contrast, and Diffusion/ADC series, tumor and uterus sagittal area measurements, and tumor/uterus area ratios were noted. Finally, volumetric tumor segmentation was performed from ADC maps, and histogram analysis resulted in minADC, maxADC, meanADC, medianADC, percentile10, percentile90, entropy, kurtosis, skewness values. Patients were classified according to ESMO criteria. Significant parameters between groups were determined using basic statistical tests, and the best model was created using binary logistic regression tests considering multicollinearity. A nomogram was obtained for visualization of the model. PASW Statistic 18, Jamovi, and R Software were used for statistical analysis, Slicer software for volumetric segmentation and histogram analysis, and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Logistic regression models for the low – non-low risk group included parameters APSag, TAOSag, Median, Skewness; for the high – non-high risk group, APSag, TAOSag, Skewness were determined. Correct classification rates were 86.6% and 70.7%. The AUC, sensitivity, and specificity values obtained from ROC curves were 0.922, 0.934, 0.667 for the low – non-low risk group, and 0.766, 0.827, 0.500 for the high – non-high risk group. The nomogram visual was appended.

Conclusion: Comparative to literature, the nomogram integrating ADC Histogram analysis with MRI morphological measurements exhibited a considerable level of stratification in discriminating low – non-low risk groups for endometrioid endometrium cancer.

Keywords: Endometrial cancer, risk stratification, nomogram, ADC histogram analysis, MRI.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ENDOMETRİUM VE UTERUS HAKKINDA BİLGİLER	3
2.1.1. Uterus Embriyolojisi.....	3
2.1.2. Uterus Anatomisi	4
2.1.3. Uterus Histolojisi	4
2.2. ENDOMETRİUM HİSTOLOJİSİ	5
2.3. ENDOMETRİUM KANSERİ.....	6
2.4. EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ	6
2.5. HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA	8
2.6. TANI, EVRELEME VE RİSK DEĞERLENDİRMESİ	9
2.7. EVRELEMEDE GÜNCEL SÜREÇ VE MOLEKÜLER YAKLAŞIM	14
2.8. ENDOMETRİUM KANSERİNDE PROGNOZ.....	15
2.9. ENDOMETRİUM KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME	15
2.9.1. MRG Fiziği.....	16
2.9.2. MRG Görüntüleme	16
2.10. MR'DA DİFÜZYON AĞIRLIKLİ GÖRÜNTÜLEMELER VE ADC HARİTALARI.....	20
2.11. HİSTOGRAM ANALİZİ	22
2.12. ENDOMETRİUM KANSERİNDE tedavi.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. ÇALIŞMA GRUBU VE ZAMANI.....	26

3.1.1. Araştırmaya Dahil Olma ve Dışlama Kriterleri.....	27
3.2. KONVANSİYONEL MR İLE TÜMÖR BOYUTU ÖLÇÜMLERİ.....	27
3.3. MRG MORFOLOJİK ÖLÇÜMLERİ	28
3.4. ADC SEKANSLARDA ÖLÇÜMLER VE HİSTOGRAM ANALİZİ.....	31
3.5. RİSK SINIFLAMASI MODELİNİN OLUŞTURULMASI VE İSTATİSTİKSEL ANALİZİ	33
3.6. PARAMETRE SEÇİMİ VE NOMOGRAM OLUŞTURULMASI.....	33
4. BULGULAR.....	35
4.1. VERİ SETİ VE BULGULAR	35
4.2. MODEL OLUŞTURULMASI	39
4.2.1 Düşük – Düşük Olmayan Risk Grupları.....	39
4.2.2 Yüksek – Yüksek Olmayan Risk Grupları	40
4.3. PARAMETRE SEÇİMİ	41
4.4. DÜŞÜK – DÜŞÜK OLMAYAN RİSK GRUPLARI İÇİN MODEL SONUÇLARI	43
4.5. YÜKSEK – YÜKSEK OLMAYAN RİSK GRUPLARI İÇİN MODEL SONUÇLARI	49
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	59
7. KAYNAKLAR	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADC	: Apperent Diffusion Coefficient - Görünür Difüzyon Katsayısı
AUC	: Area Under Curve
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DA	: Difüzyon ağırlıklı
DAG	: Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
EEK	: Endometrioid Endometrium Kanseri
EK	: Endometrium Kanseri
ESMO	: Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
LVSI	: Lenfovasküler alan invazyonu
MI	: Miyometrial invazyon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PACS	: Picture Archiving And Communication System
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SPSS	: Statistical Package For The Social Sciences
T1A C(+)	: Kontrastlı T1 ağırlıklı
T1A	: T1 ağırlıklı
T2A	: T2 ağırlıklı
TAH-BSO	: Total abdominal histerektomi - Bilateral salpingo-ooferektomi
VIF	: Variance Inflation Factor

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. FIGO evrelemesi 2009	11
Tablo 2. 2013 ESMO Kılavuzuna göre risk sınıfları.....	12
Tablo 3. EK Risk Grupları ESMO Kılavuzu 2022 (2).	13
Tablo 4. FIGO evrelemesine göre temel MRG bulguları ve tedavi	19
Tablo 5. Çalışmaya dahil olan 83 hastanın özelliklerinin düşük ve düşük olmayan risk gruplarına göre dağılımı.	35
Tablo 6. Çalışmaya dahil olan 82 hastanın özelliklerinin yüksek ve yüksek olmayan risk gruplarına göre dağılımı.	36
Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen hastalardan elde edilen MRG morfolojik ölçümleri ve ADC histogram analizi sonuçları (Düşük ve Düşük Olmayan Risk grupları için) (P: * = U testi, ** = T testi).....	37
Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen hastalardan elde edilen MRG morfolojik ölçümleri ve ADC histogram analizi sonuçları (Yüksek ve Yüksek Olmayan Risk grupları için) (P: * = U testi, ** = T testi).....	38
Tablo 9. Tümör MRG morfolojik parametreler arası ilişki	41
Tablo 10. ADC Histogram analizi parametreler arası ilişki	42
Tablo 11. Düşük – DO Risk Grupları için univariate lojistik regresyon analizi sonuçları	43
Tablo 12. Yüksek – YO Risk Grupları için univariate lojistik regresyon analizi sonuçları	43
Tablo 13. Çoklu Bağlantı (Multicollinearity) kontrolü	44
Tablo 14. Sınıflandırma Tablosu	44
Tablo 15. Binary lojistik regresyon testi bağımlı değişkenleri tablosu	45
Tablo 16. Model AUC Değeri	46
Tablo 17. Hosmer ve Lemeshow testi sonuçları.....	46
Tablo 18. Model özeti.....	47
Tablo 19. Çoklu Bağlantı (Multicollinearity) kontrolü	49
Tablo 20. Sınıflandırma tablosu	49
Tablo 21. Binary lojistik regresyon testi bağımlı değişkenleri tablosu	50
Tablo 22. Hosmer ve Lemeshow testi sonuçları.....	51
Tablo 23. Model özeti.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.	Uterusun embriyolojik hayatta gelişimi.....	3
Şekil 2.	Uterus Over ve Vajina Anatomisi.....	4
Şekil 3.	Uterus histolojisi	6
Şekil 4.	Dünya genelinde 2020 yılında kadınlarda görülen kanserlerin dağılımı. “Corpus Uteri” EK’yi temsil etmektedir.....	7
Şekil 5.	Sık görülen epitelyal endometrium kanserinin klinikopatolojik görünümü	8
Şekil 6.	Evre 1 Endometrium Kanserinde Cerrahi.....	10
Şekil 7.	Sagittal T2A alt batın MRG serilerinde uterus anatomisi.....	17
Şekil 8.	Difüzyon gradyanların protonlara etkisi	21
Şekil 9.	Bir Histogram grafiğinin gösterimi.....	23
Şekil 10.	Skewness ve kurtosis grafiklerinin gösterimi	24
Şekil 11.	Pozitif ve negatif skewness eğrilerinin mean ve mediana göre gösterimi .	24
Şekil 12.	Tümör morfolojisini gösteren ölçümlerin gösterilmesi: T2 aksiyal kesitlerde endometriyal kavite içerisindeki kitleden maksimum transvers çap ölçümün alınması	29
Şekil 13.	Tümör morfolojisini gösteren ölçümlerin gösterilmesi: T2 sagittal oblik kesitlerde endometriyal kavite içerisindeki kitleden maksimum anteroposterior (APsag) ve kraniokaudal uzun aks (z) ölçümlerinin alınması.	30
Şekil 14.	Tümör morfolojisini gösteren ölçümlerin gösterilmesi: T1 Yağ baskılı kontrastlı, sagittal oblik kesitlerde tümör alanının ve uterus alanın ölçülmesi.	31
Şekil 15.	Slicer yazılımında aksiyel ADC haritalarından volümetrik elde edilen lezyon görüntüsü.....	32
Şekil 16.	Slicer programının Radiomics özelliği kullanılarak histogram analizi için örnek bir hastadan çıkarılan birinci basamak özellikler.....	32
Şekil 17.	Düşük ve DO gruplar arasında yapılan ROC eğrisi çalışması sonucu en yüksek değeri elde eden TAOSag (TARSag) ve APSag ait eğri analizleri	39
Şekil 18.	Yüksek ve YO Gruplar Arasında TAOSag ve APSag için ROC eğrisi.....	40
Şekil 19.	Modelin tanısal performansı için çizilen ROC eğrisi.....	46
Şekil 20.	Düşük – düşük olmayan riskli EEK için hazırlanan nomogram görseli	48
Şekil 21.	Yüksek – YO gruplar arasında model ROC eğrisi.....	50

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Endometrium kanseri (EK) dünya genelinde kadınlarda en sık görülen altıncı kanser türüdür. EK'nın prognozu Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) evresi, miyometrial invazyonun derinliği (MI), histolojik derece (grade), hücre tipi, lenfovasküler alan invazyonu (LVSI) ve nodal durumu gibi birçok faktöre bağlıdır. Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) kılavuzlarına göre, EK dört risk kategorisine ayrılabilir (1):

1. Düşük riskli (FIGO IA endometrioid endometrial karsinom (EEK), derece 1-2 ve LVSI negatif)
2. Orta riskli (FIGO IB EEK, derece 1-2 ve LVSI negatif)
3. Yüksek-orta riskli (FIGO IA EEK ve derece 3, LVSI durumuna bakılmaksızın; evre IA/IB derece 1-2 ve LVSI pozitif)
4. Yüksek riskli (FIGO IB EEK ve derece 3, LVSI durumuna bakılmaksızın; tüm evreler $\geq$ II; tüm non-EEK tümörler)

Endometrial kanser, FIGO sistemi ile cerrahi olarak evrelendirilse de ameliyat öncesi evrelendirme, nüks açısından risk grubunu belirlemeye ve genellikle miyometrial/servikal invazyon ve lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesine dayalı olarak sonuçlanan cerrahi yönetimi belirlemeye yardımcı olabilir. EEK, EK'nın en yaygın alt tipidir ve EK'ların yaklaşık %80'ini oluşturur. Cerrahi öncesi tanısal küretajla histolojik bilgi elde edilebilir. Bu nedenle, EEK için preoperatif risk sınıflandırması daha önemlidir (2).

Düşük riskli EK için standart tedavi total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomidir (TAH-BSO). Ancak dünya genelinde standart bir uygulama olmasa da lenfadenektomi için belirlenmiş risk faktörü olup olmamasına bakılmaksızın sistemik tedaviye pelvik lenf nodu çıkarılması eklenmektedir (3). Yüksek riskli EK hastaları için ise TAH-BSO, lenfadenektomi veya adjuvan tedavi önerilmektedir. Yine yüksek riskli ve daha az riskli diğer gruplar arasında yüksek riskli grupta kemoterapi ve sitoredüktif tedavi planlamaya dahil olmaktadır (4). Bu nedenle, doğru preoperatif risk sınıflandırma tedaviye katkıda bulunmaktadır. Bu noktada

Endometrial kanserde kötü prognoz faktörlerinden biri lenfovasküler alan invazyonunun (LVSI) varlığıdır. LVSI, lenf nodu metastazının, uzak metastazın, nüksün artmasının ve progresyonsuz sağkalım ile genel sağkalımın azalmasının bir göstergesidir ve cerrahi planlamayı (lenfadenektomi ile veya olmadan cerrahi) ve adjuvan tedavi önerilerini etkilemektedir. Bu nedenle, endometrial kanserli hastalarda aşırı veya yetersiz tedaviyi önlemek için karar verme imkânı sağlayan güvenilir ve etkili bir preoperatif LVSI durumu değerlendirme aracının geliştirilmesi önem arz etmektedir (1, 5).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), EK'da derin miyometrial invazyonun değerlendirilmesinde yüksek özgüllüğe sahiptir. Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), dokuda hücre yoğunluğunu göstermekte olup EK'lı hastalarda tümör derecesini, MI derinliğini ve LVSI'yı tahmin etmek için kullanılmıştır (6).

Histogram analizi, MR görüntülerinin piksel veya voksel yoğunluk değerlerinin dağılımını inceleyerek farklı dokuların, patolojilerin veya değişikliklerin tespit edilmesine ve değerlendirilmesine yardımcı olan bir analiz yöntemidir. Difüzyon görüntülerde hesaplanan ADC (Apparent Diffusion Coefficient – Görünür Difüzyon Katsayısı) görüntülerinden lezyonun histogram analizi ve rutin MRG görüntülerinde tümörlerin morfolojik ölçümlerinin ESMO sınıflandırmasını tahmin etmek için potansiyel bir araç haline gelebileceği düşünülmektedir (5, 7).

Bu çalışma yaş, tümör MRG morfolojik ölçümleri ve ADC Histogram analizlerinin kombinasyonu ile düşük riskli - düşük olmayan riskli ve yüksek -yüksek olmayan riskli hastalar arasında cerrahi öncesi ayırt etmek için bir nomogram geliştirmeyi amaçlamaktadır. Literatürde hem MRG morfoloji ölçümlerini hem de ADC değerlerini bir araya getiren bir çalışma bilgimize göre bulunmamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

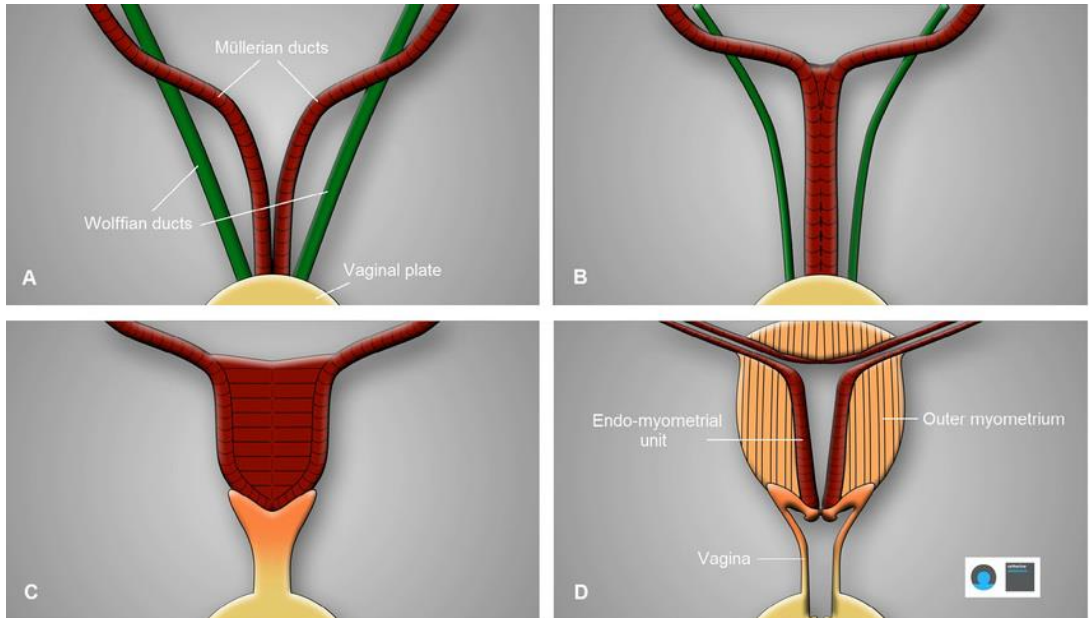
2.1. ENDOMETRİUM VE UTERUS HAKKINDA BİLGİLER

2.1.1. Uterus Embriyolojisi

Embriyonun kromozom ve genetik cinsiyeti döllenme sırasında belirlendikten sonra erkek ve kadın cinsiyetlerin yapısal özellikleri embriyonun 7. haftasında ayırt edilebilir hale gelir. Genital sistem her iki cinsiyette de başlangıçta benzerken gelişimin bu ilk aşaması "farklılaşmamış aşama" olarak adlandırılır.

Genital sistem mezodermden oluşur. Embriyoda, dişi ve erkeklerde mezonefrik ve paramezonefrik olmak üzere iki çift kanal bulunur. 5. ve 6. Haftalarında her iki cinsiyet için her iki genital kanal da bulunmaktadır. Kadın embriyolarında testosteron bulunmaz ve Müller inhibitor maddesinin yokluğundan dolayı 7. haftadan itibaren paramezonefrik kanallar kadın cinsiyet sistemini oluşturmak için farklılaşır (8).

Paramezonefrik kanal, ürogenital kabarıklık olarak ortaya çıkar ve kadında genital kanalları oluşturur (Şekil 1). Karşı taraftaki eşi ile birleşerek mediokaudale doğru ilerler ve kaudal vertikal parça uterusu - serviksi oluşturur (9).

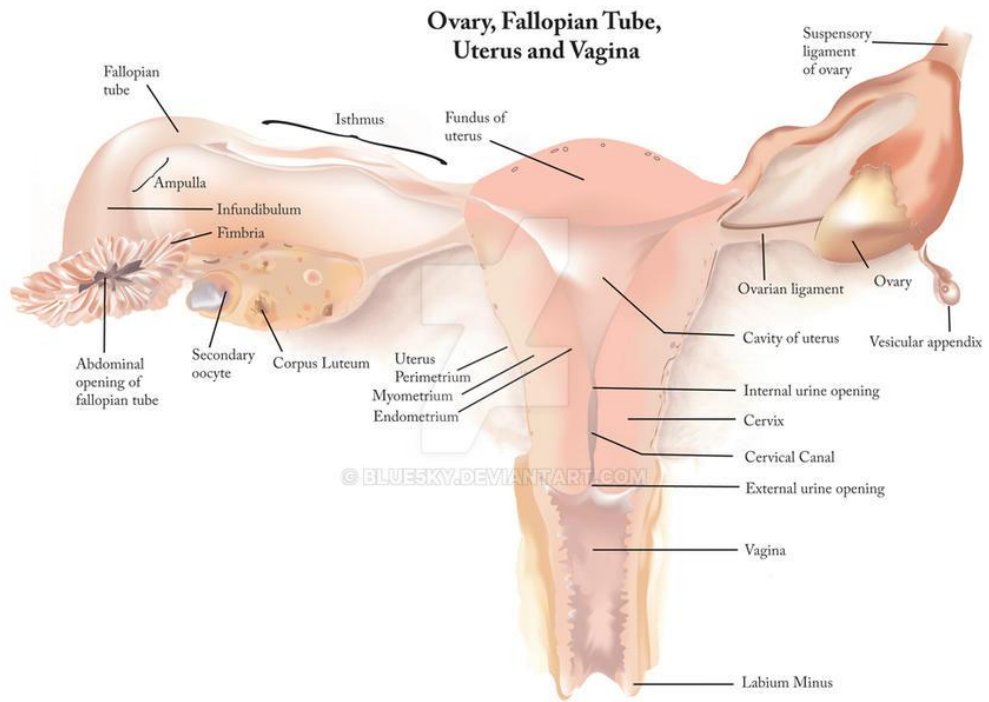


Şekil 1. Uterusun embriyolojik hayatta gelişimi (10)

2.1.2. Uterus Anatomisi

Uterus pelvik bölgede yerleşimli önünde mesane, arkasında rektum; altta vajina ile devam eden kalın duvarlı, kas hücrelerinden oluşan kadın genital sistemi organıdır. İçi boştur ve iç yüzeyi endometrium adı verilen yapı ile kaplıdır. Uterus süperolateralde tuba uterina ile birleşir. Ortalama boyutlar 8X5X2,5 cm olmakla birlikte yaşla ve doğumla birlikte büyük değişimlere uğramaktadır. Biçim olarak armut şeklini andırır. Ligamentum teres uteri ve uterosakral ligamanlar gibi ligamanlar ile pelvise tutunur (11) (12). Uterus genel anatomisi Şekil 2’de gösterilmiştir.

Uterus anatomik olarak korpus (gövde), fundus ve serviks olmak üzere üç ana bölüme ayrılır. Corpus uterinin duvarı seroza ve müsküler mukoza katmanlarından oluşur (13).



