

T.C
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİUM KANSERİ TANISI ALAN HASTALARDA CERRAHİ
EVRELEME ÖNCESİ F-18 FDG PET-BT' NİN ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Behiye ATMACA SAĞLIK

SAMSUN-2013

T.C
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİUM KANSERİ TANISI ALAN HASTALARDA CERRAHİ
EVRELEME ÖNCESİ F-18 FDG PET-BT'NİN ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Behiye ATMACA SAĞLIK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Fevziye CANBAZ TOSUN

SAMSUN-2013

ÖNSÖZ

Tez çalışmalarım süresince her konuda desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, ayrıca asistanlık eğitimim boyunca sonsuz bilgi birikimi ve akademik duruşu ile öğrencisi olmaktan onur duyduğum tez danışmanım sayın Prof. Dr. Fevziye CANBAZ TOSUN' a; yine uzmanlık eğitimime başladığım günden bugüne dek iyi bir nükleer tıp uzmanı olmam için her türlü bilgi ve desteği sağlayan, hayata dair tecrübelerini her fırsatta benimle paylaşarak farklı bakış açıları kazanmamı sağlayan anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Tarık BAŞOĞLU' na; yetişmemde büyük emekleri olan öğretim üyelerimiz sayın Prof. Dr. Murathan ŞAHİN'e, sayın Doç. Dr. Oktay YAPICI' ya ve sayın Yrd. Doç. Dr. Sibel UÇAK SEMİRGİN'e , ayrıca Kadın Doğum ve Hastalıkları A.D' nın değerleri hocalarına ve asistanlarına; hastaların yeniden değerlendirilmesinde emeği geçen Tıbbi Patoloji A.D' ı öğretim üyesi sayın Doç.Dr. Mehmet Kefeli' ye teşekkürlerimi borç bilirim. Asistanlık eğitimim boyunca en yorucu zamanlarda bile her zaman birbirimize destek olarak keyifle çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum bölümümüzün değerli personeline, her zaman yanımda olan çok değerli aileme, daima en büyük desteğim olan sevgili eşim Dr. Murat SAĞLIK'a sonsuz teşekkürler....

KISALTMALAR

BGO: Bizmut Germanyum Oksit

GSO: Gadolinyum Silikat Oksit

LSO: Lutesyum Silikat Oksit

LYSO: Lutesyum Yitrium Silikat Oksit

YSO :Yitrium Okzosilikat

BaF 2:Baryum Florid

Tf ½: Fizik yarı ömür

F-18: Flor-18

C :Karbon

O :Oksijen

N: Azot

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi

sPET/BT: Standart Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi

gPET/BT: Geç Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi

F-18 FDG: Flor-18 Florodeoksi Glikoz

mA: miliAmper

SUV: *Standard Uptake Value* (Standardize Tutulum Değeri)

mCi: Mili Curie

ROI: *Region of interest* (İlgi alanı)

NCCN: Ulusal Kanser araştırma Grubu (*National Comprehensive Cancer Network*)

RT:Radyoterapi

HSG: Histerosalphingografi

MR: Manyetik Rezonans

US: Ultrasonografi

TVS:Transvaginal Ultrasonografi

LOR: Eş cevap eğrisi (*Line of Response*)

FIGO: *International Federation of Gynecology and Obstetrics*

IVP:Intravenöz Piyelografi

TAH-BSO:Total Abdominal Histerektomi-Bilateral Salpingooferektomi

HPV:Human Papilloma Virus

ROC: *Receiver Operating Characteristic*

TNM: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz

ADJJ: *American Joint Committee on Cancer*

GOG: Jinekolojik Onkoloji Grubu

RF:Radyofrekans

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
ÖNSÖZ	I
KISALTMALAR	II
TABLO İÇERİĞİ	XII
ŞEKİL İÇERİĞİ	XVI
ÖZET	XVIII
ANAHTAR KELİMELER	XX
ABSTRACT	XXI
KEYWORDS	XXIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1-Kadın Üreme Organları Anatomisi.....	4
2.1.1-Dış Genital Organlar.....	4
2.1.2-İç Genital Organlar.....	5
2.1.2.1-Vagina	5
2.1.2.2- Tuba uterina	6
2.1.2.3- Over	6
2.1.2.4-Uterus	6
2.1.2.4.1-Embriyoloji	6
2.1.2.4.2-Anatomi	7

2.1.2.4.3-Histoloji	9
2.2- Uterusun benign ve malign hastalıkları / sınıflama.....	10
2.2.1-Konjenital Uterin Anomaliler.....	10
2.2.2-Korpus Uterinin Benign Hastalıkları.....	11
2.2.2.1-Endometrial Hiperplazi.....	11
2.2.2.2-Endometrial Polipler.....	11
2.2.2.3-Uterin Leiomyomlar.....	12
2.2.2.4-Adenomyozis.....	12
2.2.3-Korpus Uterinin Malign Hastalıkları.....	13
2.2.3.1-Uterin Sarkomlar	13
2.2.3.2-Endometrium Karsinomu	13
2.3-Jinekolojik Malign Tümörler	13
2.3.1- Serviks Kanseri	13
2.3.2-Vagen Kanseri	14
2.3.3-Vulva Kanseri	15
2.3.4-Over Karsinomu.....	16
2.3.5-Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar.....	16
2.3.6-Endometrium Kanseri	17
2.3.6.1-Genel bilgi	17
2.3.6.2-Sınıflama	17
2.3.6.3- Yayılım	20

2.3.6.3.1-Lokal yayılım	20
2.3.6.3.2-Peritoneal yayılım	20
2.3.6.3.3-Hematojen yayılım	20
2.3.6.3.4-Lenfatik Yayılım	20
2.3.6.4- Risk Faktörleri	21
2.3.6.4.1- Obezite	21
2.3.6.4.2- Diabetes Mellitus	21
2.3.6.4.3- Hipertansiyon	21
2.3.6.4.4- Erken Menarş Ve Geç Menapoz	22
2.3.6.4.5- İnfertilite ve Düşük Parite	22
2.3.6.4.6- Polikistik Over Sendromu	22
2.3.6.4.7-Nulligravidite	22
2.3.6.4.8- Endojen Östrojen Salgılayan Tümörler	22
2.3.6.4.9- Sigara	23
2.3.6.4.10- Diyet Ve Beslenme Tarzı	23
2.3.6.4.11- Pelvik Radyoterapi	23
2.3.6.4.12- Heredite Ve Aile Öyküsü	23
2.3.6.4.13- Oral Kontraseptif Kullanımı	23
2.3.6.4.14- Tamoxifen	23
2.3.6.4.15- Human Papilloma Virus (HPV)	24
2.3.6.4.16- Ekzojen Östrojen Kullanımı.....	24

2.3.6.5-Prognostik Faktörler	24
2.3.6.5.1-Yaş	24
2.3.6.5.2-Irk	24
2.3.6.5.3-Histolojik Tip	24
2.3.6.5.4-Evre	25
2.3.6.5.4.1-Cerrahi Evreleme.....	25
2.3.6.5.4.2-Klinik Evreleme	28
2.3.6.5.5-Tümör Derecesi (<i>Grade</i>)	31
2.3.6.5.6-Myometrial İnvazyon Derinliği	32
2.3.6.5.7-Servikal Tutulum	33
2.3.6.5.8- Vasküler İnvazyon	33
2.3.6.5.9-Adneksiyal Tutulum	33
2.3.6.5.10-Peritoneal Sitoloji	33
2.3.6.5.11-Lenf Nodu Tutulumu	34
2.3.6.5.12-Hormon Reseptör Durumu	34
2.3.6.5.13-Ekstraperitoneal Tutulum	34
2.3.6.5.14-Tümör Büyüklüğü	35
2.3.6.5.15-DNA Ploidi	35
2.3.6.5.16-Kanser Antijen 125 (Ca-125) Düzeyi	35
2.3.6.5.17-Proliferasyon Belirteçleri	36
2.3.6.5.18-Bcl-2 ve Apoptoz Belirteçleri.....	36