Şekil 2. Uterus Over ve Vajina Anatomisi (14)

2.1.3. Uterus Histolojisi

Uterus içten dışa doğru olacak şekilde üç tabakadan oluşmaktadır:

1. Endometriyum
2. Miyometriyum

3. Perimetriyum

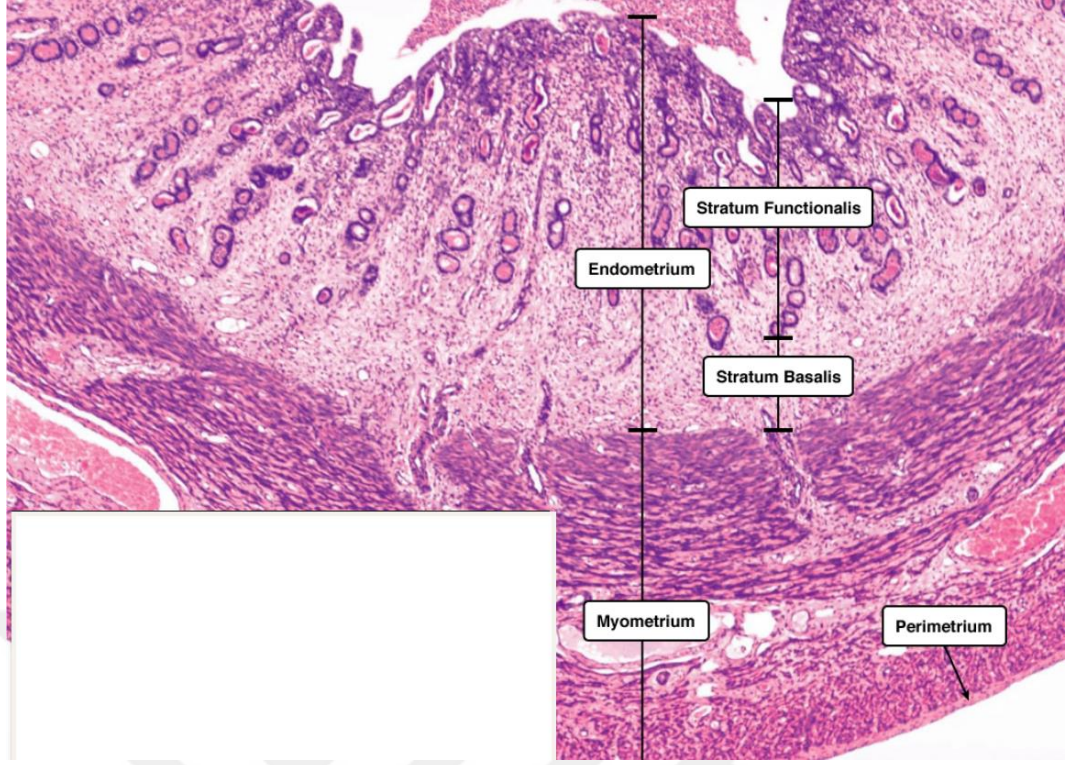
Perimetriyum ince gevşek bağ dokusu ile mezotelden oluşmaktadır. Peritonun visseral yaprağıdır. Perimetriyum uterus ön yüzünün bir kısmını kaplarken arka yüzün tamamını kaplamaktadır. Uterusun en kalın katmanı olan miyometriyum düz kas lif demetlerinden oluşur ve bu demetler belirgin olmayan üç tabakaya ayrılmaktadır. Orta tabakası enine ve boyuna uzanan düz kaslardan oluşmakta ve içerisinde arterler, venöz pleksuslar ve lenfatik sistemi içerir. Endometriyum en içerde yerleşerek uterusun mukozasını oluşturur. Epitel ve tübüler bezler içeren lamina propria'dan oluşur. Yüzey epiteli tek katlı prizmatik epitelidir, silyalı, mikrovilluslu sekretuar hücreleri içerir (12, 15). Uterus histolojisi Şekil 3'de gösterilmiştir.

2.2. ENDOMETRİUM HİSTOLOJİSİ

Endometriyum fonksiyonel olarak iki katman içerir. Üst 2/3'lük bölgede bezleri içeren menstrüasyon sırasında dökülen fonksiyonel tabaka bulunur. Miyometriyuma yakın olan 1/3'lük kesimde bezlerin son kısımlarını yapan bazal tabaka bulunur ve menstrüasyon sırasında dökülmeyerek bir sonraki döngü için fonksiyonel tabakanın yenilenmesi sağlar (16).

Endometriyumun arteryel beslenmesi miyometriyumdan uzanan dallar ile olur. Miyometriyumun içerisinde bu dallar orta kesimde yüzeye paralel olarak dallanmaya başlar ve arkuat arter ismini alır. Arkuat arterlerden endometriyuma dik açı yapan radial arterler endometriyal bazal tabakadaki bazal arterleri oluştururlar. Bunlar da spiral şekilleri ile endometriuma dik uzanan spiral arterleri oluşturur. Spiral arterler endometriyumun fonksiyonel tabakasının çoğunu besler (12).

Endometriyum lenf sisteminin çoğu bazal katmanda yayılmış şekildedir. Miyometriyumdan perimetriyuma gidildikçe sayıca artarlar ve serozanın hemen altında uterusun arka ve ön duvarında lenfatik pleksus meydana getirirler (16).



Şekil 3. Uterus histolojisi (17)

2.3. ENDOMETRİUM KANSERİ

Endometrium kanseri (EK) dünya genelinde kadınlarda en sık görülen altıncı kanser türüdür. Uterustan başka kanser türleri de gelişebileceği gibi (Leomyosarkom vb.) en sık EK görülür ve en sık jinekolojik malignitedir. En sık başvuru semptomu anormal kanama olmakla birlikte birçok risk faktörü sıklığı arttırmaktadır (18).

EK kanser tarama programı ideal bir yöntem bulunamadığından ve düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip testler mevcut olduğunda yapılamamaktadır. Ancak yüksek riskli hastaların EK için taranması gerekmektedir (19).

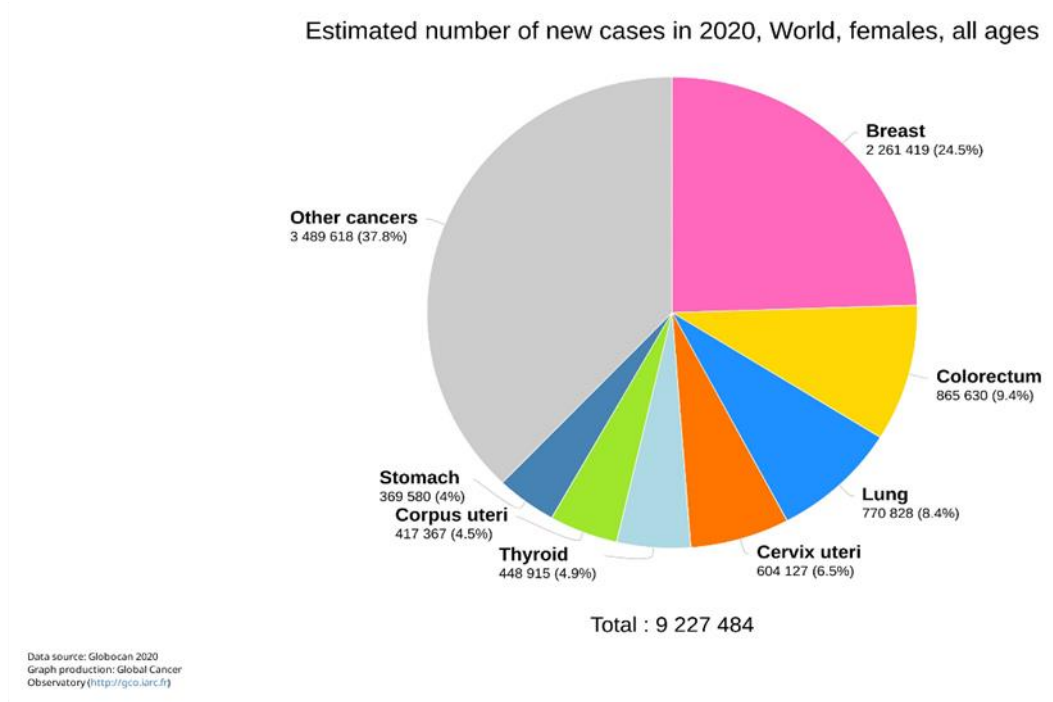
2.4. EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

Tüm dünyada en sık görülen jinekolojik kanser olarak EK kadınlarda 6. en sık görülen kanser olarak dünya da bütün kanserlerin %5'ini oluşturur. Dünyada serviks kanserinden sonra ikinci ülkemizde ise birinci en sık jinekolojik kanserdir. Kadın hastalarda kansere bağlı ölümlerin %2'sinden sorumludur. Tanı anında hastaların %90'ı, 50 yaşın üzerindedir, ortalama yaş 63 civarındadır. Başvuru sırasında kadınların %80'i postmenopozal dönemin içindedir (6). Avrupa'da kadınlar arasında dördüncü en sık kanser türü olarak yaklaşık 13-20 / 100.000 insidansı ve 2-2,7 /

100.000 gibi düşük bir mortaliteye sahiptir. Buna karşın bu oran yıllık %1,9 artış göstermektedir (2). En sık 60 ile 70 yaş arasında görülür, fakat 40 yaşından önce tanı alan %2 ile %5'i hasta grubu mevcuttur (13).

Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %2'sinden sorumlu olan EK ülkemizde Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) verilerine göre, 2020 yılı içerisinde kadınlardaki kanserlerin %5,9' unu oluşturmaktadır. En sık görülen 5. kanserdir. Bu yıl içerisinde 5918 kadın endometrium kanseri tanısı almıştır (Şekil 4) (20).

EK etiyolojisinde risk faktörleri ikiye ayrılarak incelenir. Ancak bu sistem şu anda güncel olarak geliştirilen moleküler fenotip yöntemleri nedeni ile geçiş dönemindedir. Tip 1 EK toplam EK olan hastaların %80'ini oluşturmaktadır. Östrojen tarafından uyarılan ve sıklıkla endometrial hiperplazinin eşlik ettiği tiptir. Erken evrelerde tanı alır, bu nedenle iyi prognozludur. Östrojen uyarılmasının yanında yetersiz progesteron varlığı da etkili olmaktadır. Diğer etkenler vücut kitle indeksinin artmış olması, hipertansiyon ve hiperinsülinemi olarak sıralanmıştır (2). Ülkemiz Avrupa'da obezite yönünden kadınlarda açık ara birinci olduğu düşünüldüğünde EK riski ülkemizde artmaktadır (21).



Şekil 4. Dünya genelinde 2020 yılında kadınlarda görülen kanserlerin dağılımı. “Corpus Uteri” EK’yi temsil etmektedir (20).

EK düşük bir kesimi genetik alt yapıya sahiptir. Non-polipozis kolorektal kanser sendromu ve Lynch sendromunda EK sıklığı artar (2).

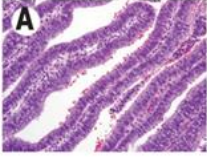
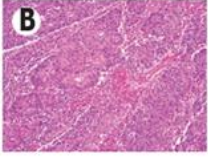
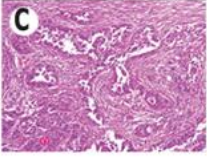
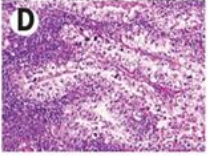
2.5. HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA

Endometrium kanserlerinin büyük bir kısmı adenokarsinomdur. Endometrial adenokarsinomların histolojik özellikleri, patogenezi ve prognozları iki farklı gruba ayrılır.

Tip 1 “endometrioid” olan alt tiptir (EK’ların %80’i). Diğer tüm histolojik tipler Tip 2 olarak sınıflandırılır. Endojen veya ekzojen karşılanmamış östrojenin endometriumda genç perimenopozal hastalarda yarattığı etki ile endometrial hiperplazi olarak başlamakta ve sonra kansere ilerlemektedir. Bu tümörler östrojen bağımlıdır. Normal endometrial glandlara benzer özellikte iyi diferansiyedir. Endometrioid tip olma eğilimindedirler (22).

Tip 2’nin prognozu relaps oranları daha fazladır. Endometriumu uyuracak östrojen kaynağı bulunmadan gelişen, hiperplazi ile birlikteliği olmayan grup olarak prognozları kötüdür ve malign potansiyel olarak yüksek dereceye sahiptirler. Daha yaşlı, postmenopozal ve zayıf kadınlarda görülürler.

EK’nın bazı türlerinin Şekil 5’te histolojik tipleri mevcuttur. Non-endometrioid histolojik türler; karsinosarkomlar, müsinöz karsinomlar, seröz karsinomlar, şeffaf hücreli karsinomlar, miks tip karsinomlar, squamöz hücreli karsinomlar ve undiferansiye karsinomlardır (23).

				
Histolojik Tip	Endometrioid	Endometrioid	Seröz	Şeffaf Hücreli
Histolojik Grade	Düşük	Yüksek	Yüksek	Yüksek

Şekil 5. Sık görülen epitelyal endometrium kanserinin klinikopatolojik görünümü (23).

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) tarafından EK için belirlenen histolojik sınıflama grade şeklinde belirtilir. Grade 1 (G1) iyi diferansiye, grade 2 (G2) orta diferansiye, grade 3 (G3) kötü diferansiye olarak belirtilir (2).

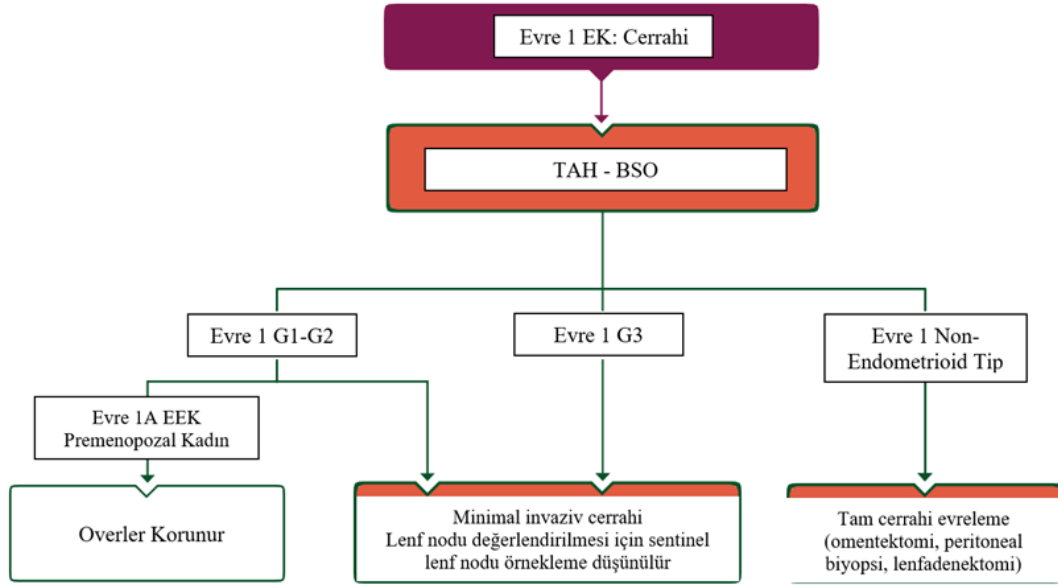
İleride bahsedilecek olan risk sınıflamasında EK için geleneksel olarak yüksek risk oluşturan bazı histolojik özellikler tanımlanmıştır (2) . Bunlar:

1. Histolojik alt tip,
2. G3 histolojisi,
3. Miyometrial invazyonun %50 üzerinde olması,
4. Lenfovasküler alan invazyonu (LVSI),
5. Lenf nodu metastazları
6. Tümör boyutlarının 2 cm üzerinde olmasıdır

2.6. TANI, EVRELEME VE RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Düşük mortaliteye sahip EK'nın bu özelliği tanı anında %80 oranla postmenopozal kanamanın bulunması ile ilgilidir (2). EK tanısında klinik şüphe ile başvuran hastada başlangıç işlemi endometriyal biyopsidir. Yapılması kolaydır ve histolojik tipi ayırabilir. Jinekolojik muayene, ultrason, pelvik MR görüntüleme ve laboratuvar sonuçları ile preoperatif değerlendirme tamamlanır. Yüksek riskli hastalıkta uzak organ değerlendirilmesi için tomografi ve PET BT düşünülebilir (2).

Preoperatif değerlendirme sonrası EK'da lokal-bölgesel hastalığın yönetimi Şekil 6'da verilmiştir (2).



Şekil 6. Evre 1 Endometrium Kanseri Cerrahi

Erken evrede tümörü çıkartmak, mikroskopik metastazların değerlendirilmesi ve adjuvan kemoterapi gerekliliği bakımından cerrahi endikedir. Cerrahi yöntem laparoskopik ya da laparotomi şeklinde olabilir. Standart cerrahi prosedür bilateral salpingo-ooforektomi ve histerektomidir (TAH-BSO). Premenopozal hastalarda FIGO IA Grade 1 histolojideki EEK hastalarında overlerin korunması için minimal invaziv cerrahi gündeme gelebilir (2). Seröz ve karsinosarkom gibi nonendometrioid histolojide omentektomi ve lenfadenektominin eklendiği tüm cerrahi evreleme uygulanır. Adjuvan kemoterapinin kararlaştırılması için bizim çalışmamızın da konularından birisi olan lenfadenektominin cerrahiye eklenmesine karar verilmesinde; non-endometrioid histoloji, FIGO IB veya histolojik G3 hastalığı sahip olmak rol oynar. Endometrioid tip FIGO IA, G1-G2 histolojide lenfadenektomi atlanabilir (Nodal metastaz riski çok düşüktür (<5%)). Ayrıca adjuvan kemoterapiyi kaldıramayacağı düşünülen ya da sistemik lenf nodu diseksiyonunun cerrahi kaliteyi bozabileceği hasta grubunda sentinel lenf nodu biyopsisi ya da örnekleme yapılabilir (24).

EK, FIGO evrelemesi ile cerrahi olarak evrenir (Tablo 1). Ancak preoperatif aşamada nüks risk grubunu belirleme özellikle cerrahi yönetimi tanımlamaya yardımcı olabilir.

Tablo 1. FIGO evrelemesi 2009

EVRE	
Evre 0	Primer tümör yok In situ karsinom mevcut (preinvaziv hastalık)
Evre I	Tümör korpus uteri ile sınırlıdır
Evre IA	Tümör endometrium ile sınırlıdır
Evre IB	Tümör miyometriyumun ½'sinden azını invaze etmiş
Evre IC	Tümör miyometriyumun ½'sinden fazlasını invaze etmiş
Evre II	Serviks tutulumu var. Tümör uterus ile sınırlı
Evre IIA	Sadece endoservikal glandüler tutulum vardır
Evre IIB	Servikal stromal invazyon vardır
Evre III	Lokal ve/veya bölgesel yayılım vardır
Evre IIIA	Seroza ve/veya adneksiyal tutulumu (direk veya metastatik olarak) ve/veya batın yıkama sıvısında veya asitte kanser hücreleri saptanmış
Evre IIIB	Vajinal tutulum (direk veya metastatik)
Evre IIIC	Pelvik veya para-aortik lenf nodu metastazı varlığı
Evre IVA	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu
Evre IVB	Uzak metastaz varlığı

Her ne kadar endometrium kanseri rekürrensi düşük olup genellikle yalnızca cerrahi olarak tedavi edilse de rekürrens riski olabilecek hastalar için klinikopatolojik prognostik faktörleri içeren risk grupları çeşitli dönemlerde tanımlanmış ve geliştirilmiştir. Risk grupları oluşturulurken tanımlamalar prognozu ve adjuvan tedaviyi belirleyecek şekilde yapılmalıdır (25).

Gruplar oluşturulurken elde edilen klinikopatolojik veriler iyi bir şekilde tanımlanmış verileri (yaş, FIGO evresi, miyometriyal invazyon (MI), histolojik grade, patolojik tip, lenfovasküler alan invazyonu (LVSI)) içerir.

Son 10 yıl değerlendirildiğinde birden çok risk sınıflaması mevcuttur bunlardan 2013, 2016'daki ESMO kılavuzlarında risk grupları tablo 2'deki gibi belirtilmiştir. 2013 yılında ESMO'da 3 risk grubu varken 2016'da 4 risk grubu mevcuttur. Literatürdeki bazı çalışmalar bu risk gruplarına göre yapılmıştır (26). Çalışmalar değerlendirilirken bu durum göz önünden bulundurulmalıdır.

Tablo 2. 2013 ESMO Kılavuzuna göre risk sınıfları

	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek-orta Risk	Yüksek Risk
ESMO	Evre IA grade 1 ve grade 2 endometrioid tip	Evre IA grade 3 endometrioid tip Evre IB grade 1 ve 2 endometrioid tip	—	Evre IB grade 3 endometrioid tip herhangibir evrede non-endometrioid hastalık
Modifiye ESMO	LVSI olmayan, evre IA grade 1 ve grade 2 endometrioid tip	LVSI olan, evre IA grade 1 ve grade 2 endometrioid tip LVSI olmayan, evre IA grade 3 endometrioid tip LVSI olmayan, evre IB grade 1 ve grade 2 endometrioid tip	LVSI olan evre IA grade 3 endometrioid tip LVSI olan evre IB grade 1 ve grade 2 endometrioid tip LVSI olmayan, evre IB grade 3 endometrioid tip	LVSI olan evre IB grade 3 endometrioid tip Herhangi bir evreden non-endometrioid hastalık

Riski artıran faktörler dikkate alındığında tümör boyutu miyometriyal invazyon derinliği ve lenf nodları gibi değişkenler görüntüleme teknikleri ile tahmin edilebilirken patoloji lenfovasküler alan invazyonu belirlemede yetkindir. LVSI diğer değişkenler arasında önemli bir olumsuz prognostik belirteçtir. LVSI varlığı, hematoksilen ve eosin boyalarıyla ek işlem gerekmeksizin tespit edilebilir. Anlamlı LVSI, tümör embolilerinin tümörün invaziv kenarı üzerinde ve ötesinde dolaşım alanlarına yaygın bir şekilde invazyonu anlamına gelir (2). Daha sonra LVSI'nın ve histolojik grade 3'ün olumsuz prognostik değerleri sebebiyle risk sınıflamasına yüksek-orta bir ara sınıf daha eklenmiştir (27). Bu şekliyle Endometrium kanserinde risk sınıflaması 4'e ayrılır. ESMO Kılavuzu'nda belirtilen ve 2022'de moleküler yöntemlerin de risk sınıflamasına dahil edilmesi ile güncellenen risk grupları tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. EK Risk Grupları ESMO Kılavuzu 2022 (2).

Risk grubu	Tanım
Düşük risk	Evre IA (G1-G2) endometrioid tip (dMMRb ve NSMP) ve LVSI yok veya fokal: Evre I/II POLEmut kanser; evre III POLEmut kanser
Orta risk	Evre IA G3, endometrioid tip (dMMR ve NSMP) ve LVSI yok veya fokal. Evre IA, non-endometrioid tip (seröz, açık hücreli, undiferansiye karsinom, karsinosarkom, miks) ve/veya p53-abn kanserler, MI yok, LVSI yok veya fokal. Evre IB (G1-G2) endometrioid tip (dMMR ve NSMP) ve LVSI yok veya fokal. Evre II G1 endometrioid tip (dMMR ve NSMP) ve LVSI yok veya fokal.
Yüksek Orta risk	- Evre I endometrioid tip (dMMR ve NSMP) herhangi bir grade ve MI derinliği, belirgin LVSI; Evre IB G3 endometrioid tip (dMMR ve NSMP) LVSI'ya bakılmaksızın. Evre II G1 endometrioid tip (dMMR ve NSMP) belirgin LVSI ile. Evre II G2-G3 endometrioid tip (dMMR ve NSMP).
Yüksek risk	Tüm evreler ve tüm histolojilerde p53-abn ve MI. MI içeren seröz veya diferansiye olmamış karsinom, karsinosarkom dahil tüm evreler. Histolojiye ve moleküler alt tiplere bakılmaksızın tüm evre III ve IVA residü tümör olmayanlar.

dMMR, mismatch repair deficient; LVSI, lenfovasküler alan invazyonu, NSMP, no specific molecular profile; p53-abn, p53-abnormal; POLEmut, polymerase epsilon-ultramutated.

Düşük risk EK’da adjuvan tedaviye dair bir işaret bulunmamakla birlikte nüks riski düşüktür. Nadiren lokal nüks olan hastalar bölgeye radyoterapi (RT) ile etkili tedavi edilmiştir. POLEmut olan hastalarda mükemmel prognoz olup diğer klinikopatolojik bulgulardan bağımsızdır (28).

Orta riskli grupta pelvik radyoterapi lokal rekürrensi engellemek için tedaviye eklenir. Rekürrens genellikle vaginal kaf düzeyinde gerçekleşeceği için vajinal brakiterapi yöntem olarak seçilir (28).

Orta yüksek riskli grupta son yapılan geniş çaplı çalışmalardan PORTEC-3’de bölgesel radyoterapiye ek kemoterapi verilen hastalar ile yalnızca radyoterapi alan hastaların karşılaştırılması yapılmaktadır. Son durumda hastaların vaka bazında değerlendirilmesi ve klinik olarak tedaviyi kaldırıp kaldıramayacaklarının da göz önünden bulundurulması önerilerek klinisyenlere bırakılmaktadır (2).

Yüksek riskli EK'da yine PORTEC-3 çalışmasında ortalama 72 aydır takip edilen hastaları içeren ve hala devam eden çalışmalarda kemoterapinin tedaviye eklenmesi nüksü azalttığı bulunmuştur (29).

2.7. EVRELEMEDE GÜNCEL SÜREÇ VE MOLEKÜLER YAKLAŞIM

Son yıllarda geleneksel yöntemin tekrarlanabilirlik olarak bazı eksikleri olduğu bildirilmiştir. Diğer tümörler içinde kullanılan Kanseri Genom Atlası'ndan yola çıkarak EK 4 moleküler alt gruba ayrılmıştır (2):

1. POLEmut
2. dMMR
3. NSMP
4. P53aberrant

Yukarıda bahsedilen LVSI gibi L1CAM (L1 cell adhesion molecule) de yüksek riskli hastalık için önemli bir belirteçtir. Genellikle p53 anormalliği olan hastalarda mevcuttur.

Yukarıda bahsedilen geleneksel sınıflama yanında moleküler sınıflandırma için de tanı algoritmaları yapılmaktadır. Bu sınıflamada özetle klinik sonuçlar ile korele olduğu belirtilen belirteçlerden POLEmut EK ile prognostik olarak iyi sonuca sahipken p53-abn risk grubundan bağımsız olarak en kötü prognoza sahiptir (30). Bu şekilde değerlendirildiğinde hastalarda gereksiz veya aşırı tedaviyi engellemek için POLEmut olan EK hastalarında adjuvan tedavilerin azaltılması sonucu ortaya çıkarken, p53-abn olan EK hastalarında kemoterapinin eklenmesi sonucu ortaya çıkmaktadır (31).

Moleküler sınıflandırmanın prognostik olarak EK risk sınıflandırmasına yardımcı olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, p53 ve MMR proteinlerinin (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) histolojik türden bağımsız olarak, tüm EK hastalarında yeni sınıflandırma için standart olarak pratiklere eklenmesi önerilmektedir (2).

Geleneksel ve moleküler sınıflamaların kullanıldığı bu geçiş aşamasında kullanılan sınıflandırma sisteminin belirtilmesi önerilmektedir. Moleküler olarak

sınıflandırılmamış EKlar da ise histoloji tabanlı sınıflandırma sisteminin kullanımına devam edilmelidir (32). ESMO önerilerinde geleneksel histolojik tip, FİGO evrelemesi, miyometriyal invazyon ve LVSI'nın kullanılmasına ve ek olarak patoloji örnekleri için histolojik türden bağımsız olarak p53 ve MMR proteinleri (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) için tümör hedefli sekanslama (POLE hotspot analizi) kullanılarak moleküler sınıflandırma yapılmasına karar vermiştir (2).

2.8. ENDOMETRİUM KANSERİNDE PROGNOZ

Yaş, histopatolojik tip ve grade, MI, LVSI prognozu değerlendirmede önem arz etmektedir. Bunların arasında anlamlı LVSI belirgin artmış rekürrens ve mortalite ile ilişkilidir (33).

Hastaların %80'den fazlasının hastalığın erken evrelerinde teşhis edildiği ve evre I için 5 yıllık sağkalım oranının %95'ten fazla olduğu göz önüne alındığında, birçok EK hastasının uzun vadeli sağkalımla sonuçlanacağı aşıkardır.

2.9. ENDOMETRİUM KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), mükemmel yumuşak doku kontrast çözünürlüğü nedeniyle preoperatif değerlendirme için en doğru görüntüleme tekniği olarak kabul edilmektedir. Risk sınıflaması için preoperatif olarak bilinmek istenen miyometriyal invazyonu (%98 doğruluk) ve servikal invazyonu (%90 doğruluk) göstermede dinamik kontrastlı MRG ve T2-ağırlıklı sekanslar başarılıdır (34).

Difüzyon ağırlık görüntülemeler tümör yoğunluğu gösterir ve grade, MI, LVSI'nın tahmin edilmesinde kullanılan çalışmalar yapılmıştır (35).

Uzak metastazların ve bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesi için toraks ve abdomen tomografi yararlıdır. Hastalık tekrarında ise PET-BT takip görüntüleme olarak kullanılabilir (2).

Ultrason (US) ise benign malign ayrımı yaptırmamakla birlikte jinekolojik hastalıkların değerlendirilmesinde ilk basamak radyolojik görüntülemedir. US transabdominal ve transvajinal yapılabilir. Transvajinal yaklaşım yüksek frekanslı probalar ve yakın mesafe nedeni ile endometriyal anatomik detayları daha net gösterir. Bir lezyonun yeri, kaynaklandığı alanı, boyutunu diğer anatomik yapılar ile ilişkisini

değerlendirilebilir. Renkli Doppler ile lezyonun kanlanması değerlendirilebilir. Endometrium kalınlığı sagittal kesitlerde ölçülebilir. Endometriyum en iç bölümü hiperekoik, miyometrium sınırında ince hipoekoik olarak görülebilir (36).

2.9.1. MRG Fiziği

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), radyofrekans dalgaları kullanan ve bu şekilde görüntü elde eden bir yöntem olarak günümüzde yumuşak doku çözünürlüğü en yüksek olan görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir. MRG’de görüntü oluşturmak için radyo dalgası (RF pulse) ve sinyal kaynağı olarak vücutta bulunan tek protonlu hidrojen atomlarını kullanır. Diğer bazı atomlar da bazı özel tetkiklerde sinyal kaynağı olarak kullanılabilir. Ancak vücuttaki su ve yağ dokusunda Hidrojen atomu bolca bulunur ve en yüksek MR duyarlılığına sahiptir.

Görüntü elde edebilmek için bu atomların kuvvetli bir manyetik alan oluşturan içerisinde RF pulsları ile uyarılır. Enerjiyi alan protonlar belirli bir süre sonra bu enerjiyi ortama vererek eski konumlarına geri döner. MRG cihazı bu geri verilen enerjiyi coil olarak adlandırılan sargılar alır ve sinyale dönüştürür.

Bu sinyaller ekranda intensite (parlaklık) olarak adlandırarak yansıtılır. MRG pelvik incelemede ideal görüntüleme yöntemi olup uterus anatomisi yüksek yumuşak doku çözünürlüğü ile rahatlıkla değerlendirilebilir. İyonize radyasyon içermemektedir.

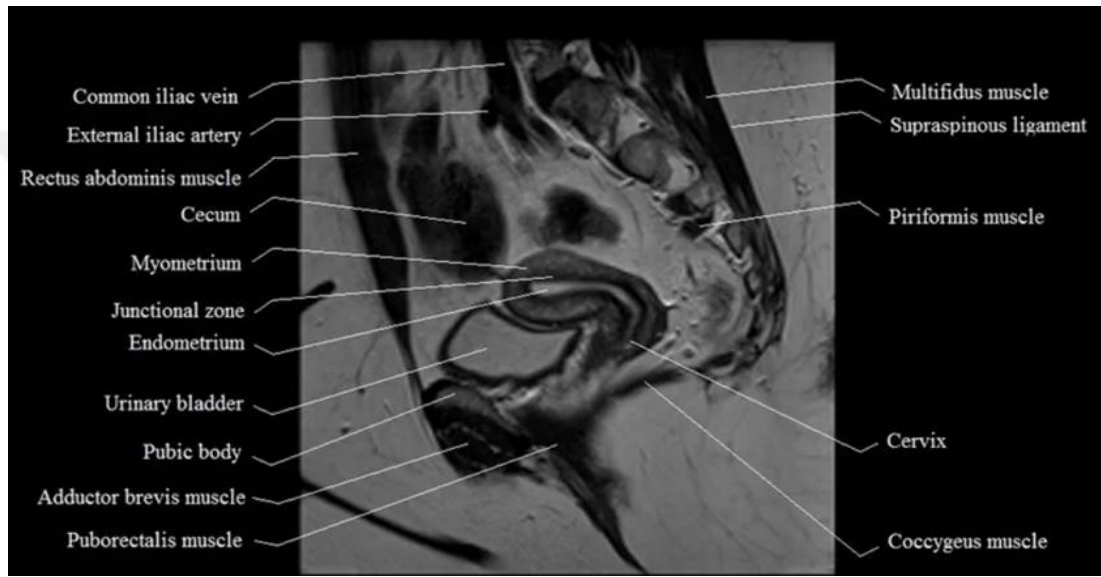
2.9.2. MRG Görüntüleme

MR endometrium kanseri preoperatif değerlendirilmesinde pelvik dokuyu en iyi görüntüleyen görüntüleme aracıdır. Ancak konvansiyonel MR’ın FİGO evrelemesinde tam doğru yanıt veremediği ve radyologlar arasında değişik raporlanabildiği belirtilmiştir (6).

Avrupa Ürogenital Görüntüleme Derneği (ESUR) Kılavuzlarına dayanarak, MR protokolü pelvik sagittal ve aksiyal eğik (rahmin uzun eksenile dik) T2 ağırlıklı görüntüler ve elde edilen aksiyal eğik kontrastsız ve kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüleri içermektedir (37).

Premenopozal kadınlarda endometrium kalınlığı 10 mm'nin altında normaldir, proliferatif fazda endometrium kalınlığı 24 mm'ye kadar çıkar. Postmenopozal kadınlarda (hormon replasman tedavisi almıyor ise) 5 mm'nin altı normaldir (38).

Uterusun T2 ağırlıklı (T2A) serilerde anatomisi bölgelere göre daha iyi izlenebilir. Orta kesimde hiperintens değerlendirilen endometrium bulunur, miyometrium kas yapısı sebebi ile düşük sinyal intensitelidir. Bileşke zonu dış miyometriyuma göre düşük düşük intensitelidir (Bknz. Şekil 7) (39).



Şekil 7. Sagittal T2A alt batin MRG serilerinde uterus anatomisi

EK'dan şüphelenilen bir hastada iyi bir görüntü elde etmek için hasta hazırlığı ve görüntüleme anlamında aşağıdakiler yapılmalıdır:

1. Bağırsak hareketlerini en aza indirmek için antiperistaltik ilaçlar kontrendikasyon olmadığı takdirde verilebilir.
2. T2A serilerde artefakt oluşmaması için mesane boş olmalıdır.
3. Genellikle faz dizilimli sarmallar (coiller) tercih edilir.
4. Protokolde:
 - a. T1A (yağ baskılı veya baskısız)
 - b. Aksiyel oblik, sagittal ve koronal planlarda T2A
 - c. Aksiyel oblik , sagittal T1A yağ baskılı kontrastlı çekimler bulunmalıdır.

T2A görüntülerde tümör değerlendirilmesi ilk basamakta yapılabilir. Sonrasında servikal ve parametrium uzanımı görmek için sagittal T2A kesitler değerlidir. Yine evreleme için önemli olan miyometriyum invazyonu sagittal kesitlerde değerlendirilir.

Lezyon varlığının değerlendirilmesinde aksiyel ve sagittal oblik planda alınan dinamik T1A yağ baskılamalı görüntülerde erken fazda (0-1. dk) subendometriyal zon ayırt edilebilir. Postmenapozal kadınlarda bu fazda bileşke hattı kaybolur. 2-3. dakikalar denge fazı olarak adlandırılır ve miyometriyal invazyonu göstermede başarılıdır. Geç faz 4-5. dkları içerir ve servikal stromal invazyonu değerlendirir.

Endometrium kanserinde FIGO evrelemesi ve görüntüleme bulguları beraber değerlendirildiğinde tedavi algoritması ile basitçe aşağıdaki tablo 4 ortaya çıkmaktadır (36).

Tablo 4. FIGO evrelemesine göre temel MRG bulguları ve tedavi

FIGO Evresi	Radyolojik Bulgular	Tedavi
Evre 0: Karsinoma insitu	Normal endometriyal çizgi	Basit histerektomi
Evre 1: Korpusta sınırlı tümör		
Evre 1A: Miyometriyal invazyon yok	Normal endometriyal-miyometriyal sınır ile intakt bileşke zonu	Basit histerektomi
Evre 1B: < %50 miyometriyal invazyon	Myometriyum içinde %50'yi geçmeyen tümör intensitesi	Basit histerektomi
Evre 1C: > %50 miyometriyal invazyon	Myometriyum içinde %50'yi geçen tümör intensitesi	Basit histerektomi+LND
Evre 2: Serviks invazyonu dışında uterusu sınırlı		Radikal histerektomi+LND
Evre 2A: Endoservikal invazyon	İntakt düşük sinyalli serviks stroması ile birlikte endoserviks içinde tümör sinyali	
Evre 2B: Serviks stromasının invazyonu	Serviks stromasında bozulma ve endoserviks içinde tümör sinyali	
Evre 3: Tümör uterus dışında ama gerçek pelvis içinde		Preoperatif KT
Evre 3A: Seroza, adneks invazyonu ya da pozitif peritoneal sitoloji	Dış myometriyum kontur düzensizliği	
Evre 3B: Vajinal invazyon	Vajinanın duvarının tümör ile bozulması	
Evre 3C: Bölgesel pelvik adenopati	Kısa çapı >1 cm olan bölgesel lenf nodları	
Evre 4: Tümör gerçek pelvisin dışında ya da rektum- mesane invazyonu		KT
Evre 4A: Rektal mukoza veya mesane invazyonu	Mesanenin detrüör kası veya rektum kası hipointensitesinde bozulma	
Evre 4B: Uzak metastaz	Ekstrapelvik organlarda tümör veya lenf Nodları	
NOT: LND = Lenf nodu diseksiyonu, KT = Kemoterapi.		

2.10. MR'DA DİFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEMELER VE ADC HARİTALARI

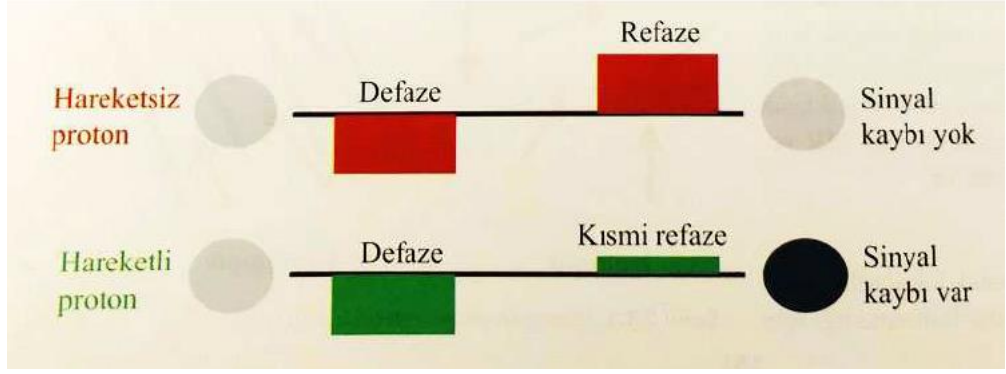
Vücutta hücrelerimizde intra ve ekstraselüler alanda en fazla bulunan molekül sudur. Bulundukları bu alanlara göre su moleküllerinin difüzyon yetenekleri değişkendir. Ekstraselüler aralıkta hareketi kısıtlayan bir yapı bulunmadığı için difüzyon serbest iken intraselüler aralıkta hareketi kısıtlayıcı yapılar mevcut olduğundan difüzyon daha kısıtlıdır. Bu değişkenliğin metabolik veya patolojik değişikliklerinin sinyale dönüştürülerek görüntü oluşuma Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) denir (40).

Su molekül hareketi MR'de sinyal oluşturmamaya kadar azdır. 1965'te Stejskal ve Tanner spin-eko (SE), T2 ağırlıklı sekansı difüzyona hassaslaştıran bir yöntem olarak keşfetmiştir. Bu yöntem ile standart SE sekansda 180° RF (radyofrekans) pulsu vermeden önce ve sonrasında, eşit büyüklükte ve zıt yönde iki güçlü gradyan uygulanır. Bu gradyanların hareketli ve hareketsiz protonlara etkisi farklı olduğundan görüntüdeki karşılıkları da farklı olacaktır. İlk gradyan protonları defaze ederken ikinci gradyan, ortamda hareketsiz olan protonları refaze eder; ancak hareketli protonların bir kısmı artık ortamda olmadığından hareketli protonlar kısmen refaze edilebilir. Protonlarda refaze olan sinyal kaybına neden olmazken kısmen refaze olan protonlar sinyal kaybına neden olur (Şekil 8). Bu sinyal kaybı aşağıda açıklanan denklemlerin parametreleri ile ilişkilidir (40):

$$S = S_0 \cdot \exp(-b \cdot D)$$

$$b = \gamma^2 G^2 \left(\frac{\Delta t^3}{3} \right)$$

D: difüzyon katsayısı, S: difüzyon sinyali, S₀: T2 sinyal intensitesi, exp: eksponansiyel, γ: giromanyetik oran, G: uygulanan gradyanın amplitüdü, Δt: uygulanan gradyanın süresi, Δt: gradyanlar arasındaki süre, b: difüzyon gradyanına ilişkin parametreyi belirtmektedir. Denklemden protonlardaki sinyal kaybının uygulanan gradyanın amplitüdü, süresi ve gradyanlar arasındaki süreyle ilişkilidir. Giromanyetik oran, eksponansiyel, difüzyon katsayısı sabittir.