2.3.6.5.19-p53 Over ekspresyonu	37
2.3.6.5.20-HER2/neu Ekspresyonu	37
2.3.6.5.21-K-ras Mutasyonu.....	37
2.3.6.5.22-Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü	37
2.3.6.5.23-Mikrosatellit İnstabilite (MSI)	37
2.3.6.5.24-Anjiogenezis ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü.....	37
2.3.6.6-Endometrium Kanserinin Temel Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri	38
2.3.6.6.1-Endometrial Biopsi.....	38
2.3.6.6.2-Histerosalpingografi (HSG)	38
2.3.6.6.3-Ultrasonografi	38
2.3.6.6.4-Bilgisayarlı Tomografi	39
2.3.6.6.5-Manyetik Rezonans	39
2.3.6.6.5.1- Manyetik Rezonans’ da uterusun zonal anatomisi	40
2.3.6.6.5.2-Endometrium Kanserinde Manyetik Rezonans Görüntüleme	41
2.3.6.6.6. PET ve PET/BT.....	42
2.3.6.6.6. 1.PET ve PET/BT Görüntülemenin Temelleri.....	42
2.3.6.6.6. 1.1.Pozitron Emisyon Tomografisinin Kısa Tarihçesi.....	42
2.3.6.6.6. 1.2.Pozitron Emisyon Tomografisinin Fiziksel Temelleri	43
2.3.6.6.6. 1.3.Dedektör ve Kristal Yapıları.....	44
2.3.6.6.6. 14.Atenüasyon, Absorpsiyon ve Saçılma Etkisi	45
2.3.6.6.6.1.5.Pozitron Emisyon Tomografisi’ nde Kullanılan Radyoizotoplar ve Radyofarmasötikler	46

2.3.6.6.6.1.6.Hasta Hazırlığı ve Radyasyon Güvenliği	50
2.3.6.6.6.1.7.Fizyolojik Florodeoksiglikoz Biodağılım Alanları.....	51
2.3.6.6.6.1.8.Görüntüleme ve Değerlendirme	53
2.3.6.6.6.1.9.Standardize Tutulum Değeri (SUV)	53
2.3.6.6.6.1.10.Florodeoksiglikoz-Pozitron Emisyon Tomografisi' nin Sınırlamaları ve Artefaktlar.....	54
2.3.6.6.6.1.11.Pozitron Emisyon Tomografisi Görüntülemenin Klinik Avantajları.....	55
2.3.6.6.6.1.12. Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi Uygulamaları.....	56
2.3.6.6.6.1.13. Endometrium Kanseri ve PET/BT.....	56
2.3.6.7. Tedavi.....	58
2.3.6.7.1. Uterusa Sınırlı Hastalık.....	58
2.3.6.7.2.Şüpheli veya Belirgin Servikal Tutulum	59
2.3.6.7.3.Şüpheli ekstauterin yayılım.....	59
2.3.6.7.4.Takip.....	60
2.3.6.7.5.Prognoz.....	60
2.4-Literatür Bilgisi.....	60
2.4.1-Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi' nin Jinekolojik Tümörlerdeki Yeri.....	61
2.4.1.1-Serviks Karsinomu.....	61
2.4.1.2-Over Karsinomu.....	63
2.4.1.3-Endometrium Kanseri.....	64

2.4.1.3.1-Tanı	64
2.4.1.3.2-Tedavi Öncesi ve Preoperatif Değerlendirme.....	64
2.4.1.3.3-Tedavi Sonrası Takip ve Rekürrens Tespiti.....	66
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	68
3.1 Hasta seçimi.....	68
3.2. Manyetik Rönenans Görüntüleme Protokolü ve Değerlendirme.....	68
3.3.Cerrahi Yöntem ve Patolojik Değerlendirme.....	69
3.4.PET/BT Görüntüleme Protokolü:.....	69
3.5.PET/BT Değerlendirme.....	70
3.5.1. Bölgesel Semikantitatif Değerlendirme.....	70
3.5.2 Hasta Bazında Değerlendirme.....	78
3.5.3. SUV max Değerlendirme.....	78
3.6. Hasta Grupları.....	79
3.7.Verilerin Değerlendirilmesi.....	79
4.BULGULAR.....	81
4.1.Tanımlayıcı Bulgular.....	81
4.2. Bölge bazında Patoloji, PET/ BT ve MR karşılaştırması	87
4.2.1. Primer tümör deteksiyonu ve SUV maks değerleri.....	87
4.2.2. Patoloji , sPET/ BT, gPET/ BT ve MR uterus invazyonu, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz yönünden bölgesel bazda karşılaştırılması.....	89
4.2.3. Derin Miyometrial İnvazyonu Saptamada SUVmaks Eşik Değerini Belirlemede ROC analizi	104

4.2.4. Lenf nodu metastazını saptamada SUVmaks eşik değerini belirlemede ROC analizi	105
4.2.5. Uzak metastazı saptamada SUV maks eşik değerini belirlemede ROC analizi.....	105
4.3. Hasta Bazında Cerrahi Evreleme, PET/ BT ve MR karşılaştırması ...	112
4.4.Korelasyon sonuçları.....	117
4.5. Miyometrial İnvazyon Derecesine Göre Patoloji, SUVmaks, Ca-125 ve RI değerlerinin karşılaştırılması	118
4.6.Patolojik Gradelere Göre Gruplar Arası SUVmaks1 , SUV maks2, Ca-125 ve RI Değerlendirmesi	120
4.7. Lenfovasküler İnvazyona Göre Gruplar Arası SUV maks1, SUV maks2 ve Ca-125 değerlerinin karşılaştırılması.....	120
4.8.- Cerrahi-Patolojik FIGO Evresine göre Gruplar Arası SUVmaks 1-2, Ca-125 ve RI Değerlerinin Karşılaştırılması	121
5.TARTIŞMA.....	123
5.1.Bölge bazında Patoloji, PET/ BT ve MR karşılaştırması	126
5.1.1.Primer Tümör ve Uterus İnvazyonu.....	126
5.1.2.Lenf nodu metastazı.....	131
5.1.3.Uzak metastaz.....	134
5.2.Hasta bazında Patoloji, PET/ BT ve MR karşılaştırması	135
5.2.1.FIGO evrelemesi.....	135
5.2.3-Lenfovasküler İnvazyona Göre.....	138
5.3.Sınırlamalar.....	139