Şekil 8. Difüzyon gradyanların protonlara etkisi (41)

Homojen sıvı bir ortamdaki difüzyon ile canlı hücreler arasındaki difüzyon aynı olmayacağı için canlı ortamlardaki difüzyon katsayısı yerine görünür difüzyon katsayısı, ADC terimi kullanılır (41). Denklemi ise şu şekilde oluşur:

$$S = S_0 \cdot \exp(-b \cdot \text{ADC})$$

Gradyanlar daha hızlı olan ekoplanar (EP) T2 sekanslara uygulanmaktadır. Gradyanlar uygulanmadan EPSE T2 görüntüler elde edilir ($b=0$). Görüntülerde difüzyona ait bilgi bulunmaz. Sonrasında ortogonal planda (x, y, z) sırayla gradyanlar uygulanır ($b=1000\text{s/mm}^2$) ve “kaynak” adı verilen 3lü görüntü grubu oluşturulur (G_x , G_z , G_y). T2’ye ek olarak difüzyona ait bilgi mevcuttur ancak difüzyonun yönünden etkilenmiş anizotropik bilgi de beraber olduğundan pratikte hataya yol açmaması için bu 3lü grubun sinyal intensitelerinin çarpımının kare kökü her vokselle alınır. Buna izotropik-TRACE DAG ismi verilir. T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens ya da hipointens izlenen alanlar, DAG’lerde difüzyondan bağımsız olarak hiper ya da hipointens izlenebilir (T2 parlaması/kararması). Bunu ortadan kaldırmak için vokseller TRACE-DAG sinyali, T2 sinyaline bölünüp eksponansiyel görüntü oluşturulur. Eksponansiyel görüntünün logaritmik tersine ise ADC değeri veya haritası denmektedir (41).

ADC görüntüler yön bilgisi ve T2 etkisi içermez. Bu nedenle DAG’de izlenen bir alanda difüzyon kısıtlılığını anlamak için ADC haritası ile birlikte değerlendirilir. DAG hiperintens izlenen bir alan ADC’de sinyal kaybı olarak görülüyorsa gerçek difüzyon kısıtlılığı anlamı gelmektedir (41).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), tümör mikroyapısını yansıtarak, dinamik kontrastla güçlendirilmiş MRG ve manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), tümör fizyolojisini ve metabolizmasını yansıtarak, endometrial kanserlerin değerlendirmesindeki subjektiviteyi kısmen azaltabilir ve preoperatif risk stratifikasyonu için yeni biyobelirteçler sağlayabilir (4).

2.11. HİSTOGRAM ANALİZİ

Histogram analizi ultrason, tomografi ya da MRG’de elde edilen gri skala görüntülerde her bir vokseldeki değişikliklerin ölçülerek tümör heterojenitesini göstermesi için kullanılan bir yaklaşımdır (42).

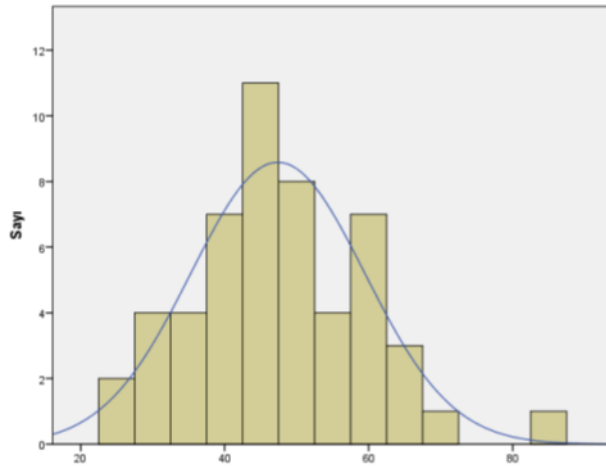
Doku analizi (DA), görüntülerdeki heterojenitenin ölçümü için kullanılan bir yöntemdir ve radyolojik görüntü verilerinden nicel özelliklerin çıkarılmasıyla ilgilenen radyomiksin önemli bir aracıdır (43). MR ve BT’de oluşan görüntüler bazı parametreler, teşhis, preoperatif risk stratifikasyonu veya tedavi yanıtının değerlendirilmesi gibi amaçlarla beyin, akciğer, meme ve prostat gibi birkaç kanser türünde kullanılmış olup son 8 yıl içerisinde yapılan çalışmalarda, manyetik rezonans doku analizi endometrial kanserde preoperatif risk stratifikasyonu için kullanışlı bir araç olarak belirtilmiştir. Histogram doku analizinin en temel basamaklarından birini oluşturur (4).

Histogram, verilerin gruplandırılarak bir sütun grafisi şeklinde gösterilmesidir (Şekil 9). Voksellerden elde edilen veriler, daha küçük gruplara bölünerek “bin” adı verilen kümeler oluşturulur ve histogram şemasının x eksenini oluşturur. y ekseninde ise, “bin”lere karşılık gelen değerlerin ne sıklıkta tekrarlandığını (frekans) gösteren dikdörtgen şekiller vardır. Sütun yükseklikleri her aralığa kaç değer düştüğünü gösterir. ADC histogram analizi, bir ADC haritasında, ROI içerisindeki her voksele karşılık gelen ADC değerinin histogram şeması ile ifade edilme biçimidir. Bu şekilde incelenen alanın heterojenitesi gösterilmektedir.

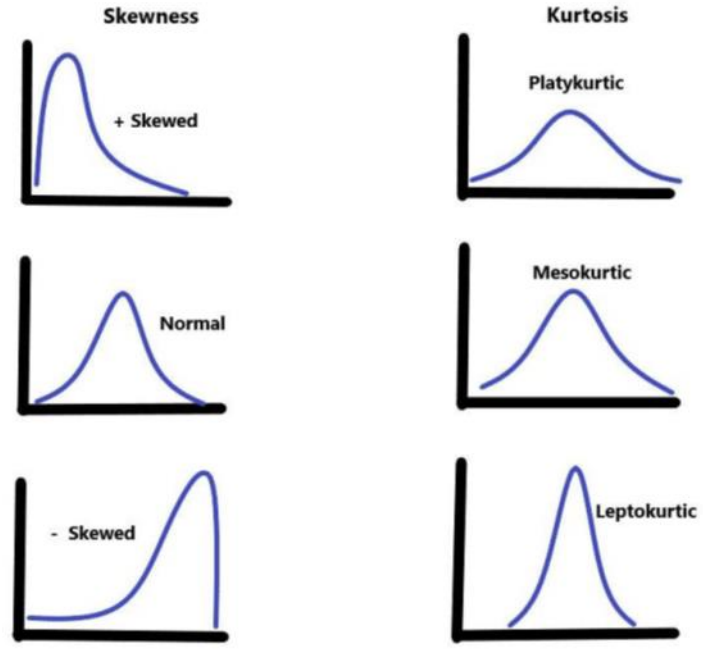
Bir görüntü üzerinden oluşturulan histogramlar görüntüyü oluşturan her pikselin görüntüdeki miktarını yani frekansını gösterir. Bu şekilde oluşturulmuş grafikten aşağıdaki veriler elde edilebilir (Şekil 10,11):

1. Minimum (min): ilgili veri seti içerisindeki en düşük değer.

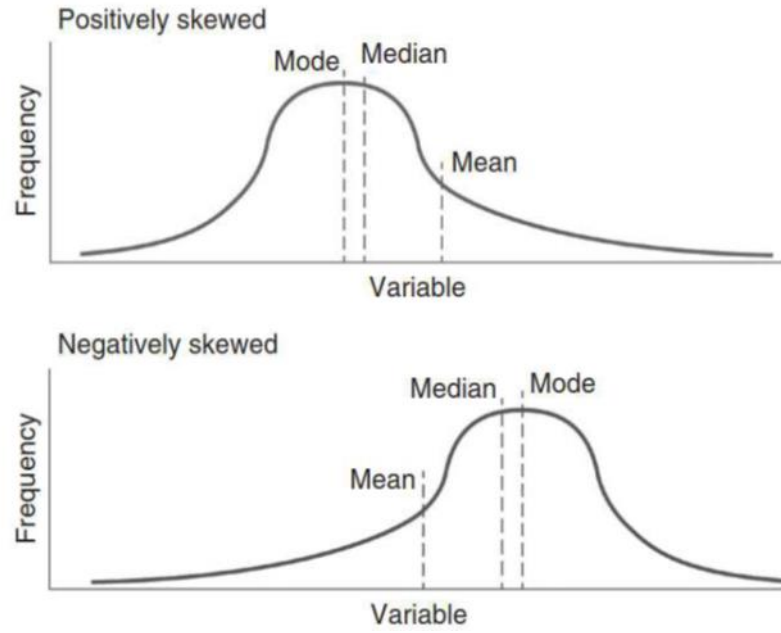
2. Ortalama (mean): verilerin ortalaması.
3. Ortanca (median): verilerin tam ortasındaki değer.
4. Maksimum (max): veri içerisindeki en yüksek değer.
5. %10'luk persantil (p10), p25, p75, p90 persentiller: Sıralanmış veri serisinde belirtilen yüzde düzeyindeki dilime denk gelen değeri ifade eder.
6. Skewness (Çarpıklık): Histogram grafiğinin şekline göre ortalama etrafındaki ADC değer dağılımının asimetrisinin ölçümü. Değerlerin çoğu ortalamadan solunda ise (ortalamadan küçüklerse) pozitif skewness olarak adlandırılır.
7. Kurtosis (Basıklık): Histogram grafiğinin şekline göre dağılımın ortasında çok fazla veya çok az örneğin bulunma derecesini gösterir. Normal dağılım mezokurtik (orta eğri) olarak adlandırılır ve değeri "0"dır. Dağılım ortasında fazla örnek mevcutsa leptokurtik (dar eğri) olarak isimlendirilir ve pozitifdir. Az örnek varsa platikurtik (düz eğri) olarak adlandırılır ve değeri negatiftir.
8. Entropi (Düzensizlik): Verilerin rastgeleliğini yansıtan istatistiksel bir ölçümdür. Veri grubunun heterojenliği ile ilgilidir.



Şekil 9. Bir Histogram grafiğinin gösterimi



Şekil 10. Skewness ve kurtosis grafiklerinin gösterimi



Şekil 11. Pozitif ve negatif skewness eğrilerinin mean ve mediana göre gösterimi

2.12. ENDOMETRİUM KANSERİNDE TEDAVİ

Endometrium kanserinde ilk seçenek tedavi yöntemi cerrahi olmaktadır. Histerektomi sonrası EK yönetimi tartışmalıdır ve genel olarak, grade 1, 2 endometrioid histotipe sahip, tümör boyutu ≤ 2 cm ve miyometrial invazyon $\leq 50\%$ olan hastaların yüksek riskli olmadığı ve tümör yayılma riskinin nispeten ihmal edilebilir olduğu geniş bir kabul görmektedir. Hem National Comprehensive Cancer Network (NCCN) hem de Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO), Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği (ESTRO) ve Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği (ESGO) klinik uygulama yönergeleri, düşük riskli özelliklere sahip hastalar için herhangi bir ek tedavi olmadan gözlem önermektedir. Bununla birlikte fertilitte koruyucu tedavi önerilecek hastalarda preoperatif aşamada düşük riski belirlemek önem arz etmektedir (1)..

Günümüzde cerrahi ile aşırı tedavi, örneğin düşük riskli hastalarda lenf nodu diseksiyonunun tedaviye eklenmesi hala kişiselleştirilmiş tedaviler önünde engel teşkil etmektedir (44).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif, tanımlayıcı kesitsel bir vaka-kontrol çalışmasıdır.

3.1. ÇALIŞMA GRUBU VE ZAMANI

Çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (01.09.2023 tarih ve 2023/9 Toplantı numarası 392 sayılı karar).

Etik kurul onayı sonrasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne 01.01.2017 ile 01.09.2023 tarihleri arasında başvuran ve merkezimizde görüntüleme sonrası ilk 30 gün içerisinde opere olan EK tanıılı hastalar dahil edildi. Toplam 252 hastadan 105'inin hastanemizde T2, Yağ baskılı T1 kontrastlı ve Difüzyon ve ADC serilerini içeren alt batin MRG tetkiklerinin tam olduğu anlaşıldı ve çalışmaya dahil edildi.

Preoperatif biyopsi ile histolojik tanının belirlenebildiği göz önüne alınarak nonendometrioid endometrium kanser türleri; doğrudan yüksek risk grubuna girdiğinden ve difüzyon ağırlıklı serilerde selülaritenin ADC haritalarında ters korelasyon gösterebileceğini göz önünde bulundurarak çıkartıldı (1, 5). Endometrioid histolojik tipe sahip 90 hasta bulundu. MRG olarak aşık ar ileri evre hastalık olan hastalar ve ölçülemeyecek kadar küçük tümör ya da artefakt içeren görüntüye sahip olan 8 hasta çalışma grubundan çıkartıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 82 hasta (yaş ortalaması 60,44 ± 9,66 yıl, yaş aralığı 29 - 84 yıl) çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil olan hastalarda yaş, MI (miyometriyal invazyon), LVSI (lenfovasküler alan invazyonu), patolojik tip, evre, histolojik grade verileri kaydedildi. Bu verilere MRG tümör morfolojik ölçümleri ve ADC histogram analizi verileri aşağıdaki belirtildiği gibi eklendi.

MI; FIGO 2009'a göre <50> olacak şekilde, LVSI durumu var veya yok şeklinde ikili sistem ile belirtildi. Histolojik grade G1, G2, G3 şeklinde belirtildi. Evreler 2009 FIGO evrelemesine göre kayıt edildi.

ESMO Risk sınıflaması 2016'ya göre risk sınıfları her hasta için düşük, orta, orta-yüksek, yüksek olarak belirlendi (25). Sonrasında tedavi süreçlerinde etkili farkı yaratan lenfadenektominin gerekmediği “düşük riskli” ve “düşük riskli olmayan (DO)”; ve neoadjuvan kemoterapilerin değerlendirildiği “yüksek riskli” ve “yüksek riskli olmayan (YO)” şeklinde ikili sınıflamalar oluşturuldu.

3.1.1. Araştırmaya Dahil Olma ve Dışlama Kriterleri

Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri:

- Patoloji ve görüntülemelerin hastanemiz bünyesinde olması,
- Endometrioid histolojik tip endometrium kanseri (EEK)

Araştırmada Dışlama Kriterleri

- Non-endometrioid histolojik tip endometrium kanserleri
- Uzak organ metastazı olan hastalar
- Parametrium ya da batin içerisine belirgin uzanmış MRG olarak ileri evre olduğu değerlendirilebilen hastalar
- MRG ile ölçülemeyecek kadar küçük tümöre sahip hastalar
- ADC ağırlıklı görüntülerde ölçümleri etkileyebilecek hareket veya cihaz artefaktına sahip olan hastalar

3.2. KONVANSİYONEL MR İLE TÜMÖR BOYUTU ÖLÇÜMLERİ

Hastanemizde mevcut olan Siemens 1.5 Tesla Magnetom Aera 48 kanallı (Siemens, Erlangen, Germany) cihazı ile görüntüleme işleri tamamlanmıştır. Çekim yapılan sekanslar;

- T2 aksiyel (TR/TE: 3970ms/76ms, FOV: 35 cm, matriks :320x288, kesit kalınlığı/kesit aralığı:5/1mm)
- T2 sagittal (TR/TE: 4030ms/82ms, FOV: 23 cm, matriks :320x256, kesit kalınlığı/kesit aralığı:5/1mm)

- T1 aksiyel (TR/TE: 642 ms/17ms, FOV: 36cm, matriks:384x288, kesit kalınlığı/kesit aralığı:5/1mm)

- T1 aksiyel yağ baskılı (TR/TE: 3.44ms/1.25ms, FOV:36cm, matriks: 288x192, kesit kalınlığı/kesit aralığı:3/-1.5mm)

- T1 aksiyel yağ baskılı postkontrast (TR/TE: 3.44ms/1.25ms, FOV:36cm, matriks: 288x192, kesit kalınlığı/kesit aralığı:3/-1.5mm)

- DAG (TR/TE: 5400ms/60ms, FOV:38cm, matriks: 256x192, kesit kalınlığı/kesit aralığı:5/1mm)

- Ayrıca her hastadan b50, b400 ve b800 gradiyent değerlerinde toplam 3 adet aksiyel planda difüzyon ağırlıklı görüntü alındı.

3.3. MRG MORFOLOJİK ÖLÇÜMLERİ

Literatürde EK risk sınıflamasında derin miyometriyal invazyon ve lenfovasküler alan invazyonu kullanıldığı ön görülerek bu durumları tahmin etmek için MRG morfolojik ölçümlerinden yararlanılmasıyla ilgili çalışmalar yapılmıştır (7). Bu nedenle MRG'den elde edilecek değişkenlerin risk sınıflama da kullanılabileceği düşünülmüştür. Literatürde kullanılarak anlamlı bulunan aşağıda yer alan MR morfolojik ölçümleri ve ADC histogram analizlerinden değişkenler çalışmaya dahil edildi. Değişkenlerin her hasta için klinik tekrarlanabilirliği ve uygulanabilirliği göz önünde bulunduruldu. Ölçümler yapılırken T2 ağırlıklı aksiyel ve sagittal kesitlerde tümör sınırlarının belirlenmesinde kontrastlı T1A ve difüzyon sekanslardan yardım alındı.

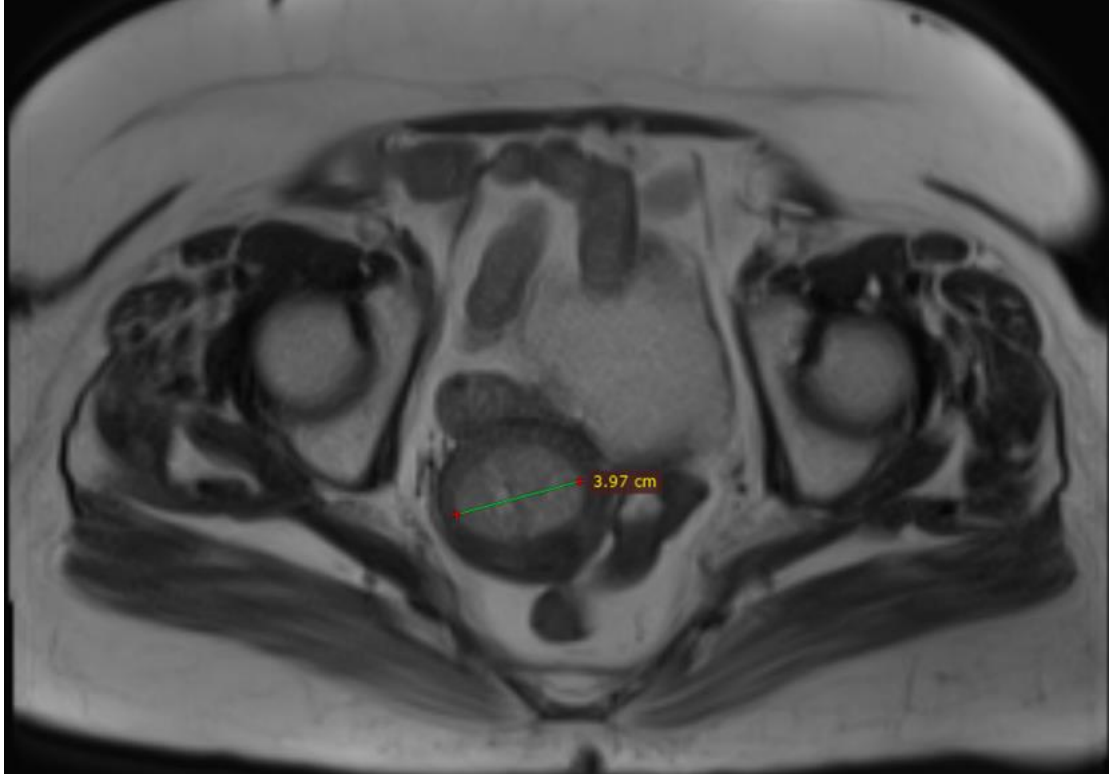
1. Tümör Aksiyel Transvers Çapı (x): Ortogonal planlarda yapılan tümörün gözlemci için tümörü en iyi temsil edildiği kesitte aksiyel transvers ölçümler alındı (Şekil 12).