5.4.SONUÇLAR.....	140
6.KAYNAKLAR.....	142
7.EK-1.....	162

TABLO İÇERİĞİ	Sayfa No
Tablo I- Tip I ve Tip II endometrium adenokarsinomlarının klinik, histolojik ve moleküler genetik özellikleri.....	19
Tablo II- Endometrium kanserinde FIGO ve TNM evrelemesi.....	27
Tablo III- Myometrial İnvazyon ve Tümör Grade'inin Pelvik Lenf Nodu Metastazı Riskine Kombine Etkileri.....	32
Tablo IV- Farklı kristal materyallerinin özellikleri.....	45
Tablo V- En sık kullanılan pozitron yayan radyonüklidler.....	47
Tablo VI- Onkolojik PET görüntülemeye kullanılan taşıyıcı moleküller	48
Tablo VII. Uterus invazyonu skorlama	70
Tablo VIII: A skorlamasına göre lenf nodu tutulumu	73
Tablo IX: B skorlamasına göre lenf nodu tutulumu (ayrıntılı).....	73
Tablo X: Uzak metastaz skorlaması.....	76
Tablo-XI: Hastaların yaş, menopozal durum, patolojik tip, <i>grade</i> ve Cerrahi FIGO evreleri	82
Tablo XII- Hastaların cerrahi, s PET-BT, g PET/BT ve MR FIGO evreleri.....	84
Tablo XIII: Hasta ve kontrol grubu SUVmaks değerleri karşılaştırması	87
Tablo XIV: Bölge bazında semikantitatif skorlamada patoloji ve sPET/ BT	89

sonuçlarının uyumu.....	
Tablo XV: Uterus invazyonu için sPET /BT ve cerrahi evreleme çapraz tablosu	89
.....	
Tablo XVI: A skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde sPET/BT - cerrahi evreleme çapraz tablosu.....	90
Tablo XVII: B skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde sPET/BT ve cerrahi evreleme çapraz tablosu	91
Tablo XVIII: Uzak metastaz açısından sPET/BT ve evreleme çapraz tablosu	91
Tablo XIX: Bölge bazında semikantitatif skorlamada patoloji ve gPET/BT sonuçlarının uyumu.....	92
Tablo XX: Uterus invazyonu değerlendirilmesinde gPET/BT ve cerrahi evreleme çapraz tablosu	92
Tablo XXI: A skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde cerrahi ve gPET/BT evreleme çapraz tablosu	93
Tablo XXII: B skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde cerrahi ve gPET/BT evreleme çapraz tablosu.....	93
Tablo XXIII: Uzak Metastaz Açısından Cerrahi ve gPET/BT Evreleme Çapraz Tablosu	94
Tablo XXIV: Bölge bazında semikantitatif skorlamada sPET/ BT ve gPET/ BT sonuçlarının uyumu.....	95
Tablo XXV: Uterus invazyonu açısından sPET/BT ve gPET/BT evreleme çapraz tablosu	95
Tablo XXVI: A skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde sPET/BT ve gPET/BT evreleme çapraz tablosu	96
Tablo XXVII: B skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı	96

değerlendirmesinde sPET/BT ve gPET/BT Evreleme Çapraz Tablosu.....	
Tablo XXVIII: Uzak metastaz açısından sPET/BT ve gPET/BT evreleme çapraz tablosu	97
Tablo XXIX: Uterus invazyonu açısından MR ve cerrahi evreleme çapraz tablosu	97
Tablo XXX: A skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde MR ve cerrahi evreleme çapraz tablosu	98
Tablo XXXI: B skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde MR ve cerrahi evreleme çapraz tablosu	98
Tablo XXXII: Bölge bazında semikantitatif skorlamada sPET/ BT ve MR sonuçlarının uyumu.....	99
Tablo XXXIII: Uterus İnvazyonu Açısından MR ve sPET/BT Evreleme Çapraz Tablosu.....	99
Tablo XXXIV: A skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde MR ve sPET/BT Evreleme Çapraz Tablosu	100
Tablo XXXV: B skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde MR ve sPET/BT Evreleme Çapraz Tablosu.....	100
Tablo XXXVI: Bölge bazında semikantitatif skorlamada gPET/BT ve MR sonuçlarının uyumu.....	101
Tablo XXXVII: Uterus invazyonu açısından MR ve gPET/BT Evreleme Çapraz Tablosu	101
Tablo XXXVIII: A skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde MR ve gPET/BT evreleme çapraz tablosu.....	102
Tablo XXXIX: B Skoruması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde MR ve gPET/BT evreleme çapraz tablosu.....	102

Tablo XL: Bölge bazında PET/ BT ve MR'ın derin miyometrial invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastazı saptamadaki duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluğu	103
Tablo XLI: Miyometrial invazyonu belirlemede SUVmaks eşik değerleri	104
Tablo XLII: Lenf nodu metastazını belirlemede SUV maks eşik değerleri.....	105
Tablo XLIII: Uzak metastaz saptamada SUV maks eşik değerleri ROC analizi	106
Tablo XLIV: FIGO Evrelemesine göre Patoloji , PET /BT ve MR' ın Birbirleriyle Uyumu	112
Tablo XLV: Cerrahi ve sPET/BT' nin birbiriyle çapraz uyum tablosu.....	112
Tablo XLVI: Cerrahi ve gPET/BT' nin birbiriyle çapraz uyum tablosu.....	113
Tablo XLVII : MR ve Cerrahi'nin birbiriyle çapraz uyum tablosu.....	114
Tablo XLVIII: sPET/BT ve g PET/BT 'nin Birbiriyle Çapraz Uyum Tablosu...	114
Tablo XLIX: MR ve sPET/BT 'nin Birbiriyle Çapraz Uyum Tablosu.....	115
Tablo L: MR ve g PET/BT 'nin Birbiriyle Çapraz Uyum Tablosu.....	115
Tablo LI: MR incelemesi mevcut olan 14 hastada sPET/BT ve cerrahi çapraz tablosu	116
Tablo LII: MR incelemesi mevcut olan 14 hastada gPET/BT ve cerrahi çapraz tablosu	116
Tablo LIII: FIGO evrelemesine göre patoloji , PET/BT ve MR' ın birbirleriyle İlişkisi	118
Tablo LIV: Cerrahi Evrelemeye Göre Yüzeysel ve Derin Miyometrial İnvazyona Gösteren Grupların Karşılaştırması	119
Tablo LV: Patoloji Sonuçları İle Tümör Grade' ine Göre Oluşturulan Grupların Karşılaştırması.....	120

Tablo LVI: Patoloji Sonuçlarına Göre Lenfovasküler İnvazyon İçin Oluşturulan Grupların Karşılaştırması.....	121
Tablo LVII: Cerrahi- Patoloji Sonuçlarına Göre Evreleme İçin Oluşturulan Grupların Karşılaştırılması.....	122
Tablo LVIII: Preoperatif dönemde F-18 FDG PET/BT ile yapılan çalışmalar....	124

ŞEKİL İÇERİĞİ

	Sayfa No
Şekil 1: Uterus Anatomisi	9
Şekil 2: Endometrium kanserinin evrelemesi	29
Şekil 3: Endometrium kanserinin evrelemesi	30
Şekil 4: Pozitron etkileşimleri	44
Şekil 5: Glikoz ve Florodeoksiglikozun Yapısı.....	48
Şekil 6: Glikoz ve F-18 FDG' nin intrasellüler kinetikleri.....	49
Şekil 7: Standart PET/BT FIGO evre 1A (skor 1).....	71
Şekil 8: Standart PET/BT FIGO evre 1B (skor 2).....	71
Şekil 9: Standart PET/BT FIGO evre 1B (skor 3)-endoserviks tutulumu	72
Şekil 10: Geç PET/BT FIGO evre 1B, skor 3; endoserviks tutulumu	72
Şekil 11: sPET/BT FIGO evre III C1 (skor 2).....	74
Şekil 12: sPET/BT FIGO evre 3C2, (skor 5).....	75
Şekil 13: s PET/BT ve g PET/ BT FIGO evre IVA (skor 2).....	76
Şekil 14: sPET/BT FIGO evre IVB (skor 3); karaciğer metastazı ve intraperitoneal yayılım.....	77
Şekil 15 : Hastalarda saptanan endometrium kanseri patolojik tiplerinin dağılımı.....	81