2. Tümör Sagittal Kraniokaudal Çapları (z): Sagittal kesitte tümörün gözlemci için tümörü en iyi temsil edildiği uterus korpus ve serviksin birlikte gözüktüğü kesitte kraniokaudal oblik sagittal planlarda yapılan ölçümler kaydedildi (Şekil 13).

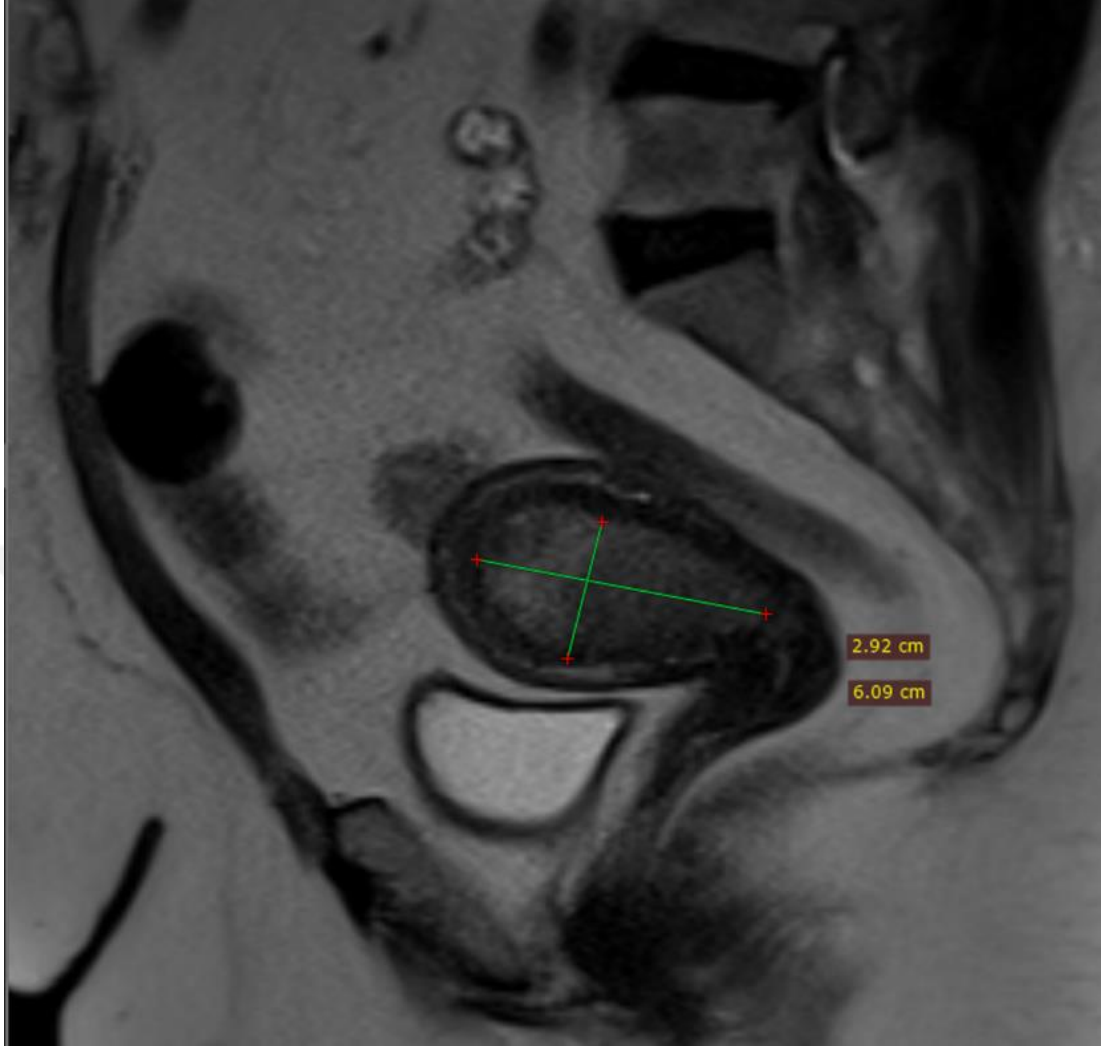
3. Tümör Sagittal Anteroposterior Ölçüm (APSag): Sagittal oblik planda uterus korpus ve serviksin birlikte gözüktüğü kesitte en geniş yerinden anteroposterior mesafe ölçüldü (Şekil 13).

4. Tümör alanı (TA): Sagittal oblik planda z ve APSag ölçümlerinin yapıldığı kesitte tümörün tamamı içine alacak şekilde tümör alan ölçümü yapıldı. Santimetrekare olarak kayıt edildi (Şekil 14).

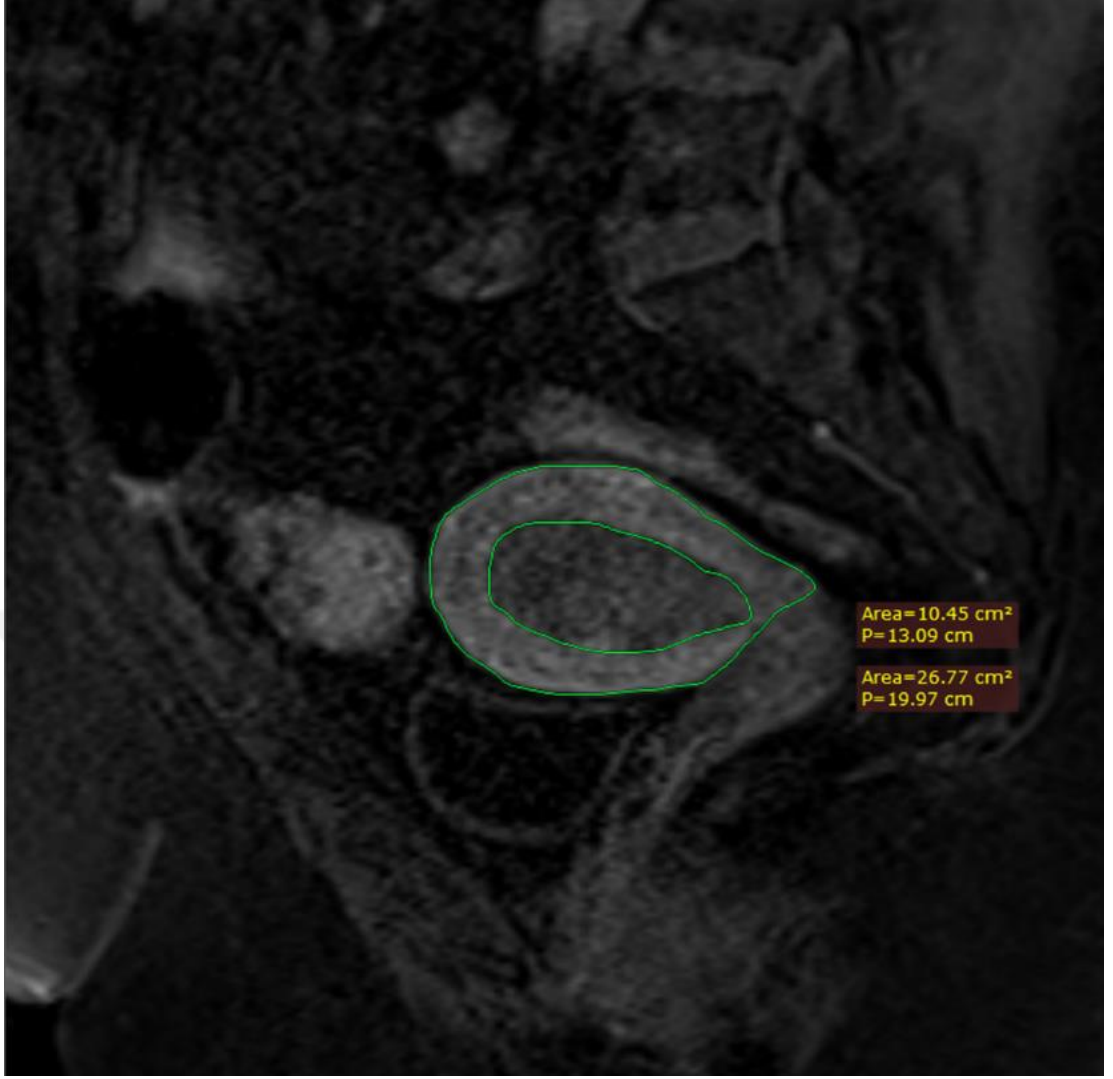
5. Tümör Alan Oranı (TAOSag): Tümörün sagittal oblik kesitlerde tümörü en çok temsil eden kesitin T2 ağırlıklı sagittal kesitlerde seçilmesinden sonra tümör ve uterusun alan hesaplamaları yapıldı. Tümör alanı değerlendirilirken kontrastlı oblik sagittal kesitlerden de yararlanıldı. Standardizasyon için uterus anatomik pozisyonu sağa veya sola yatıklık içeriyorsa önce reformat oblik sagittal görüntüler oluşturuldu. İstatiksel olarak oran şu denkleme göre oluşturuldu: $TAO = (Tümör Alanı / Uterus Alanı) \times 100$.



Şekil 12. Tümör morfolojisini gösteren ölçümlerin gösterilmesi: T2 aksiyal kesitlerde endometriyal kavite içerisindeki kitleden maksimum transvers çap ölçümünün alınması



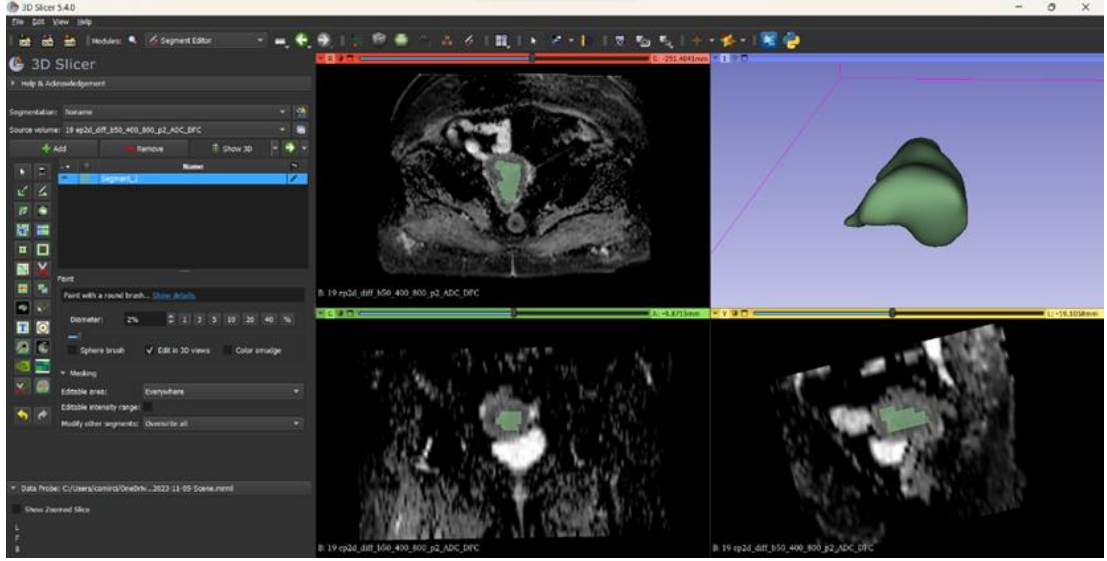
Şekil 13. Tümör morfolojisini gösteren ölçümlerin gösterilmesi: T2 sagittal oblik kesitlerde endometriyal kavite içerisindeki kitleden maksimum anteroposterior (APsag) ve kraniokaudal uzun aks (z) ölçümlerinin alınması.



Şekil 14. Tümör morfolojisini gösteren ölçümlerin gösterilmesi: T1 Yağ baskılı kontrastlı, sagittal oblik kesitlerde tümör alanının ve uterus alanının ölçülmesi.

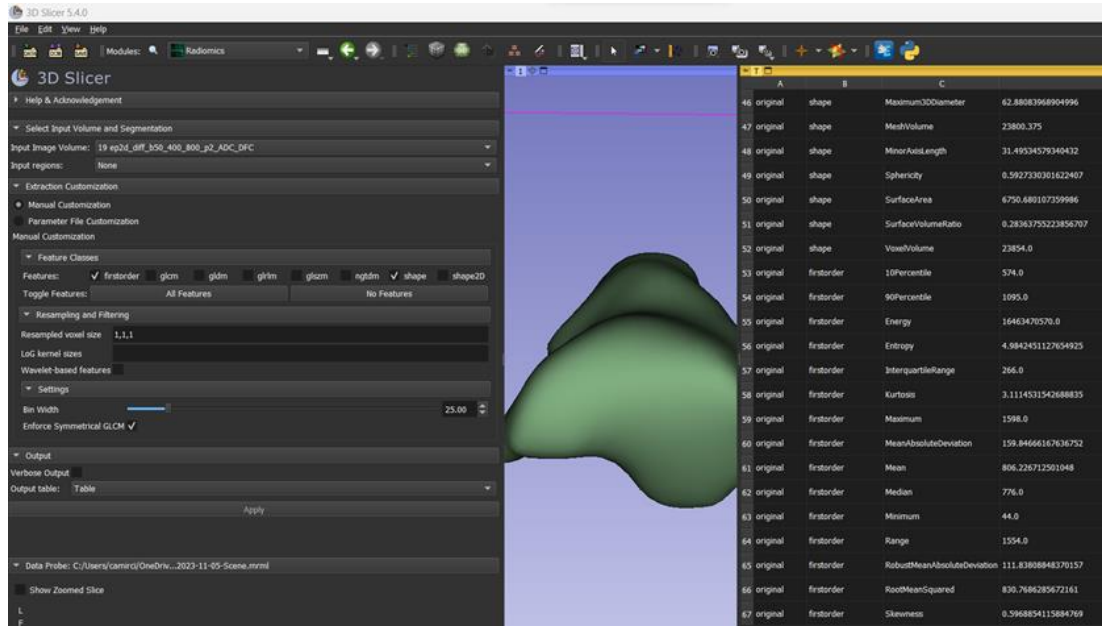
3.4. ADC SEKANSLARDA ÖLÇÜMLER VE HİSTOGRAM ANALİZİ

ADC haritaları otomatik olarak iş istasyonunda rekonstrükte edildi. Tümörlerin aksiyel ADC sekans görüntüleri DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) formatında elde edilerek, ücretsiz 3D Slicer (<http://www.slicer.org>, versiyon 5.4) görüntü segmentasyon ve işleme yazılımına yüklendi. DICOM formatında ROI (Region of interest) alanları patoloji sonucundan ve resmi rapordan kör bir şekilde aksiyel ADC sekansda volümetrik olarak her kesitte manuel olarak çizildi. Kitle sınırlarının tamamını içine alan ROI çizimi sırasında ADC değerlerine etki edebilecek yanlış sonuçlar verebilecek, kanama, sıvı ve tümörü temsil etmeyen alanlar çıkarıldı. (Şekil 15).



Şekil 15. Slicer yazılımında aksiyel ADC haritalarından volümetrik elde edilen lezyon görüntüsü

Segmente edilen kitle volümleri 3D Slicer programının Radiomics modülü kullanılarak (SlicerRadiomics, Son Güncelleme: 19.08.2023, <http://pyradiomics.readthedocs.io/>) histogram analizine alındı. Her kitleye ait 14 adet şekil tabanlı özellik, 18 adet ait birinci düzey (histogram) özellik çıkarılmıştır (Resim 16). Bu özellikler minimum ADC, maksimum ADC, mean, median, percentil 10, percentil 90, entropy, kurtosis ve skewness olarak elde edilmiştir.



Şekil 16. Slicer programının Radiomics özelliği kullanılarak histogram analizi için örnek bir hastadan çıkarılan birinci basamak özellikler

3.5. RİSK SINIFLAMASI MODELİNİN OLUŞTURULMASI VE İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Literatürde tahmin modelleri arasında sağlık alanında ve EK’da Lojistik Regression (LR), Support vector machine (SVM), K-nearest neighbor (KNN), Decision tree ve Random forest gibi tahmin modelleri arasında en sık lojistik regresyon testi kullanılmıştır (1, 37, 45). Lojistik regresyon bir veya birden çok bağımlı değişkenin bağımsız değişken üzerine olasılığını tahmin etmek amacıyla kullanılan güçlü bir istatistiksel tekniktir.

Klinik uygulama kolaylığı için, EEK'nin risk sınıflandırmasını öngörebilmek LR modeli oluşturulması planlanmıştır. PASW Statistics Data Monitör 18.0 (IBM SPSS, Chicago, ABD), Jamovi Version 2.3.28 (<https://www.jamovi.org>, Sydney, Australia), R Software, version 4.3.2 (<https://www.R-project.org>) istatistiksel analizler için kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyleri (p) <0.05 olarak belirlendi.

Modelin tanısal ayırt edici performansını değerlendirmede receiver operating characteristic (ROC) eğri analizi kullanıldı ve eğri altında kalan alan (AUC) değerleri hesaplandı. ROC eğrilerinin tüm kesim değerleri, maksimum Youden indeksi prensibine göre belirlendi. Sensitivite ve spesifite değerleri hesaplandı.

3.6. PARAMETRE SEÇİMİ VE NOMOGRAM OLUŞTURULMASI

MRG ölçümleri sonucu elde edilen x, z, APSag, TA, TAOSag ve ADC histogram analizi sonucu elde edilen Minimum, Maksimum, Mean, Median, Percentil %10 ve % 90, kurtosis, skewness, entropy kayıt altına alındı. Literatürde EK risk sınıflamasında kullanıldıkları görüldü. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenlere student T testi, göstermeyenlere Man Whitney U testleri uygulandı. Bunlar arasında düşük – düşük olmayan (DO) ve yüksek – yüksek olmayan (YO) gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan parametreler not edildi. Birbirleri ile korelasyon gösterebileceği düşünülen MRG morfolojik ölçümleri ve histogram analizi sonuçlarına ayrı ayrı korelasyon testi uygulandı. MRG tümör morfolojik ölçümleri arasında çoklu bağlantılılıktan (multicollinearity) kaçınmak adına parametrelerin Spearman korelasyon testinde 0,8’den ve VIF (Varians Inflation Factor) 10’dan küçük

olması istendi. Daha sonra tüm parametreler univariate (tekli) lojistik regresyon testine alındı. Parametrelere univariate lojistik regresyon uygulandı ve $p < 0,20$ olanlar binary (ikili) lojistik regresyon testine seçildi (46). Çoklu bağlantıdan kaçınma sonucu elde edilen parametreler bivariant lojistik regresyon testine alındı. Regresyon modelinin daha sade ve nomogram için uygulanabilir bir hale getirilmesine yardımcı olmak, modelin genel performansını artırmak ve anlamsız değişkenlerin modelde karmaşıklığa yol açmaması için “Backward Wald” yöntemi ile geriye doğru eleme yöntemi kullanıldı. Modelin doğru sınıflandırma oranı, ROC eğrisi, AUC değerleri ve sensitivite, spesifite değerleri not edildi. Model genel performansını değerlendirmede R^2 Nagelkerke ve $-2 R^2$ likelihood testleri kullanıldı. Model uyum iyiliğinin değerlendirilmesinde Hosmer-Lemeshow kalibrasyon testine bakıldı.

Tıp ve istatistik alanında karmaşık matematiksel modellerin anlaşılabilir ve kullanılabilir bir şekilde temsil edilmesini sağlayan etkileşimli grafiksel araçlar belirlendi. Tıpta, prognostik modellerin sonuçlarını görselleştirmek, bireysel risklerini değerlendirmek ve klinik kararlar almak için kullanılan bir yöntem olan nomogramın modelin görselleştirilmesinde kullanılmasına karar verildi. Elde ettiğimiz regresyon analizi sonuçları ile R Software ile kodlanarak hazırlanan nomogram üzerinde görsel haline getirildi.

4. BULGULAR

4.1. VERİ SETİ VE BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 82 hastanın klinik ve patolojik bilgileri Tablo 5 ve 6'da sırasıyla düşük - düşük olmayan (DO) ve yüksek - yüksek olmayan (YO) risk gruplarına göre verilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların yaşları arasında her iki risk grubu içinde anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Tablo 5. Çalışmaya dahil olan 83 hastanın özelliklerinin düşük ve düşük olmayan risk gruplarına göre dağılımı.