Şekil 16: FIGO 2009 evrelemesi baz alınarak cerrahi ve PET/ BT incelemesine göre hastaların dağılımı (31 hasta üzerinden değerlendirme).....	86
Şekil 17: FIGO evrelemesi baz alınarak cerrahi, MR ve PET/ BT incelemesinin uygulandığı 14 kişilik alt grupta hastaların dağılımı.....	86
Şekil 18: Patoloji sonuçlarına göre derin miyometrial invazyonu saptamada SUVmaks eşik değeri ROC analizi	104
Şekil 19: Lenf nodu metastazını saptamada SUVmaks eşik değeri ROC analizi	105
Şekil 20: Uzak metastaz saptamada SUVmaks eşik değeri ROC analizi	106
Şekil 21: Aksiyel (A) ve Sagittal (B) görüntülerde sPET/BT’de hipometabolik saptanan uterin lezyon.....	107
Şekil 22: PET/BT’ de saptanan yalancı pozitif parametrial tutulum.....	108
Şekil 23: Yalancı pozitif sol pelvik lenf nodu	109
Şekil 24: Evre IVB hasta örneği.....	111

ÖZET

AMAÇ

Endometrium karsinomu kadında akciğer, meme ve bağırsak kanserlerinden sonra dördüncü, jinekolojik tümörler içinde de birinci sıklıkta görülen tümördür. Endometrial kanser evrelemesinde günümüzde standart kabul edilen FIGO sistemine dayanan cerrahi-patolojik evreleme erken ve geç ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Cerrahi öncesinde endometrium kanserini ve ekstrauterin metastazları doğru olarak belirleyebilecek invazif olmayan bir yöntem, tedavi planlamasında, postoperatif komplikasyonları azaltmada ve maliyeti düşürmede büyük katkılar sağlayabilir.

Amacımız, endometrium kanseri tanısı alan hastalarda preoperatif dönemde uygulanan çift zamanlı F-18 FDG PET/BT incelemesi ile cerrahi –patolojik evreleme arasındaki uyumu ve cerrahi öncesi F-18 FDG PET/ BT’ nin katkılarını araştırmaktır. İkincil olarak günümüzde preoperatif dönemde yaygın olarak kullanılan MR inceleme sonuçları ile cerrahi ve PET/ BT inceleme uyumu da incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER:

Çalışmaya Mayıs 2009-Ekim 2012 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı PET/ BT biriminde cerrahi evreleme öncesi çift zamanlı F-18 FDG PET/BT uygulanmış endometrium kanseri tanılı 34 hasta dahil edildi. Hastalara endometrial biyopsi tarihinden 1-71 gün (ortalama=28±14gün) sonra çift zamanlı PET/BT ve MR (14 hasta) incelemeleri uygulanmıştı. Görüntüleme incelemelerinden 1-35 gün (ort. 10±10 gün) sonra cerrahi evreleme yapıldı. Bulgular FIGO 2009 cerrahi evreleme sistemine göre hasta bazında ve uterus, lenf nodu, uzak metastaz değerlendirmesi olmak üzere bölge bazında semikantitatif olarak incelendi. Ayrıca miyometrial invazyon, patolojik tümör *grade*’ i, lenfovasküler invazyon ve FIGO evrelerine göre hastalar gruplandırılarak, gruplar arası SUVmaks (standartPET/BT SUV maks: SUV maks1; geçPET-BT SUV maks: SUV maks2) , Ca-125 ve retansiyon indeksi (*geçSUVmaks-erken SUVmaks / erken SUVmaks*) değerleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizde, standart-geç PET/BT ve MR sonuçlarının miyometrial invazyon ve lenf nodu metastazını saptamadaki duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) ve doğruluk değerleri hesaplandı. Bölgesel ve hasta bazında patoloji sonuçları ile PET/BT ve MR semikantitatif skorları arasındaki uyum, Kappa testi ile değerlendirildi. Gruplar arası değerlendirmede Kruskal Wallis ve Mann Withney U Testi yapıldı. Korelasyon incelemelerinde Spearman ve bölgesel bazda uterus invazyonu, lenf nodu ve uzak metastaz değerlendirmesinde eşik değer belirlemede ROC analizi kullanıldı.

BULGULAR:

Üç hasta cerrahiye uygun olmadığı için inceleme dışı bırakıldı. Cerrahi evreleme yapılan 31 hastanın yaş ortalaması 61 ± 12 (37-79) yıl olarak hesaplandı. Bir hasta dışında tüm olgularda (% 97) endometrial tümör hipermetabolik karakterdeydi. Hasta grubunda SUVmaks1 ve SUVmaks2 ortalama değerleri sırasıyla $14,34 \pm 7,2$ (ortanca=14,4, min=1,9 ve maks=31,9) ve $19,71 \pm 11,52$ (ortanca=17,28, min=1,79, maks=45,97) olarak hesaplandı. Ortalama SUVmaks2 değeri SUV maks1 değerinden anlamlı olarak yüksekti (Δ ortalama (SUVmaks2-SUVmaks1)= 5,38 ; $p=0,0316$). Hasta ve kontrol grubu arasında hem SUV maks1 hem de SUV maks2 değerleri arasında istatistiksel belirgin fark vardı (Δ SUV maks1 (hasta-kontrol) = 11,47, $p<0,0001$; Δ SUVmaks2 (hasta-kontrol)=17,08; $p<0,0001$).

Patoloji sonuçları ile sPET hem de gPET/BT sonuçları arasında tüm bölgelerde iyi derecede uyum saptandı (kappa: 0,68- 0,79; $p<0,001$). Bölgesel bazda miyometrial invazyon saptamada sPET/BT'nin duyarlılığı, özgüllüğü, PPD' i, NPD' i ve doğruluğu sırasıyla % 95, %64, %83, %88 %84; gPET/BT'nin %100, %64, %83, %100, %87; MR'ın %29, %86, %67, %55 %57 olarak hesaplandı. Bölgesel bazda sPET/BT ve gPET/BT'nin lenf nodu metastazı saptamada duyarlılığı, özgüllüğü, PPD' i, NPD' i ve doğruluğu sırasıyla %80, %92, %67, %96 ve %90; MR'ın sırasıyla %50, %100, %100, %92 ve %93 olarak hesaplandı. Bölgesel bazda sPET/BT ve gPET/BT' nin uzak metastaz saptamada duyarlılığı, özgüllüğü, PPD' i, NPD' i ve doğruluğu sırasıyla %100, %97, %67, %100 ve %97 olarak hesaplandı. Uterus invazyonu değerlendirmede sPET/BT evreleme ile MR sonuçları karşılaştırıldığında, 6/14 (% 43) hastada tam uyum saptandı. Manyetik rezonans incelemesi olan 14 kişilik alt grupta cerrahi ile

uyumlu olarak MR' da da ekstrauterin metastaz saptanmadı. Standart PET/BT ve gPET/BT ile MR sonuçları arasında bölgesel karşılaştırmada, patolojik lenf nodu öngörüsünde uyum tamdı (kappa: 1; p<0,001). Yüzeysel (<%50) ve derin (≥%50) miyometrial invazyonu ayırt etmede ROC analizinde SUVmaks1 değeri 9.6 olduğunda duyarlılık= % 95, özgüllük = %73; olarak hesaplandı.

Cerrahi olarak FIGO (2009) evrelemesine göre, hastaların 10'ı evre IA (%32,5), 15' i evre IB (% 48.3), 1'i evre IIIC1 (% 3.2) , 3'ü evre IIIC2 (% 9,6), 1'i evre IVA (%3,2) ve 1 hasta evre IVB (%3.2) olarak değerlendirildi. FIGO 2009 evrelemesine göre hasta bazında cerrahi evreleme ile hem standart hem de gPET/ BT sonuçları arasında güçlü uyum saptandı (kappa=0.61, p= 0.000; R: 0.60,p= 0.000). Ayrıca cerrahi evreleme ile tümör *grade' i* arasında da güçlü korelasyon mevcuttu (R=54 , p= 0,002) .