Özellik	Düşük Risk (n=21)	Düşük Olmayan (n=61)	Özellik	Düşük Risk (n=21)	Düşük Olmayan (n=61)
Ortalama Yaş ve SD	58,57 ± 10	61,08 ± 9,52	FIGO Ib	1	36
MI (<1/2)	21	10	FIGO II	0	6
MI (>1/2)	0	51	FIGO IIIa	0	8
LVSİ (Yok)	21	28	FIGO IIIc1	0	3
LVSİ (Var)	0	33	FIGO IIIc2	0	2
Histoloji G1	15	12	FIGO IVa	0	0
Histoloji G2	6	30	FIGO IVb	0	1
Histoloji G3	0	29	Orta Risk	0	17
FIGO Ia	20	5	Yüksek-Orta Risk	0	14
			Yüksek Risk	0	30

Tablo 6. Çalışmaya dahil olan 82 hastanın özelliklerinin yüksek ve yüksek olmayan risk gruplarına göre dağılımı.

Özellik	Yüksek Risk (n=30)	Yüksek Olmayan (n=52)	Özellik	Yüksek Risk (n=30)	Yüksek Olmayan (n=52)
Ortalama Yaş ve SD	59,7±9,77	60,87±9,44	FIGO Ib	10	27
MI (<1/2)	6	25	FIGO II	6	0
MI (>1/2)	24	27	FIGO IIIa	8	0
LVSI (Yok)	10	39	FIGO IIIc1	3	0
LVSI (Var)	20	13	FIGO IIIc2	2	0
Histoloji G1	3	24	FIGO IVa	0	0
Histoloji G2	10	26	FIGO IVb	1	0
Histoloji G3	17	2	Düşük Risk	0	21
FIGO Ia	0	25	Orta Risk	0	17
			Yüksek-Orta Risk	0	14

Çalışmamıza dahil edilen 82 hastanın MRG morfolojik ve ADC histogram analizi sonucu elde edilen değerler Tablo 7 ve 8’de sırasıyla verilmiştir.

Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen hastalardan elde edilen MRG morfolojik ölçümleri ve ADC histogram analizi sonuçları (Düşük ve Düşük Olmayan Risk grupları için) (P: * = U testi, ** = T testi)

Özellik	Düşük Risk (n=21)	Düşük Olmayan (n=61)	p	Özellik	Düşük Risk (n=21)	Düşük Olmayan (n=61)	p
Yaş ve SD	58,57 ± 10	61,08 ± 9,52	0,30**	Persentil (%90)	1121,2±193	1035,1±126,9	0,016*
x (mm)	24,74± ,84	32,05±13,05	0,005*	Kurtosis	4,18±1,14	4,62±1,88	0,398*
z (mm)	28,92±11,94	42,4±20,24	0,000*	Skewness	0,53±0,35	0,76±0,46	0,015**
APSag (mm)	15,14±4,77	24,25±11,59	0,000*	Maximum (ADC)	1739,5±	1780±349,8	0,392*
Tümör Alanı (mm ²)	4,11±2,7	9,46±10,41	0,000*	Min (ADC)	365,8±164,9	248,8±159,7	0,001*
TAOSag	17,33±7,21	35,77±13,93	0,000**	Mean (ADC)	895,5±139	801,6±105,4	0,001*
Persentil (%10)	690,99±114,95	598,7±101,6	0,003**	Median (ADC)	880,6±135	779,8±105,2	0,000*
Entropy	4,73±0,38	4,76±0,27	0,288*				

*Student T Testi uygulanmıştır. **Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen hastalardan elde edilen MRG morfolojik ölçümleri ve ADC histogram analizi sonuçları (Yüksek ve Yüksek Olmayan Risk grupları için) (P: * = U testi, ** = T testi)

Özellik	Yüksek Risk (n=31)	Yüksek Olmayan (n=52)	P	Özellik	Yüksek Risk (n=31)	Yüksek Olmayan (n=52)	P
Yaş ve SD	59,7±9,44	60,87±9,77	0,86*	Persentil (%90)	1033,50±107,67	1073,35±169,89	0,54*
x (mm)	33,32±15,59	28,48± 9,79	0,18*	Kurtosis	4,66±1,36	4,41±1,92	0,163*
z (mm)	45,75±25,05	35,08±13,21	0,017*	Skewness	0,83±0,35	0,62±0,47	0,03**
APSag (mm)	26,84±13,64	19,14±8,20	0,000*	Maximu m (ADC)	1836,41±306,77	1735,59±411,44	0,076*
Tümör Alanı (mm ²)	11,98±13,55	5,83±4,56	0,002*	Min (ADC)	269,61±150	287,53±179,23	0,479*
TAOSag	38,99±16	26,46±13,03	0,000*	Mean (ADC)	797,55±90,07	842,09±134,68	0,163*
Persentil (%10)	596,56±93,94	637,43±119,78	0,11**	Median (ADC)	773,45±90,76	823,66±133,68	0,090*
Entropy	4,75±0,29	4,75±0,31	0,66*				

*Student T Testi uygulanmıştır. **Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

Verilerin normal dağılımlarına ilişkin normallik testi Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Düşük – düşük olmayan (DO) risk grubunda yaş, TAOSag, percentil10 ve skewness; yüksek – yüksek olmayan (YO) risk gruplarında percentile10 ve skewness parametreleri normal dağılıma uygun bulundu. Her iki ikili grup içinde diğer parametreler normal dağılıma uymamaktadır.

İki grup arasında istatistiksel değerlendirme normal dağılıma uyan parametreler için T testi, normal dağılmayan değerler için Man Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır.

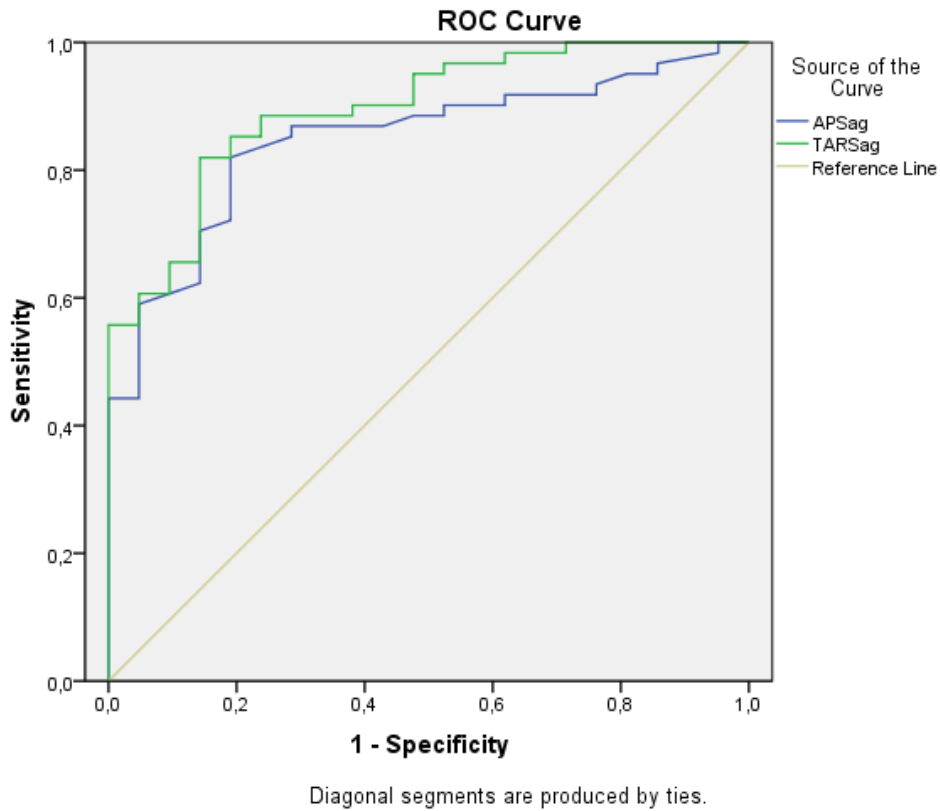
Bulgulara göre her iki risk grubu içinde yaş anlamlı farklılık oluşturmamaktadır (Sırasıyla düşük - DO ve yüksek - YO gruplar için; P=0,3, P=0,86). Ancak düşük-DO gruplar arasında düşük riskli grupta yaş ortalaması diğer gruba göre daha azdır.

4.2. MODEL OLUŞTURULMASI

4.2.1 Düşük – Düşük Olmayan Risk Grupları

Yapılan tek değişkenli analizlerde düşük – DO grup için x, z, APSag, TA, TAOSag, percentil10, percentil90, minimumADC, meanADC, medianADC ve skewness değerlerinin gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($P<0,05$) (Tablo 7). Tüm morfolojik ölçüm değerleri düşük riskli grupta düşük olmayan gruba göre daha az çıkmıştır. Percentil10, 90, Minimum, mean, median, skewness ADC histogram değerleri düşük riskli olmayan grupta düşük risk grubuna göre daha az ölçülmüştür.

ROC eğrisi analizi yapıldığında tek başına değerlendirildiğinde parametreler arasında en yüksek sınıflandırma TAOSag olarak bulunmuştur ($AUC=0,895$)(Resim 17). TAOSag için sensitivite %85,2 spesifite %81 İkinci olarak APSag ($AUC=0,848$) gelmektedir; sensitivite %82, spesifite %81 olarak bulunmuştur.

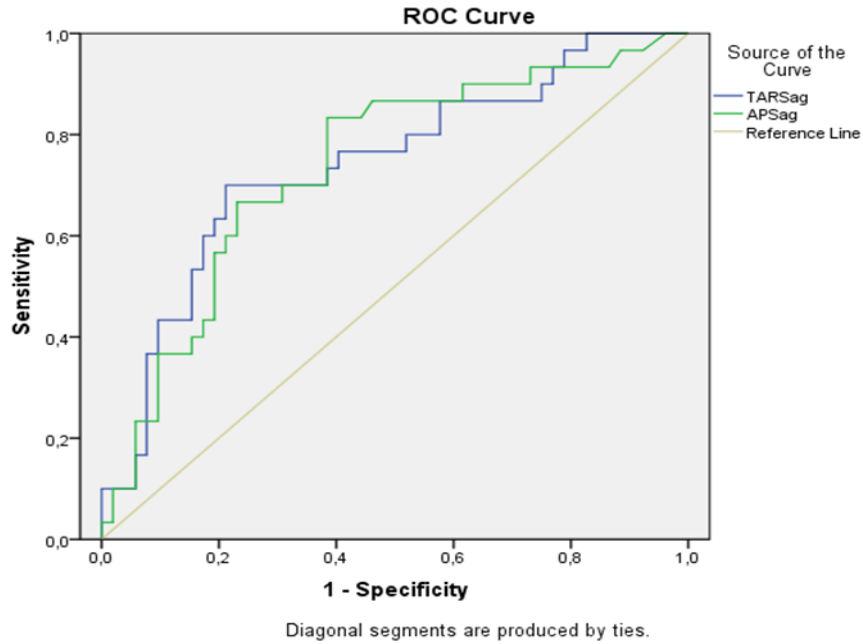


Şekil 17. Düşük ve DO gruplar arasında yapılan ROC eğrisi çalışması sonucu en yüksek değeri elde eden TAOSag (TARSag) ve APSag ait eğri analizleri

Düşük – DO gruplar arasında morfolojik MRG ölçümlerine ek olarak kaydedilen volümetrik ADC değerlerinden elde edilen histogram analizi parametrelerinden percentil10 ve 90, mean, median, minimum, skewness ölçümleri istatistiksel olarak anlamlıdır ($P<0,05$). Bu parametrelerden elde edilen ROC eğrilerinde en yüksek AUC değerine sahip değerler sırasıyla median (AUC=0,762; sensitivite=0,66; spesifite=0,81), percentil 10 (AUC=0,738; sensitivite=0,66; spesifite=0,83) ve minimum (AUC=0,735; sensitivite=0,85; spesifite=0,60) olarak bulunmuştur.

4.2.2 Yüksek – Yüksek Olmayan Risk Grupları

Yüksek – YO grup için ise z, APSag, TA, TAOSag gruplar arasında anlamlı farklılık oluşturmuştur ($P<0,05$)(Tablo 8). Tümör boyutları yüksek riskli grupta olmayan gruba göre daha fazla bulunmuştur. Skewness parametresinde anlamlı farklılık bulunmuş olup diğer ADC histogram değerleri anlamlı farklılık oluşturmamıştır. ROC eğrisi analizi yapıldığında en yüksek AUC değerleri olan parametreler TAOSag ve APSag olarak bulunmuştur (Sırasıyla AUC=0,74, AUC=0,737)(Şekil 18). Sırasıyla TAOSag sensitivite=0,78, spesifite=0,65; APSag sensitivite=0,83 spesifite=0,61 bulunmuştur.



Şekil 18. Yüksek ve YO Gruplar Arasında TAOSag ve APSag için ROC eğrisi

4.3. PARAMETRE SEÇİMİ

Regresyon testlerinde çoklu bağlantıdan (multicollinearity) kaçınmak için parametreler arasında Spearman korelasyon testi $<0,8$ ve VIF (Variance Inflation Factor) <10 olan değişkenler belirlenmiştir. Tümör MRG morfolojik ölçümleri arasında ilişkiyi tespit etmek ve regresyon analizine doğru parametreleri seçmek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı (Tablo 9). Tüm parametreler arasında pozitif ve anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Tüm parametreler güçlü bir ilişki ile anlamlı olarak birlikte artmaktadır.

Tablo 9. Tümör MRG morfolojik parametreler arası ilişki

Spearman Testi		boyutx	boyutz	APSag	Tümör Alanı
boyutx	Korelasyon Katsayısı	1,000	,654**	,596**	,715**
	p	.	,000	,000	,000
	N	82	82	82	82
boyutz	Korelasyon Katsayısı	,654**	1,000	,668**	,898**
	p	,000	.	,000	,000
	N	82	82	82	82
APSag	Korelasyon Katsayısı	,596**	,668**	1,000	,875**
	p	,000	,000	.	,000
	N	82	82	82	82
Tümör Alanı(TA)	Korelasyon Katsayısı	,715**	,898**	,875**	1,000
	p	,000	,000	,000	.
	N	82	82	82	82

Korelasyon $>0,8$ olan APSag – TA (0,875) ve z – TA (0,898) değerlendirildiğinde çalışmalarda sıklıkla bahsedilen APSag çalışmaya dahil edilecek parametreler arasına alınmasına karar verilirken tümör alan ölçümü (TA) regresyon analizine alınmadı.

ADC değerlerinden elde edilen histogram analizi sonuçlarından parametreler arasında Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi (Tablo 10).

Tablo 10. ADC Histogram analizi parametreler arası ilişki

Spearman Testi		Minimum	Median	Mean	Percentile90
Minimum	Korelasyon Katsayısı	1,000	,503**	,512**	,311**
	p	.	,000	,000	,004
	N	82	82	82	82
Median	Korelasyon Katsayısı	,503**	1,000	,986**	,817**
	p	,000	.	,000	,000
	N	82	82	82	82
Mean	Korelasyon Katsayısı	,512**	,986**	1,000	,874**
	p	,000	,000	.	,000
	N	82	82	82	82
Percentile90	Korelasyon Katsayısı	,311**	,817**	,874**	1,000
	p	,004	,000	,000	.
	N	82	82	82	82

Median ve mean arasında kuvvetli korelasyon mevcuttur (0,986). Yine percentile 90 değerinin mean ve median arasında kuvvetli korelasyon mevcuttur. Bu nedenle Mann-Whitney U testinde p değerleri ele alındığında en anlamlı çıkan Median değerinin regresyon parametrelerine alınmasına, mean ve percentile 90 değerlerinin parametrelerden çıkarılmasına karar verilmiştir. Minimum değişkeninde volümetrik çalışmalarda kaçınılmayan alanların hesaplamaaya dahil olması nedeniyle bazı sonuçların 0'a yakın çıktığı gözlemlenmiştir. Bu uç noktalardan kaçınmak adına minimum değeri parametrelerden çıkarılmış olup percentil değerlerinin modelde kullanılmasına karar verilmiştir.

Değişken seçimi yapılabilmesi ve modelin oluşturulabilmesi için seçilen parametreler düşük – DO gruplar arasında şu şekilde oluşmuştur: yaş, x, z, APSag, TAO, percentil10, median, skewness. Yüksek – YO gruplar arası parametreler şu şekilde oluşmuştur: z, APSag, TAOSag, skewness. Bu parametrelerin bağımsız değişkenle ilişkisini anlamak için her bir değişkene univariate lojistik regresyon testi uygulandı (Tablo 11 ve 12).

Tablo 11. Düşük – DO Risk Grupları için univariate lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	OR	%95 Lower	%95 Upper	p
yaş	1,028	,976	1,082	0,3
x	1,090	1,02	1,17	0,007
z	1,100	1,03	1,17	0,002
APSag	1,295	1,12	1,48	0,000
TAO	1,190	1,09	1,30	0,000
percentil10	0,992	0,98	0,99	0,003
median	0,993	0,99	0,99	0,003
skewness	4,410	1,08	15,6	0,038

Tablo 12. Yüksek – YO Risk Grupları için univariate lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	OR	%95 Lower	%95 Upper	p
z	1,036	1,00	1,06	0,029
APSag	1,084	1,02	1,14	0,006
TAO	1,065	1,02	1,10	0,001
skewness	3,379	1,08	10,57	0,036

Univariate lojistik regresyon testi sonuçlarına göre yaş hariç tüm parametrelerde iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Klinik çalışmalardaki önemi ve literatür göz önünde bulundurularak regresyona dahil edilen yaş parametresi nomograma bir katkısı olmayacağından parametreler arasında çıkarılmıştır.

4.4. DÜŞÜK – DÜŞÜK OLMAYAN RİSK GRUPLARI İÇİN MODEL SONUÇLARI

Düşük – DO grup için 4 MRG morfolojik ölçümü (x, z, APSag, TAOSag) ve 3 ADC histogram analizi sonucu (percentil 10, median, skewness) tamamı binary lojistik regresyon testi için seçilmiştir. Enter metodu ile sonuçlar elde edilmiştir. Seçilen parametrelerin çoklu bağlantıdan kaçınmak için elde edilen VIF (Varians Inflation Factor) Tablo 13de verilmiştir.

Tablo 13. Çoklu Bağlantı (Multicollinearity) kontrolü

	VIF	Tolerance
boyutx	2.11	0.463
boyutz	2.04	0,474
APSag	1.44	0.406
TAOSag	1.52	0.520
Percentile10	6.5	0.147
Median	6.11	0.159
Skewness	1.42	0.703

VIF testi sonucu >10 değer bulunmadığından kalan 7 parametre basit ve uygulanabilir bir nomogram çizilmesi için olabilecek en az parametre ile en yüksek tahmini sağlamak üzere binary lojistik regresyon modeline “Backward Wald” metodu uygulanmıştır. Model sonucu toplam olasılık oranı en yüksek en az parametre içeren model sınıflandırma tablo 14’te ve onu oluşturan parametreler Tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 14. Sınıflandırma Tablosu

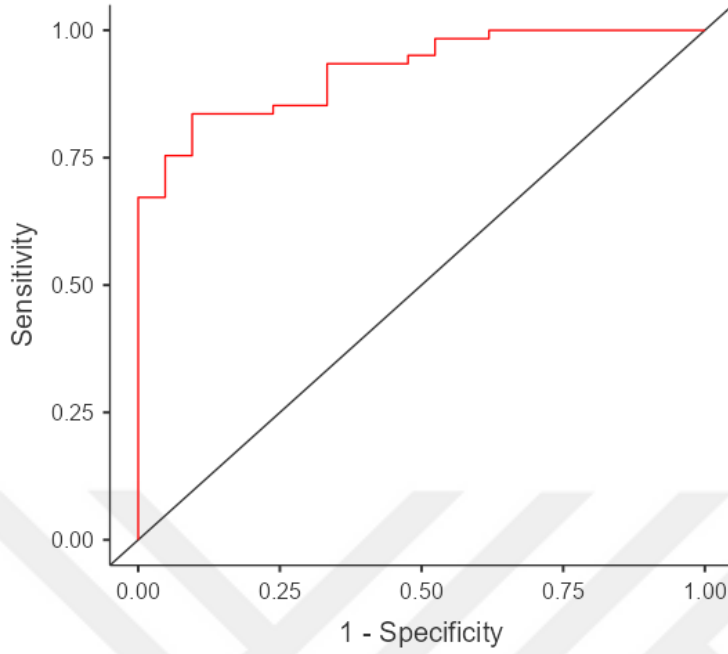
Gözlenen	Tahmin		% Toplam
	Düşük riskli	Düşük Olmayan	
Düşük Riskli	14	7	66,7
Düşük Olmayan	4	57	93,4
Doğru Sınıflama Oranı			86,6

Tablo 15. Binary lojistik regresyon testi bağımlı değişkenleri tablosu

	OR	%95 Lower	%95 Upper	p
APSag	1,115	,924	1,345	,256
TAOSag	1,156	1,039	1,287	,008
Median	,992	,985	,998	,010
Skewness	2,094	,397	11,037	,384
Sabit	8,842			,456

Toplam 82 hastanın düşük riskli olmayan 61'inde model 57 hastanın düşük riskli olmadığını tahmin etmiştir (sensitivite=0,934). Düşük riskli olan 21 hastanın ise 14'ü düşük riskli olarak tahmin edebilmiştir (spesifite=0,667). Toplam 82 hastanın risk durumu modelde %86,6 oranında tahmin edilebilmiştir. Modelin tanısal performansı için çizilen ROC eğrisi şekil 19'da görülmektedir. Maksimum AUC değeri Youden indekse göre belirlenmiştir (0,601) ve AUC değeri 0,922 olarak hesaplanmıştır (Tablo 16).

Düşük – DO risk grubunda APSag, TAOSag, median ve skewness değişkenlerinden oluşan modelde TAOSag ve median modelde istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). TAOSag arttıkça düşük olmayan risk grubuna girme olasılık oranı (Odds) 1,15 kat artmaktadır.



Şekil 19. Modelin tanısal performansı için çizilen ROC eğrisi

Tablo 16. Model AUC Değeri

Spesifite	Sensitivite	AUC
0.667	0.934	0.922

Modelin anlamlılığı değerlendirildiğinde Hosmer ve Lemeshow testi sonucu modelin uyum iyiliği sağlandığı görülmüştür ($p > 0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Hosmer ve Lemeshow testi sonuçları

Chi-square	df	p
4,971	8	,761

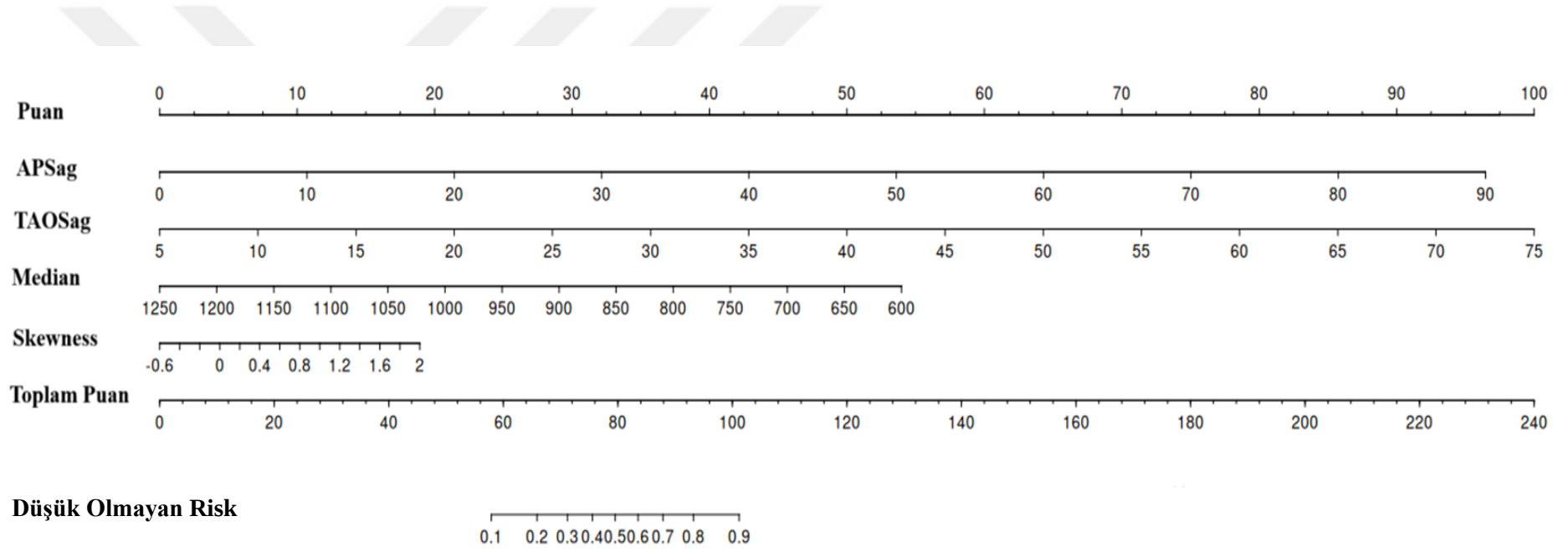
Model uyumu tablo 18’de özet şeklinde verilmiştir. Nagelkare R^2 ve -2 Log likelihood değerlerine göre model bağımsız değişkeni iyi bir şekilde açıklayabilmiştir.

Tablo 18. Model özeti

-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
47,750	,426	,627

Model uyumu ve iyiliğinin sağlanmış olduğu görüldükten sonra modelden R software yazılımı kullanılarak nomogram çıkarılmıştır (şekil 20).





Şekil 20. Düşük – düşük olmayan riskli EEK için hazırlanan nomogram görseli

4.5. YÜKSEK – YÜKSEK OLMAYAN RİSK GRUPLARI İÇİN MODEL SONUÇLARI

Yüksek – YO grup için 2 MRG morfolojik ölçümü (APSag, TAOSag) ve bir ADC histogram analizi sonucunun (skewness) tamamı binary lojistik regresyon testi için seçilmiştir. Enter metodu ile sonuçlar elde edilmiştir. Seçilen parametrelerin çoklu bağlantıdan kaçınmak için elde edilen VIF (Varians Inflation Factor) Tablo 19’da verilmiştir.

Tablo 19. Çoklu Bağlantı (Multicollinearity) kontrolü

	VIF	Tolerance
APSag	1,84	0.544
TAOSag	1,85	0.541
Skewness	1,03	0.968

VIF testi sonucu >10 değer izlenmemiş olup herhangi bir parametre testten çıkarılmamıştır. Tüm parametreler binary lojistik regresyon testi enter metodu ile modele uygulandığında test sonucu tahmin tablosu tablo 20’de ve değişken tablosu tablo 21’de verilmiştir.

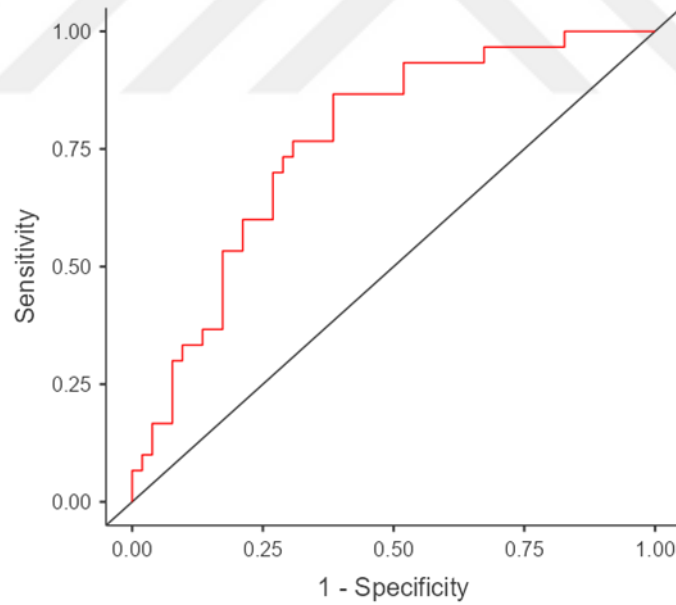
Tablo 20. Sınıflandırma tablosu

Gözlenen	Tahmin		% Toplam
	Yüksek olmayan	Yüksek riskli	
Yüksek Riskli Olmayan	43	9	82,7
Yüksek Riskli	15	15	50
Doğru Sınıflama Oranı			70,7

Tablo 21. Binary lojistik regresyon testi bağımlı değişkenleri tablosu

	OR	%95 Lower	%95 Upper	p
APSag	1,023	,952	1,098	,541
TAOSag	1,048	0,996	1,103	,068
Skewness	2,252	,646	7,847	,202
Sabit	-3,176			,456

Toplam 82 hastanın yüksek riskli olmayan 52'sinin model 43 hastanın yüksek riskli olmadığını tahmin etmiştir (sensitivite=0,827). Yüksek riskli olan 15 hastanın ise 15'ini yüksek riskli olarak tahmin edebilmiştir (spesifite=0,50). Model teste sokulduğunda herhangi bir parametre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Toplam 82 hastanın doğru sınıflama oranı modelde %70,7 oranında tahmin edilebilmiştir. Modelin tanısal performansı içilen ROC eğrisinde AUC değeri değeri 0,766 olarak hesaplanmıştır (Resim 21).

**Şekil 21.** Yüksek – YO gruplar arasında model ROC eğrisi

Modelin anlamlılığı değerlendirildiğinde Hosmer ve Lemeshow testi sonucu modelin uyum iyiliği sağlandığı görülmüştür ($p>0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Hosmer ve Lemeshow testi sonuçları

Chi-square	df	p
3,631	8	,889

Model uyum özeti tablo 23’te özet şeklinde verilmiştir. Test Nagelkare R^2 ve -2 Log likelihood değerlerine bakılmıştır. -2 Log likelihood değeri düşük – DO grup sonuçlarına göre daha fazla çıkmıştır. Nagelkare R^2 değeri düşük – DO grup sonuçlarına göre daha az çıkmıştır. Her iki test de modelin daha az uyumlu olduğunu göstermektedir.

Tablo 23. Model özeti

-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
91,345	,181	0,247

5. TARTIŞMA

Çalışmamız ile MRG sekanslarında morfolojik parametreleri ve ADC haritalarından elde edilen histogram analizlerini temel alan bir nomogram geliştirildi. Düşük riskli - düşük riskli olmayan, yüksek riskli - yüksek riskli olmayan EEK'yı iyi bir tanı performansı ile ayırt etmek için uygulandı. Büyük miktarda klinikopatolojik bilgi gerektiren karmaşık modellere kıyasla, bu modelin daha iyi klinik uygulanabilirliği olduğu düşünülmüştür. Klinik hiyerarşiye uygunluk açısından preoperatif biyopsi ile belirlenebilen histolojik tiplerden non-endometrioid tip olan hastalar çalışma grubundan çıkarılmış ve MRG olarak ileri evre olduğu aşık hastalar çalışmaya dahil edilmeyerek, günlük pratikte risk sınıflandırması sırasında arada kalınabilecek hastaların araştırmaya dahil edilmesine özen gösterilmiştir.

Çalışmamızda hasta yaşı her iki ikili grup içinde anlamlı farklılık oluşturmamaktadır. Ancak düşük - DO risk grupları arasında ortalama yaşın düşük riskli grupta daha az olduğu izlenmektedir (sırasıyla 58,57 ve 61). Lojistik regresyon testlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da yaş faktörü modele dahil edilerek sonuçlar değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak bizim veri setimizde anlamlı olmadığı için nomogramdan çıkarılmıştır. Bin Yan ve arkadaşlarının yaptığı; yaş ve dört adet MR tümör morfolojik ölçümü ile oluşturdukları prediksyon modelinde yaş düşük ve düşük riskli olmayan gruplar arasında anlamlı bulunmuştur ($P<0,001$) (1). İlgili çalışmada sırasıyla yaş ortalamaları 51,7 ve 54,7 olarak bulunmuştur. Ortalama yaşlar bizim çalışmamızda daha yüksek değerler almıştır. Çalışmamızda düşük riskli grupta hasta sayımız sınırlı olduğundan ($N=21$) hasta sayısının artması ile klinik olarak endometrium kanserli hastalarda yaşın da önemli olduğunu varsayarak modele eklenebileceği düşünülmüştür.

MRG morfolojik ölçümlerinden elde edilen toplam 5 parametreden (x, z, APSag, TA, TAOSag) tek başına en değerli prediktif değerler düşük - DO grup karşılaştırmasında çalışmamızda TAOSag ($AUC=0,847$) ve APSag ($AUC=0,817$) olarak bulunmuştur. Bin Yan ve arkadaşlarının aynı risk gruplarını karşılaştırdığı 182 hastanın katıldığı çalışmada APSag ($AUC=0,803$) en değerli tekil morfolojik parametre olarak bulunmuş ve çalışmamız benzer şekilde AUC değeri elde etmiştir (1). Lavaud ve arkadaşlarının EK için preoperatif MRG ile klasifikasyon araştırmasında APSag, cerrahi öncesi LVSI ve yüksek dereceli EEK'yı predikte

etmede diğer morfolojik parametrelere göre daha etkili bulunmuştur (47). Çalışmamızda TAOSag olarak sagittal kesitte tümör hacminin uterus hacmine oranlanarak elde edilmiştir. Bin Yan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tümör alan oranı aksiyel DAG sekanslardan elde edilmiş ve AUC=0,619 bulunmuştur (1). Bu da çalışmamıza başlarken sagittal kesitlerin daha doğru tümör ve uterus hacmi vereceğini, sagittal kesitlerin uterusun farklı pozisyonlarından ve teknisyen hatalarından daha az etkileneceği düşüncemizi doğruladığı düşündürmektedir ve çalışmamız için en değerli prediktif belirleyici olmuştur. Nougaret ve arkadaşları tümör hacim oranını sagittal kesitlerden elde ederek derin miyometriyal invazyon (DMI) ve lenfovasküler alan invazyonu (LVSI) öngördüğünü göstermiştir. Sensitivite sırasıyla %100 ve %77 olarak ölçülmüştür (7). Yan ve arkadaşları ise tümör alanını tümörün maksimum kesitini seçerek elde etmiş ve DMI'yi öngörmede sensitivite ve spesifite olarak %85.0 ve %84.8 oranlarını elde etmiştir (48).

Literatürde MRG morfolojik ölçümlerine immünohistokimyasal değişkenlerin eklenerek Chen ve arkadaşlarının yaptığı yüksek riskli EK'nın preoperatif tahmini ile ilgili çalışmada tümör boyutu, tümör sınırları, relative T2 değeri, difüzyon ağırlıklı görüntülerde tümör sinyal intensitesi gibi kalitatif değişkenlere bakılmıştır. Çalışma EK hastalarını yüksek riskli ve diğer grup olarak ikili şekilde ayırmış ve multivariate lojistik regresyon testi ile değerlendirilmiştir. Modeller oluşturulurken yalnızca MRG ölçümleri, yalnızca immünohistokimyasal belirteçler ve bu ikisinin birlikte kombinasyonları şeklinde 3 model araştırılmıştır. Sırasıyla bu modellerin AUC değerleri 0,822; 0,894, 0,958 olarak bulunmuştur. Sensitifite ve spesifite değerleri sırasıyla (%75, %95), (%75, %79), (%89, %93) olarak belirlenmiştir. MRG ölçüm parametrelerinden tümör boyutları riskli grupta artarken, ADC değerleri düşmektedir (49). Çalışmamızda da yüksek – YO gruplar arasında benzer gözlem değerleri izlenmiştir. Bizim çalışmamızda yüksek – YO grup AUC ve sensitivite değerleri benzer prediktif değerler olarak bulunurken (0,766 ve %82,7) spesifite belirgin daha azdır. Çalışmada 3. Model MRG ve immünohistokimyasal değişkenleri birlikte modellerken AUC değeri 0,958 gibi oldukça iyi bir prediktif değere sahiptir. Bu modelde ADC değerleri ve derin miyometriyal invazyon istatistiksel olarak anlamlı iken, tümör boyutları modelde anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da tümör boyut değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup prediktif değerleri azdır. Literatür ile bu farkın Chen ve ark. çalışmasında endometrioid olmayan EK

türlerinin de yüksek riskli gruba dahil edilmesi düşünülmüştür. Çünkü bu tür daha malign ancak daha küçük boyutlarla tanı alabilir (47, 50). Gelecekte bizim çalışmamızda da MRG ve ADC'ye ek olarak bazı preoperatif immünohistokimyasal ve histolojik verilerin parametrelere eklenebileceği planlanmıştır.

MRG morfolojik ölçümlerine ek olarak çalışmamızda ADC haritalarından volümetrik olarak elde edilen minimum, maksimum, mean, median, percentil10, percentil 90, kurtosis, skewness değerleri elde edilmiştir. Hauge ve arkadaşlarının yaptığı; T2, T1 kontrastlı ve ADC haritalarının kullanıldığı, MR görüntülerinden üretilmiş histogram analizleri ile preoperatif endometrium kanseri hastalarında risk değerlendirmesi ve sağkalım araştırması yapan prospektif bir çalışmada, bağımsız olarak derin miyometrial invazyon, yüksek riskli histolojik alt tür ve azalmış sağkalım önceden tahmin edilebilmiştir (4). Liu ve arkadaşlarının 80 hasta ile 3 risk kategorisine ayrılmış evre 1 EK'ni ADC ölçümleri ile değerlendirmeye çalıştığı çalışmasında düşük risk ve düşük olmayan risk grupları olarak çalışmamıza benzer şekilde ikili klasifikasyon yapılmıştır. Volumetrik olarak elde edilmeyen ve histogram uygulanmayan çalışmada yalnızca mean değerleri karşılaştırılmış ve düşük olmayan risk grubunu tahmin etmede AUC değeri ve sensitivite sırasıyla 0,786 ve %66,7 bulunmuştur. Çalışmamıza göre daha düşük tahmin değerleri elde edilmiştir (51). EK'nın risk sınıflandırmasında ve patolojik özellikleri belirlemede ADC histogram analizi kullanan Taein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ADCmean, percentil75, percentil 90 değerleri yüksek riskli grupta anlamlı şekilde düşük çıkmıştır (AUC, 0.592) (52). Bizim sonuçlarımız da Ma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalara ve literatüre benzer şekilde ADC değerlerinin düşük ve DO gruplar arasında anlamlı farklılık oluşturmaktadır (percentil10 ve 90, mean, median, minimum) (5). Tümör heterojenitesini değerlendiren ADC histogram analizinde düşük riskli gruptaki hastaların diğer gruba göre daha yüksek ADC değerleri aldığı izlenmektedir. Bu nedenle bu değerler mean, median ve minimum ADC değerlerini etkilemektedir. Ölçümler volümetrik yapıldığında her ne kadar kanama, nekroz gibi alanlardan kaçınılsa da maximum ve minimum ADC değerlerinin uç noktalar alabileceği izlenmiş olup mean, median ve percentil değerlerinin daha doğru sonuç vereceği düşünülmüştür. Yine skewness değerlerinde değerlerin çoğu ortalamanın solunda ise (ortalamadan küçüklerse) pozitif skewness olarak adlandırılır. Çalışmamızda risk grubu arttıkça ADC değerleri daha düşük değerler alacağı tahmin edildiğinden pozitif

skewness değerlerinin artacağı ön görülmüştür. Skewness değeri düşük - DO grup arasında ve yüksek - YO gruplar arasında sırasıyla p değerleri 0,015 ve 0,03 izlenmiş olup her iki ikili grup içinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Histogram analizinin daha ileri basamağı olan görüntü (texture) analizi ve makine öğrenmesi ile morfolojik parametrelerle birlikte Yan ve arkadaşları MR radyomik özellikleri çıkararak ESMO risk sınıflandırması yapmıştır. Bu çalışmada en iyi performans yüksek riski ayırt etmek için bir MRI tabanlı radyomik nomogramı oluşturularak elde edilmiştir ve iyi bir performans göstermiştir (AUC 0.877, sensitivite %84.1) (53). Düşük – DO risk grupları için ise Chen ve arkadaşlarının yayımlanan bir makalede tümör volümetrik olarak T2 ağırlıklı sekanslarda segmente edilerek radyomik özellikleri nomograma dayalı şekilde bulunmuştur (AUC / sensitivite 0.889 / 97.5%). Sensitivite bu çalışmada belirgin yüksek olması dikkat çekmektedir (54). Yine son zamanlarda Zhang ve arkadaşlarının 53 hasta ile yaptığı erken evre EK risk sınıflandırması tahmini için çoklu b-değeri (DWI) ve ADC değerlerinin birlikte kullandığı model iyi bir tanısal performansa sahiptir (AUC / sensitivite, 0.912 / %81.1). Ancak hasta sayısı kısıtlı olduğundan valide edilmeye ihtiyaç duymaktadır (55).

Literatürde ADC değerlerinden yapılan bazı çalışmalarda editöryal eleştiriler dikkati çekmiştir. Histolojik tip ayrılmadan ele alındığında EEK'nın aksine non-endometrioid kanserlerde 50., 75. ve 90. Persentil değerlerin daha yüksek olduğu izlenmiştir (52). Histolojik olarak endometrioid tipte nonskuamöz, solid uzun kolumnar hücrelerden oluşan lezyonlar izlenirken, nekroz sıklıkla izlenmez. Nonendometrioid kanserlerden skuamöz tipte ise papiller kanser hücrelerinde büyüme ile birlikte fibrovasküler bağ dokusunun bir birleşimi mevcuttur. Bu nedenle ADC değerleri farklı histolojik komponentleri yansıtabilir. Literatürde bunu engellemek için ADC değerlerine Gauss yönteminin uygulanabileceği belirtilmiştir (51).