SONUÇ:

F-18 FDG PET/BT inceleme, çalışma grubumuzda, hasta bazında cerrahi evreleme ile güçlü uyum içindedir. Bölge bazında uterus invazyonunu değerlendirmede cerrahi ile karşılaştırmada MR sonuçlarından daha iyi uyum göstermiştir. Metastatik lenf nodlarının değerlendirmesinde negatif prediktif değerinin yüksek olması nedeniyle cerrahi evreleme öncesinde hasta seçiminde yardımcı olabilecek, tüm vücudun değerlendirilmesine olanak vermesi nedeniyle de hem evrelemenin tamamlanması hem de etkin olarak tedavi yanıtının değerlendirilmesi yönünden ileri evre hastalarda da kullanılabilir etkin fonksiyonel bir görüntüleme modalitesidir.

Anahtar Kelimeler: F-18 FDG PET-BT, SUVmaks, endometrium kanseri, miyometrial invazyon, lenf nodu metastazı,uzak metastaz, FIGO, manyetik rezonans

2. ABSTRACT

OBJECTIVE:

Endometrial cancer is the most common cancer of the genital tract and the fourth most common malignancy seen in women after lung, breast and bowel cancer. Surgical-pathological staging based on the most widely accepted standard FIGO system in endometrial cancer may increase the risk of immediate and delayed postoperative complications. A non-invasive technique that can accurately determine endometrium cancer and extrauterine metastasis preoperatively could help treatment planning, reduce postoperative complications and cost.

Our aim was to evaluate the preoperative additive value and the agreement of dual time F-18 fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) imaging in patients with uterine cancer, compared to surgical -pathological findings. In addition, agreement of magnetic resonance imaging (MRI) that was widely used preoperatively in patients with uterine corpus cancer was investigated compared with surgery and F-18 FDG PET/ CT findings.

MATERIALS and METHODS:

Three inoperative patients were excluded from the study. Thirty four patients with endometrial carcinoma who underwent preoperative dual phase FDG PET/CT between May 2009 and October 2012 in Ondokuz Mayıs University, Medical Faculty, Nuclear Medicine Department were included in this study. The patients were performed dual time F18- FDG PET-CT and MRI (14 patients) within 1-71 days (mean;28±14 day) after the endometrial biopsies. Surgical staging was carried out in 1-35 days (mean=10±10 days) after imaging studies. F-18 FDG PET/CT results were evaluated using FIGO 2009 staging system in patient and in region based analysis regarding uterine corpus, lymph node and distant metastasis. In addition, the patients were grouped according to the results of myometrial invasion, pathological tumor grade, lymphovascular invasion and FIGO staging to compare the difference of SUVmax (*standard PET/CT SUVmax= SUV max1; delayed PET/CT SUVmax= SUV max2*), Ca-125 and retention index (*delayed SUV max-standard SUV max/ standard SUV max*) values between the groups.

In statistical analysis, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy values of standard-delayed PET/CT scan and MRI results were calculated in detecting myometrial invasion, lymph node and distant metastasis. The kappa test was used to examine the agreement between semiquantitative results of PET/CT ve MRI scans both in regional and patient base analysis. Kruskal Wallis and Mann Withney U Tests were performed for comparison of the results between the groups. Spearman analysis was used in correlation examination and ROC analysis in determining a cut-off value for regional basis regarding myometrial invasion, lymph node and distant metastasis .

RESULTS:

Except three inoperable patients, mean age of the 31 patients underwent surgically staging was 61 ± 12 (37-79) years. Primary endometrial tumors were all hypermetabolic in all (%97) but one patient. Mean values of SUVmax 1 and SUVmax2 in patient group were calculated as 14.34 ± 7.2 (median= 14.4, min= 1.9, max= 31.9), and 19.71 ± 11.52 (median: 17.28, min: 1.79, max: 45.97), respectively. The meanSUVmax2 value was significantly higher than the meanSUV max1 value (Δ mean (SUVmax2-SUVmax1) = 5.38, p = 0.0316) in patient group . Between patient and control groups, there were statistically significant difference between SUVmaks1 and SUV maks2 values (Δ SUV max1 (patient-control) = 11.47, p <0.0001; Δ SUVmax2 (patient-control) = 17.08, p <0.0001). Both standard and delayed PET /CT results showed good agreement with the pathology results (kappa: 0.68 to 0.79, p <0.001) in all regions. In region-based analysis, the sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of standard PET/CT for detecting myometrial invasion were 95%, 64%, 83%, 88% and 84%, respectively. Sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of delayed PET/CT for detecting myometrial invasion were 100%, 64%, 83%, 100% and 87% and the values were as %29, %86, %67, %55 and %57 respectively in MRI. Region-based analysis showed that sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of sPET/CT and dPET/CT for lymph node metastasis were 80%, 92%, 67%, 96% and 90%, respectively. Sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of MR for lymph node metastasis were 50%, 100%, 100%, 92% and 93%, respectively. For the evaluation of distant metastasis

, the sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of both sPET/CT and dPET/CT were 100%, 97%, 67%, 100% and 97%, respectively. There were complete agreement in only 6/ 14 patients (43%) between sPET-CT staging and MRI results regarding uterine invasion. In the subgroup of 14 patients with MRI examination, no extrauterine metastasis was detected compatible with the surgery. The agreement was complete in the evaluation of pathologic lymph node detection between the results of MRI and both with standard and delayed PET/CT imaging ($\kappa=1$, $p < 0.001$). In ROC analysis, to discriminate superficial ($< 50\%$) and deep ($\geq 50\%$) myometrial invasion, the sensitivity and specificity were calculated as 95% and 73%, respectively, when the SUV_{max1} value was considered as 9.6.

Based on the surgical 2009 FIGO staging system, 10 patients were stage 1A(32.5%), 15 patients were stage 1B(48.3%), one patient was stage II1C1(3.2%), three patients were stage II1C2(9.6%), one patient was stage IVA(3.2%) and one was IVB(3.2%). On patients basis, according to FIGO 2009 staging system, there was a strong correlation between surgical staging compared with both standard and delayed PET/CT results ($\kappa = 0.61$, $p = 0.000$, $R = 0.60$, $p = 0.000$). In addition, there was a strong correlation between surgical staging and tumor grade ($R = 0.54$, $p = 0.002$).

CONCLUSION:

F-18 FDG PET/CT examination showed a strong correlation with surgical staging and had a complete agreement with the MRI examination results in our study group of patients with endometrial cancer. In regional basis, F-18 FDG PET /CT showed better results than MRI in the evaluation of myometrial invasion. Our results suggest that F-18 FDG PET/CT imaging is an efficient imaging modality for patient selection before surgical staging due to the high negative predictive value in the evaluation of metastatic lymph nodes. This functional imaging is also effective in patients with advanced stages of the uterine cancer to complete the staging evaluation and also to assess the treatment response.

Key words: F-18 FDG PET/CT, SUV values, endometrium cancer, myometrial invasion, lymph node metastasis, distant metastasis, FIGO, magnetic resonance

1- GİRİŞ ve AMAÇ

Endometrium karsinomu kadında akciğer, meme ve bağırsak kanserlerinden sonra dördüncü, jinekolojik tümörler içinde de birinci sıklıkta görülen tümördür. Endometrium karsinomu görülme sıklığı 1950 yıllarından itibaren özellikle de gelişmiş ülkelerde belirgin derecede artış göstermektedir (1,2). Kadınların yaşamları boyunca yaklaşık olarak %1-3'ünde endometrium karsinomu gelişmektedir. Endometrium kanseri genellikle 50-65 yaşları arasında görülür ve ortalama görülme yaşı 60'dır. Olgularının % 95'i 40 yaş üzerinde olup % 70' i postmenopozal, % 25' i premenopozal dönemdedir ve sadece % 5'ine 40 yaş altında rastlanır (3-5). Uterin neoplazmlarında risk faktörleri arasında artmış östrojen düzeyleri (obesite, diabet, yüksek yağ içerikli diyet), erken menarş, geç menapoz, Lynch sendromu, ileri yaş (> 55 yaş) ve tamoksifen kullanımı yer almaktadır. Bu nedenle insidans yaşam süresinin artması ve obesiteyle ilişkili olarak artmıştır (7) . Endometrium kanseri sıklıkla erken evrelerde tanı aldığından genel olarak prognoz iyidir. Beş yıllık sağ kalım lokal hastalıkta % 96, bölgesel yayılımında % 66, uzak metastazlarda %25 olarak bildirilmiştir(8).

Uterus neoplazmların tanı aşaması değerlendirmesinde; hikaye, fizik muayene, ultrasonografi (US), endometrial biyopsi standart yöntemlerdir. Diğer ek yöntemler arasında hemogram, serum Ca-125 düzeyi, servikal sitoloji ve özellikle extrauterin hastalığı değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) kullanılan yöntemlerdir (7) .

Uluslar arası Jinekoloji ve Obstetri (International Federation of Gynecology and Obstetrics , FIGO) Sistemi endometrium kanserinde en sık kullanılan evreleme yöntemidir. 2009 yılında güncellenen kriterler, total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (TAH-BSO), bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu ve şüpheli bölgelerden biyopsi esasına dayanır (9).

Günümüzde kullanılan konvansiyonel yöntemlerin endometrium kanserinin preoperatif dönemdeki yayılımını değerlendirmeki başarısı sınırlı düzeydedir. Bilgisayarlı Tomografi, endometrium kanseri evrelemesinde % 84 duyarlılık, % 88 özgüllük, servikal invazyon değerlendirmede % 25- 78 duyarlılık, %70- 83 özgüllük ve miyometrial invazyon derinliğini belirlemede % 83-100 duyarlılık, % 42-80

özgüllüğe sahiptir (10,11). MR, endometrium kanseri tedavi öncesi değerlendirmede doğruluğu en yüksek modalite olarak bilinmektedir. Literatürde endometrium kanseri evrelemede %83 duyarlılık, %92 özgüllük (12), %83-92 doğruluk (13-15), servikal invazyon değerlendirmede %75-80 duyarlılık, % 94-96 özgüllük (16,17) miyometrial invazyon derinliği belirlemede % 69-94 duyarlılık, % 64-100 özgüllük ve lenf nodu metastazı saptamada %46-100 duyarlılık ve % 85-94 özgüllüğe (18,19,12) sahip olduğu bildirilmiştir (12, 16, 20-23). Son dekatta Flor -18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi (F-18 PET/BT) hibrit inceleme çoğu malign tümörlerde tanı, evreleme ve tedaviye yanıt aşamasında duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu artırmış ve klinik pratikte hasta yönetiminde ciddi katkılar sağlamıştır. Jinekolojik tümörler arasında serviks kanserinde evreleme, tedaviye yanıt ve takipte ; over kanserinde ise özellikle yeniden evreleme aşamasında onkolojide en yaygın olarak hasta yönetiminde kullanılan Ulusal Kanser araştırma Grubu (*National Comprehensive Cancer Network-NCCN*) kılavuzlarında yerini almıştır. Endometrium kanserinde ise günümüzde F-18 FDG PET/BT inceleme henüz standart incelemeler arasında yer almamaktadır.

Endometrium kanserinde F-18 FDG PET/BT inceleme ile ilgili olarak sınırlı sayıda çalışma olup yapılan çalışmalarda tanıda, duyarlılık (%83-90), özgüllük (%50-100), doğruluk (%85), oranlarında bildirilmiştir (19,24,25). Lenf nodu metastazı saptamadaki duyarlılık (%42-100), özgüllük (%69-100), pozitif öngörü % 43-100, negatif öngörü değeri %94-100, doğruluk (%77-100); uzak metastaz saptamada duyarlılık (%83-100), özgüllük (%94-100), pozitif öngörü (%62-100), negatif öngörü değeri %(96-100) ve doğruluk (%93-97) oranlarında saptanmış (18,19,26-30). Yeniden evrelemede duyarlılık % 93-100, özgüllük % 78-94, doğruluk %90-96, pozitif öngörü %59-92, negatif öngörü değeri %91-100 oranlarında bildirilmiştir. (31-34).

Cerrahi-patolojik evreleme günümüzde endometrium kanserinde kabul edilen standart evreleme yöntemi olmakla birlikte sistematik pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonunun erken ve geç postoperatif ciddi komplikasyonlara yol açtığı ve hastanın hayat kalitesini önemli ölçüde negatif etkilediği yadsınamaz bir gerçektir. Bu nedenle endometrium kanserini doğru olarak evreleyebilecek non-invazif bir yöntem uygun cerrahi strateji belirlemede yardımcı olacaktır.

Amacımız, histopatolojik olarak endometrium kanseri tanısı alan hastalarda preoperatif dönemde uygulanan çift zamanlı F-18 FDG PET/ BT incelemesi ile cerrahi –patolojik evreleme arasındaki uyumu ve cerrahi öncesi F-18 FDG PET/ BT'nin katkılarını araştırmaktır. İkincil olarak günümüzde preoperatif dönemde yaygın olarak kullanılan MR inceleme sonuçları ile cerrahi ve PET/ BT inceleme uyumu da incelenmiştir.

2-GENEL BİLGİLER

2.1-Kadın Üreme Organları Anatomisi

Kadın cinsel organlarının anatomisi iki kısımda incelenir:

- Dış genital organlar
- İç genital organlar

2.1.1-Dış Genital Organlar

Kadının dış genitaleri, vulva olarak bilinir. Vulva önde simfisis pubis arkada anal sfinkter ve yanlarda tuber iskiadikumlardan oluşur. Üç temel yapı içerir:

- 1) Labial yapılar
- 2) İnterlabial boşluk
- 3) Eretil yapılar

Labial yapılar üretra ve vajen girişini koruyacak biçimde şekillenmiş, bir çift simetrik deri kıvrıntısından oluşur. Dıştaki kat, labia major sebace bezler içeren büyük, üstü kıllı deri ile kaplı ciltaltı yağlı dokudan oluşmuştur. Labia minör, labia majorun medialinde ve önde klitorisi çevreleyecek şekilde yerleşmiş daha küçük katlantılardır. Labia minörde kıl bulunmaz ama bol miktarda venöz sinüs, sebace bezler ve sinir içerir. Sakral pleksusun dalı olan pudental sinirin postlabial ve perineal dalları ile innervasyonu sağlanır. Kanlanmaya baktığımızda dış genital organlar internal pudental arterin dalları, internal iliak arterin dalları ve femoral arterin dalı olan eksternal pudental arter ile kanlanır. Ven sistemi ise cinsel ilişki sırasında ve daha büyük oranda gebelik süresince dilate olan venöz pleksuslardan oluşur. Venler büyük çoğunlukla arterlere eşlik eder. Klitoristen kanı toplayan venler, vajinal ve vezikal venöz pleksuslarla birleşir.