Tümör boyutları ile ilgili olarak 3 boyutlu tümör volüm ölçümü bazı çalışmalarda yapılmış olsa da çalışmamızda ADC haritalarında kesit aralığının fazla olması nedeni ile gerçek sonuçları vermeyeceğinden, diğer ince kesit sekanslarda ise manuel ölçümlerin uzun sürecek olmasının verdiği tekrarlanabilirlik kısıtlılığı ve klinik uygulamaya entegrasyonunun zorluğu nedeni ile çıkarılmıştır. Ancak ilerleyen

teknoloji ile otomatik ve yarı otomatik segmentasyon yazılımlarının geliştirilmesi ile çalışmalara dahil edilebilir.

Endometrium kanserinde preoperatif risk sınıflandırması zaman içerisinde gerek kategori sayısı ve içeriği gerekse sınıflandırmada kullanılan araçlar nedeniyle hızlı bir değişime uğramaktadır. Son yıllarda diğer kanser türlerinde olduğu gibi EK ile ilgili de moleküler çalışmalar ağırlık kazanmış ve risk sınıflandırması ve prognostik faktörlerin belirlenmesinde önemli bir role sahip olmuşlardır. Literatür değerlendirildiğinde preoperatif görüntüleme, histopatoloji ve moleküler belirteçlerin birlikte tahmin gücünü artırabileceği çalışmalar bulunmaktadır. Kore Jinekolojik Onkoloji grubu tarafından 529 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada lenf nodu metastazı olasılığı, yani bir anlamda düşük risk olmayan grubun belirlenmesi için MRG ve histolojik parametreler kullanılmıştır. Preoperatif MR ile değerlendirmede performans %67,9 olarak belirtilmiş olup düşük bulunmuştur. Preoperatif histolojik parametrelerin birleşik analizi, özellikle lenf nodu metastazı, ektrauterin hastalığı tahmin etmede yüksek duyarlı bulunmuştur (56).

Preoperatif değerlendirmeye dayanan üç ülkenin kılavuzlarında da (Kore Jinekolojik Onkoloji Derneği, Kanada Obstetrik ve Jinekologlar Derneği, Fransız Ulusal Kanser Enstitüsü) preoperatif değerlendirmeye dayanarak endometrioid tip düşük grade evre bir kanserlerde lenfadenektominin önerilmediğini belirtmektedir. Bu seçenek özellikle fertilitate koruyucu cerrahi düşünen hastalarda kuvvetli şekilde düşünülmelidir. Ancak günlük pratikte düşük risk grubunda olsa da 2 cm'den büyük kitlelerin intraoperatif değerlendirmeleri sonucu geniş bir hasta grubuna lenf nodu diseksiyonun eklendiği bildirilmiştir (44). Örneğin, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO 2015) ve Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO, 2016), tüm evre IA ve grade 1 veya 2 endometrioid kanseri olan hastaları, tümör boyutundan bağımsız olarak düşük riskli olarak tanımlar ve bu hastalardan sistemik lenf nodu diseksiyonunu önermezken; Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN, 2016), endometrioid, grade 1 veya 2, miyometrial invazyonu $\leq 50\%$ ve primer tümör çapı ≤ 2 cm olan hastaları düşük riskli olarak tanımlar ve bu hastalarda lenfadenektominin gerekli olmayacağını belirtmektedir (44). Bir yandan da 2cm değerinin doğruluğunu kesinleştirmek ve bir kesim değeri belirlemek için literatürde bazı regresyon testlerinin yapıldığı gözlenmiştir (57). Operasyon sırasında riskin belirlenmesi için bazı

Çalışmalarda uygulanan sentinal lenf nodu, uygulama gereği cerrahın deneyimine ve teknik sorunlara (%4-22'si) gebe olduğundan ve her merkezde yapılmadığından preoperatif risk stratifikasyonu önem arz etmektedir (58).

Doğru tahmin modelleri için yapılan lojistik regresyon çalışmalarında parametrik model seçimi ve normallik kavramları önemli olmakla birlikte çoklu bağlantı (multicollinearity) iyi bir şekilde test edilmeli, güçlü aykırı değerler olmamalı ve örneklem genişliği maksimum olabilirlik açısından geniş olmalıdır (59). Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamızda parametreler arasında tümör boyutlarında çoklu bağlantı mevcuttur. Çalışma sırasında ikili lojistik regresyon sonucu elde edilen 3 aykırı değer incelenmiş olup, yeniden değerlendirmeye alınmiş ve eksikleri giderilmiştir. Çalışmamızın retrospektif olması ve hasta sayısının az olması ise regresyon analizinde en önemli limitasyonu olarak değerlendirilmiştir .

Özellikle kanser araştırmalarında, kişilere ait özellikler ve tedavi etkinliklerinin sağkalım olasılığı üzerine etkilerini gösteren ve hali hazırda kullanımda olan pek çok nomogram bulunmaktadır. EK'da klinisyenlere kolaylık sağlayacak stabil ve kullanılabilir nomogram araçları farklı antiteler üzerine geliştirilmiştir. Bunlardan histerektomi sonrası tamamlayıcı ameliyat gerekip gerekmediğini bir nomogram ile değerlendiren Bozkurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışma yalnızca histolojik ve klinik parametrelere dayanırken (3), Yan ve arkadaşları EEK hastalarında preoperatif risk sınıflandırması için MRG morfolojik parametrelerini kullanmışlardır (1).

Nomogramlar klinisyenlerin subjektif değerlendirmelerine açık olması, yıllar boyunca gelişen bilim ve teknolojiye rağmen kendini gncellememesi ve yüksek prediktif değere sahip nomogram geliştirmenin zorlukları gibi negatif yanlara sahiptir. Literatürde nomogramların sayılarının artmasındansa doğru ve güvenilir, tahmin g yüksek nomogram planlanması hakkında görüşler mevcuttur (60). Ancak bir yandan da yeni nomogramların yeni prognostik faktörlerin eklenmesi ile daha doğru sonuçlar elde etmesi mümkündür. Her iki bakış açısında da nomogram oluşturmak ve validasyon çalışmalarını yapmak değerli olacaktır (61).

Lojistik regresyon testlerinde tahmin olasılıklarının grup dağılımı ve gözlem sayısı ile kuvvetli ilişkisi mevcuttur. Alt risk gruplarımızın yeterli sayıda örnek içermemesi ve kendi içinde heterojen olması ana limitasyonumuzdur. Hasta

grubumuzda düşük riskli hasta sayısının düşük olmayan riskli hasta sayısına oranla az olması gözlemlenmiştir. Bazı düşük riskli hastaların tümör morfolojik ölçümlerinin yüksek olmasına rağmen düşük riskli olmaları modelde doğruluk oranını azalttığı ancak hasta sayısının bu grupta artmasıyla modelin doğru tahmin oranının artacağı ön görülmüştür.

Regresyon analizi çalışmasında çalışma grubunda alınan uç değerler modeli belirgin etkilenmektedir. Modelimizi oluşturduktan sonra özellikle hasta grubumuzda düşük riskli hasta sayısının sınırlı olması sebebi ile yapılan “casewise” tablosu sonucunda düşük riskli kategoride olmasına rağmen morfolojik ölçümleri sebebi ile modelin düşük riskli olmayan kategoriye soktuğu iki hasta belirlenmiş ve incelemeye alınmıştır. Bu hastaların verileri ve patolojik sonuçları tekrar değerlendirildiğinde herhangi bir hata bulunmamış olup modelden çıkarılmadan bırakılmışlardır. Bu nedenle modelimizde özellikle düşük riskli hasta grubu sayısının artması ve düşük olmayan grubun sayısına yakın bir sayıya gelmesi ile regresyon analizi yapılarak elde edilen model çalışmalarında daha iyi spesifikite sonucu elde edebileceğimizi düşündürmüştür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamız retrospektif olarak Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne 2017 ile 2023 yılları arasında opere olan endometrioid endometrium kanseri tanılı eksiksiz görüntüleme, operasyon ve patoloji sonuçlarına sahip olduğu anlaşılan 82 hasta ile yapılmıştır. Yaş, patoloji sonuçları, MRG'de tümör ortogonal çapları, tümör ve uterus sagittal alan ölçümleri ve tümör/uterus alan oranları ile ADC haritalarında volümetrik tümör segmentasyonu ile histogram analizi sonucu minADC, maxADC, meanADC, medianADC, percentile10, percentile90, entropi, kurtosis, skewness değerleri kaydedilerek ESMO kriterlerine göre düşük - düşük olmayan ve yüksek – yüksek olmayan risk grupları arasında risk sınıflandırmasını sağlamak için lojistik regresyon testleri ile bir nomogram oluşturulması amaçlandı. Çalışmamızın sonuçlarına göre:

Düşük – düşük olmayan riskli grup için lojistik regresyon modeline alınan parametreler APSag, TAOSag, Median, Skewness olarak; yüksek – yüksek olmayan risk grubu için APSag, TAOSag, Skewness olarak belirlendi.

İkili risk gruplarına göre modeller sonucu doğru sınıflama oranı düşük – düşük olmayan risk grupları arasında %86,6'dır. ROC eğrileri sonucu elde edilen AUC, sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla; 0,922, 0,934, 0,667 olarak bulundu. Oluşturulan nomogram görseli eklendi.

Yüksek – yüksek olmayan risk grubu arasında doğru sınıflama oranı %70,7'tir ve AUC, sensitivite, spesifite sırasıyla 0,766, 0,827, 0,500 olarak bulundu.

Düşük ve düşük olmayan risk gruplarını belirlemek için oluşturduğumuz nomogramımız, preoperatif biyopsi ile endometrioid tip ve grade 1-2 histolojiye sahip düşük riskli lenfadenektomi olmadan yönetilebilecek hasta gruplarına karar vermede fayda sağlayacağı düşünülmüştür.

Modeller yüksek veriyle oluşturulduğunda daha iyi sonuç verebileceği gibi yine modellerin genellenebilirliği açısından model validasyonlarının farklı veri setleri ile gerçekleştirilmesi elzemdir. Literatür çalışmalarında daha fazla hasta grubu ile yapılan ve farklı MR cihazları ile yapılan çalışmalar mevcut olup, elde edilen nomogram modeli sonrasında validasyon amaçlı başka set grupları ile çalışılmıştır (1).

Bizim çalışmamızda ise hasta sayımızın az olması ve farklı MR cihazına sahip olmamız nedeni ile validasyon yapılmamış olup sonrasında açık kaynaklı veri setleri ile veya çok merkezli çalışmalar ile valide edilebileceği planlanmıştır.

Görüntüleme belirteçlerinin yaş ve moleküler yöntemler ile birlikte kullanılması endometrial kanserde daha hassas bir preoperatif risk değerlendirmesi sağlayabilecek ve nihayetinde daha iyi uyarlanmış tedavi stratejilerine olanak tanıyabilecektir.



7. KAYNAKLAR

1. Yan B, Li Z, Deng Y, Ren J, Zhao T, Ding C, et al. A nomogram for preoperative risk stratification based on MRI morphological parameters in patients with endometrioid endometrial carcinoma. *Eur J Radiol.* 2023;163:110789.
2. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordelli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(9):860-77.
3. Bozkurt S, Toptas T, Aydin HA, Simsek T, Yavuz Y. A nomogram for decision-making of completion surgery in endometrial cancer diagnosed after hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(3):693-701.
4. Ytre-Hauge S, Dybvik JA, Lundervold A, Salvesen OO, Krakstad C, Fasmer KE, et al. Preoperative tumor texture analysis on MRI predicts high-risk disease and reduced survival in endometrial cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2018;48(6):1637-47.
5. Ma X, Ren X, Shen M, Ma F, Chen X, Zhang G, et al. Volumetric ADC histogram analysis for preoperative evaluation of LVSI status in stage I endometrioid adenocarcinoma. *Eur Radiol.* 2022;32(1):460-9.
6. Haldorsen IS, Salvesen HB. Staging of endometrial carcinomas with MRI using traditional and novel MRI techniques. *Clin Radiol.* 2012;67(1):2-12.
7. Nougaret S, Reinhold C, Alsharif SS, Addley H, Arceneau J, Molinari N, et al. Endometrial Cancer: Combined MR Volumetry and Diffusion-weighted Imaging for Assessment of Myometrial and Lymphovascular Invasion and Tumor Grade. *Radiology.* 2015;276(3):797-808.
8. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The developing human : clinically oriented embryology. Eleventh edition ed. Edinburgh: Elsevier; 2020.
9. Jayaprakasan K, Ojha K. Diagnosis of Congenital Uterine Abnormalities: Practical Considerations. *J Clin Med.* 2022;11(5).
10. Kuijsters NPM, Methorst WG, Kortenhorst MSQ, Rabotti C, Mischi M, Schoot BC. Uterine peristalsis and fertility: current knowledge and future perspectives: a review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(1):50-71.
11. Perez-Medina T, Font EC. Diagnostic and Operative Hysteroscopy: Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Limited; 2011.
12. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas with Cell and Molecular Biology: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
13. Snell RS. Clinical Anatomy by Regions: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
14. Medical Illustration: Uterus 2023 [Available from: <https://www.deviantart.com/blue5ky/art/Medical-Illustration-Uterus-51034401>].
15. Gartner LP, Hiatt JL. Color Textbook of Histology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2006.
16. Junqueira LCU, Carneiro J. Basic Histology: Text & Atlas: McGraw-Hill; 2005.

17. Uterus Histology 2023 [Available from: https://medcell.org/histology/female_reproductive_system_lab/uterus.php.
18. Beddy P, O'Neill AC, Yamamoto AK, Addley HC, Reinhold C, Sala E. FIGO staging system for endometrial cancer: added benefits of MR imaging. *Radiographics*. 2012;32(1):241-54.
19. Rock JA, Jones HW. *Te Linde's Operative Gynecology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
20. GLOBOCAN Cancer Incidence and Mortality Worldwide Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr>.
21. WHO. WHO European Regional Obesity Report 2022. WHO; 2022.
22. Blaustein A. Pathology of the Female Genital Tract. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1978;2(1):111-2.
23. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *The Lancet Oncology*. 2014;15(7):e268-e78.
24. Katsoulakis E, Mattes MD, Rineer JM, Nabhani T, Mourad WF, Choi K, et al. Contemporary analysis of pelvic and para-aortic metastasis in endometrial cancer using the SEER registry. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2014;127(3):293-6.
25. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(1):16-41.
26. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi33-8.
27. Briet JM, Hollema H, Reesink N, Aalders JG, Mourits MJ, ten Hoor KA, et al. Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;96(3):799-804.
28. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PCM, Lybeert MLM, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *The Lancet*. 2000;355(9213):1404-11.
29. de Boer SM, Powell ME, Mileschkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(9):1273-85.
30. León-Castillo A, Boer SMd, Powell ME, Mileschkin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(29):3388-97.
31. Heerik ASVMvd, Horeweg N, Nout RA, Lutgens LCHW, Steen-Banasik EMvd, Westerveld GH, et al. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk

- endometrial cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2020;30(12):2002-7.
32. Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*. 2020;76(1):52-63.
 33. Bosse T, Peters EEM, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JWM, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer – A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *European Journal of Cancer*. 2015;51(13):1742-50.
 34. Peungjesada S, Bhosale PR, Balachandran A, Iyer RB. Magnetic resonance imaging of endometrial carcinoma. *J Comput Assist Tomogr*. 2009;33(4):601-8.
 35. Yan BC, Xiao ML, Li Y, Wei Qiang J. The diagnostic performance of ADC value for tumor grade, deep myometrial invasion and lymphovascular space invasion in endometrial cancer: a meta-analysis. *Acta Radiologica*. 2019;60(12):1703-12.
 36. Body MRI. *Radiology*. 2006;240(3):648-.
 37. Köksal OK. Endometrium Kanserinde Bireyselleştirilmiş Risk Tahmin Modelinin Karar Egrisi Analizinde Klinik Kullanılabilirliğinin Değerlendirilmesi. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*. 2023;1:9-24.
 38. Demas BE, Hricak H, Jaffe RB. Uterine MR imaging: effects of hormonal stimulation. *Radiology*. 1986;159(1):123-6.
 39. Olivetti L, Grazioli L, Pollastri P. Female Reproductive System. In: Olivetti L, editor. *Atlas of Imaging Anatomy*. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 207-19.
 40. Baliyan V, Das CJ, Sharma R, Gupta AK. Diffusion weighted imaging: technique and applications. *World journal of radiology*. 2016;8(9):785.
 41. Gelal F. *Radyoloji Fiziği: Nobel Kitapevi*; 2019.
 42. Tang W-J, Jin Z, Zhang Y-L, Liang Y-S, Cheng Z-X, Chen L-X, et al. Whole-Lesion Histogram Analysis of the Apparent Diffusion Coefficient as a Quantitative Imaging Biomarker for Assessing the Level of Tumor-Infiltrating Lymphocytes: Value in Molecular Subtypes of Breast Cancer. *Front Oncol [Internet]*. 2020 2020; 10:[611571 p.].
 43. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016;278(2):563-77.
 44. Zhu M, Jia N, Huang F, Liu X, Zhao Y, Tao X, et al. Whether intermediate-risk stage 1A, grade 1/2, endometrioid endometrial cancer patients with lesions larger than 2 cm warrant lymph node dissection? *BMC Cancer*. 2017;17(1):696.
 45. Murugesh P. A logistic regression model for predicting the risk factors of endometrial cancer in the southern population. *International Journal of Advanced Scientific & Technical Research*. 2013;5:644-52.
 46. M. Krickeberg K, Samet et al. Selecting predictors on statistical grounds. , pp. . *Statistics for Biology and Health*: Springer; 2012. p. 408–9.
 47. Lavaud P, Fedida B, Canlorbe G, Bendifallah S, Darai E, Thomassin-Naggara I. Preoperative MR imaging for ESMO-ESGO-ESTRO classification of endometrial cancer. *Diagn Interv Imaging*. 2018;99(6):387-96.

48. Yan B, Liang X, Zhao T, Niu C, Ding C, Liu W. Preoperative prediction of deep myometrial invasion and tumor grade for stage I endometrioid adenocarcinoma: a simple method of measurement on DWI. *Eur Radiol.* 2019;29(2):838-48.
49. Chen J, Fan W, Gu H, Zhang W, Liu Y, Wang Y, et al. Preoperative MRI and immunohistochemical examination for the prediction of high-risk endometrial cancer. *Gland Surg.* 2021;10(7):2180-91.
50. Chattopadhyay S, Cross P, Nayar A, Galaal K, Naik R. Tumor size: a better independent predictor of distant failure and death than depth of myometrial invasion in International Federation of Gynecology and Obstetrics stage I endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(4):690-7.
51. Liu J, Yuan F, Wang S, Chen X, Ma F, Zhang G, et al. The ability of ADC measurements in the assessment of patients with stage I endometrial carcinoma based on three risk categories. *Acta Radiol.* 2019;60(1):120-8.
52. An T, Kim CK. Pathological characteristics and risk stratification in patients with stage I endometrial cancer: utility of apparent diffusion coefficient histogram analysis. *Br J Radiol.* 2021;94(1126):20210151.
53. Yan BC, Li Y, Ma FH, Feng F, Sun MH, Lin GW, et al. Preoperative Assessment for High-Risk Endometrial Cancer by Developing an MRI- and Clinical-Based Radiomics Nomogram: A Multicenter Study. *J Magn Reson Imaging.* 2020;52(6):1872-82.
54. Chen J, Gu H, Fan W, Wang Y, Chen S, Chen X, et al. MRI-Based Radiomic Model for Preoperative Risk stratification in Stage I Endometrial Cancer. *J Cancer.* 2021;12(3):726-34.
55. Zhang Q, Yu X, Lin M, Xie L, Zhang M, Ouyang H, et al. Multi-b-value diffusion weighted imaging for preoperative evaluation of risk stratification in early-stage endometrial cancer. *Eur J Radiol.* 2019;119:108637.
56. Lee JY, Kim YH, Lee JM, Kim K, Kang S, Lim MC, et al. Role of preoperative magnetic resonance imaging and histological assessment in identifying patients with a low risk of endometrial cancer: a Korean Gynecologic Oncology Group ancillary study. *Oncotarget.* 2017;8(62):106009-16.
57. Riggs MJ, Cox Bauer CM, Miller CR, Aden JK, Kamelle SA. Validation of an Endometrial Tumor Diameter Model for Risk Assessment in the Absence of Lymph Node Mapping. *J Patient Cent Res Rev.* 2020;7(4):323-8.
58. Nougaret S, Horta M, Sala E, Lakhman Y, Thomassin-Naggara I, Kido A, et al. Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol.* 2019;29(2):792-805.
59. Ali A, Ali S, Khan SA, Khan DM, Abbas K, Khalil A, et al. Sample size issues in multilevel logistic regression models. *PLOS ONE.* 2019;14(11):e0225427.
60. Nong W, Huang Q, Gao Y. Development and validation of a nomogram for predicting prostate cancer based on combining contrast-enhanced transrectal ultrasound and biparametric MRI imaging. *Front Oncol.* 2023;13:1275773.
61. Catto JW. More nomograms or better evidence of efficacy: what do we need in urologic oncology? *Eur Urol.* 2008;54(1):11-2.