Labia minorler arasındaki boşluğa inter labial boşluk denir. Önde klitoris arkada frenulum vardır. Bu boşluğa büyük vestibüler glandlar, üretral ve vajinal orifisler açılır. Vestibüler glandlar seksüel uyarıda kayganlaştırıcı sıvı salgılar.

Kadın eretil yapılarını klitoris ve vestibüler bulbus oluşturur. Klitoris, ön labial komissürün arkasına yerleşmiştir. Dış kısımda glans, orta kısımda korpus ve iç kısımda kruslar bulunur. Glans, klitorisin görünür tek dış parçasıdır. Krusla iskiopubik ramuslara tutunur ve bir çift korpus kavernozumları oluştururlar. Klitoris erkeklerdeki korpus kavernozumların homologudur.

Klitorisin kanlanması; ana arter iliohipogastrik pudental yataktan gelir. İnternal iliak -internal pudental - ana klitoral - dorsal klitoral ve kavernoöz klitoral şeklinde dallanır. Klitorisin innervasyonu; klitoris birçok sinir ucu içerir. Dokunma, basınç ve sıcaklık duyularına oldukça duyarlıdır. Sempatikler T11-L2, parasempatikler S2-4'den gelir. Somatik duyuşal siniri pudental sinir içinde devam eder.

Vestibüler bulbus, vajinal orifisin her iki yanında labia minora derisinin hemen altında bulunan yaklaşık 3'er cm.lik yapılardır. Her iki bulbus, perineal membranın inferior yüzeyine yapışık ve bulbokavernoz kasla örtülüdür. Bu kaslar, erektil vestibüler bulbusa venöz kaynak oluşturulmasında yardımcı olur. Seksüel arzu sırasında kanla dolar, vajinanın girişini daraltır ve seksüel ilişki sırasında penisi sıkır. Bulbus vestibulipenisteki korpus spongiyozumun karşılığıdır.

2.1.2-İç Genital Organlar

İç genital organlar vajina, uterus, uterin tüpler ve overlerden oluşur.

2.1.2.1-Vajina;

Vajina uterin serviksten vestibüle uzanan muskulomembranöz bir tüptür. Vajinal ve üretral orifisle devam eder ve iki büyük vestibüler beze açılır.Vajinanın üst kısmını serviks çevreler. Vajina;

- Menstrüel akıntı için bir kanal görevi görür.
- Doğum kanalının alt kısmını oluşturur.
- Seksüel birleşme esnasında penis ve ejakülatı içine alır.

Sınırlarını anteriorda mesane ve üretra, lateralde levator ani, viseral pelvik faysa ve üreterler, posteriorda ise anal kanal ve rektouterin boşluk yapar. Vajinanın üst kısmını uterin arter, orta ve alt kısmını vajinal ve internal pudental arter besler. Vajinal venler uterovajinal venöz pleksusla devam eden ve internal iliak vene drene olan vajinal venöz pleksustan oluşur. Lenfatik sistemi; üst kısmı internal ve eksternal iliak lenf nodlarına, orta kısmı internal iliak lenf noduna, alt kısmı sakral ve common iliak lenf noduna, eksternal orifis ise süperficial inguinal lenf noduna drene olur. Vajenin innervasyonu: otonomik sinirleri hipogastrik pleksustan (sempatik, T11- L1, n. hipogastrikus) ve pelvik pleksustan (parasempatik, S2-4, n.pelvikus). Somatik siniri n. pudentalis, hem bulbokavernoz ve iskiokavernoz kasları innerve eder hem de perineal bölgeye duyuşal lifler verir.

2.1.2.2- Tuba uterina

Doğurganlık çağında ovum aylık olarak tuba uterinalarla periovaryan peritoneal kaviteden uterin kaviteye aktarılır. Yaklaşık 10 cm uzunluğundaki tuba uterinalar broad ligamanının üst sınırını oluşturan mezosalpinks içinde uzanır. Dört parçadan oluşur. Lateralden mediale doğru kısımları;

1.İfundibulum: Abdominal ostiumdan peritoneal kaviteye açılan tuba uterinanın distal kısmını oluşturan huni şeklindeki bölümüdür. Burada bulunan fimbriae denilen saçaklarla overlerden atılan ovum yakalanır.

2.Ampulla: Tuba uterinanın en uzun, ince duvarlı orta bölümüdür. Ovum spermiumlar tarafından genellikle burada döllenir.

3.İsthmus:Uterusa yakın olan dar bölümdür.

4.Pars uterina:Uterus duvarına doğru uzanan kısa intramural segmenttir.Uterin ostiumla uterin kaviteye açılır.

2.1.2.3- Over

Overler ovumu üreten badem şeklinde, üreme hormonları salgılayan kadın genital organıdır. Overler mezoovaryum aracılığı ile ligamentum latum uterinin arka yüzüne, ligamentum ovari propria aracılığı ile de tuba uterinanın tutunma yerine yakın olarak uterusun yan duvarına bağlanır. Damar sinir ve lenfatikleri overin süperolateralinde yer alan ligamentum suspensory overiden geçer(35).

2.1.2.4-Uterus

2.1.2.4.1-Embriyoloji

Müllerian veya paramezonefrik kanallar insan embriyosunda gebeliğin yaklaşık 40'ıncı gününde ortaya çıkarlar. Başlangıçta kalınlaşmalar şeklinde gözlenirler, daha sonra mezonefrozun sefalik ucunda orta mezodermin lateral kenarındaki çölemik epitelde invajinasyonlar meydana gelir. Kanallar başlangıçta katı hücre kortları halindedir ve kaudale doğru mezonefrik kanallarla birlikte uzanırlar. İki müllerian kanal merkezi lümen meydana getirirler. Ürorektal septumla kaudalde birleşirler. Müllerian kanallar 63'üncü günde birleşip uterusu oluştururlar. Aralarında oluşan kontrüksiyonla korpus ve serviks bölünmeye başlarlar(36,37) .

Korpus, mukoza (endometrium), kas (myometriyum) ve seroza katlarına hamileliğin 9' uncu haftasında differansiye olur ve bir hafta sonra endometriumda bezler meydana gelmeye başlar. İntrauterin hayatın geri kalan kısmında hem

endometrium hem myometriyum gelişmeye devam eder. Doğumda endometriumun görünümü annenin hormonal durumundan etkilenir, proliferatif ya da sekretuar olabilir. Yaklaşık doğumdan bir ay sonra bu fonksiyonel aktivite durur ve endometrium puberteye kadar atrofik olarak kalır(38,39).

2.1.2.4.2-Anatomi:

M.Ö 2500 yıllarındaki papirüs yazmaları eski mısırlıların vagina ve uterus arasında ayırım yapabildiklerini göstermektedir. Herophilus M.Ö 4. Yüzyılda uterusun farklı pozisyonlarını tarif etmiştir. Efesli Soranus(M.S 93-133 yıllarında) kadavralarda yapmış olduğu multipl diseksiyonlar sonucu uterusu doğru olarak tarif etmiştir.

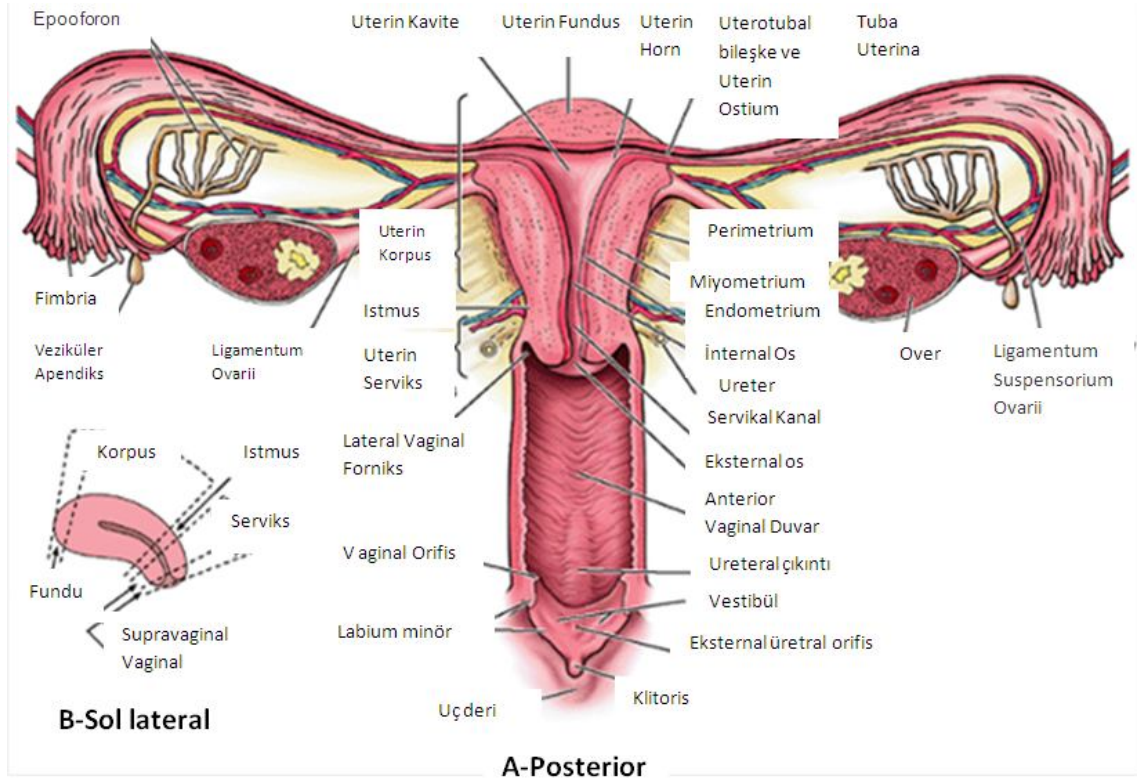
Uterus pelvis boşluğunda, mesane arkasında, rektumun önünde ve vaginanın üzerinde yer alan kas dokusu ağırlıklı bir organdır. Uterus boyutları yaş ve hormonal duruma göre farklılık gösterir. Yenidoğanda, maternal ve plasental östrojen uyarısına bağlı olarak çocukluk dönemine göre uterus daha büyük olup, yapılan ultrasonografik çalışmalarda yenidoğanda uterusun uzunluğu yaklaşık 4,6 cm. olarak bildirilmiştir(40).Yaşamın ilk aylarında uterus uzunluğu 2,5 cm.' ye regrese olup, puberteye doğru artış gösterir(41,42). Erişkin nulliparlarda 8 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığında olup 30-40 gram ağırlığındadır. Doğum yapmışlarda ise bu ölçülerde biraz artış görülür.

Uterus anatomik olarak fundus, korpus, istmus ve serviks olmak üzere dört bölümde incelenir(43,44). Fundus, uterusun en üst kısmı olup tuba uterinaların uterusu açıldıkları seviyenin üzerinde kalan bölümüdür. Korpus, uterusun esas parçası olup tuba uterinaların uterusu açıldıkları seviyeden istmusa kadar uzanır. İstmus 0,5 cm uzunlukta olup serviks ile korpus arasında kalan bölümdür. Serviks, vagina ön duvarında sonlanan uterusun en alt parçasıdır. Serviks, vagina duvarının altında kalan portio vaginalis ve vagina duvarının üzerinde kalan portio supravaginalis olarak iki bölüme ayrılır(36).

Uterus içindeki boşluk kavum uteri adını alır. Boşluk koronal kesitte üçgen, sagittal kesitte ise bir yarık şeklindedir. Kavum uteri yukarıda tuba uterinalar aracılığıyla periton boşluğuna, aşağıda servikal kanal aracılığıyla da vaginaya açılır. Servikal kanalın uterus kavitesine açılan kısmı internal os, vaginaya açılan kısmı ise eksternal os adını alır. Uterus, önde uterovesikal çıkmazla mesaneyle, arkada ise

douglas çıkmazı ile ileum veya kolon ile komşuluk gösterir. Yanlarda ligamentum latum, uterin arter, uterin ven ve ureterler ile komşuluk yapar(45).

Uterusu yerinde tutan beş adet bağ bulunmaktadır. Ligamentum latum uteri (broad ligament) uterusu çepeçevre saran peritondan oluşup uterusu pelvis yan duvarlarına bağlayıp parietal periton ile devam eder. Periton ile diafragma pelvis arasında bağ dokusunun doldurduğu parametrium bulunur. Ligamentum rotundum (ligamentum teres uteri) uterusun yan köşelerinden başlayıp inguinal kanal yolu ile labium majusun subkutan dokusuna karışır. Ligamentum kardinale (Mackenrodt bağı) serviks ve vaginanın üst kısmını pelvis lateral duvarlarına bağlayan pelvik fasyanın bir fibromüsküler yoğunluğudur. Ligamentum uterosakrale serviks ile sakrum üzerindeki fasya arasında uzanan iki fibromüsküler dokudur. Ligamentum puboservikale uterusu alttan destekler. Uterus iki taraflı olarak internal iliak arterlerden gelen uterin arterlerle beslenir. Uterin arter vaginal arter ile anastomoz yapan desenden ve ovarial arter ile anastomoz yapan asendan dallarına ayrılır. Uterin ven, arterleri takip ederek internal iliak vene dökülür. Fundusun lenfatikleri ovarial arter boyunca giderek birinci lumbal vertebra hizasında paraaortik lenf nodlarına dökülür. Korpus ve serviksin lenfatikleri ise internal ve eksternal iliak lenf nodlarına dökülür. Bazı lenf damarları da ligamentum rotundum boyunca ilerleyerek inguinal süperfisyel lenf nodlarına dökülür(46). Uterusun sempatik lifleri T12 ve L1'den, parasempatik lifleri de S2, S3 ve S4'den gelir (Şekil-1).



Şekil 1: Uterus Anatomisi (35)

2.1.2.4.3-Histoloji:

Korpus uteri histolojik olarak üç tabakadan oluşur. Sırasıyla içten dışa doğru;

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

2)Myometrium: Düz kas liflerinden, kan ve lenf damarlarından oluşur. Myometriumun 1/3 iç tabakası olan subendometrial tabaka, endometriumun stratum basale tabakasına paralel yerleşimli yoğun düz kas liflerinden oluşurken, kan ve lenf damarlarından zengin dış tabakada ise rastgele yerleşmiş daha gevşek düz kas lifleri bulunmaktadır(47).

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

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

2.2- Uterusun benign ve malign hastalıkları / sınıflama

2.2.1-Konjenital Uterin Anomaliler

Fallop tüpleri, uterus ve vajenin 2/3 üst bölümü, gestasyonel yaşamın 10.-17. haftalarında müller kanalından gelişir. Bu embriyolojik gelişim sırasında herhangi bir basamaktaki defekt sonucu kongenital uterin anomaliler meydana gelir.1988 yılında Amerikan Fertilité Topluluğu'nun (American Fertility Society) kabul ettiği uterin anomalilere ait sınıflama şöyledir:

Klas 1: Hipoplazi veya agenezi

Her iki müller kanalı normal gelişimini göstermez ise iç genital yolların agenezisi veya hipoplazisi görülür.

Klas 2: Uterus unikornis

Her iki müller kanalından birinin gelişmemesi veya inkomplet gelişimi sonucu görülür. Rudimenter horn mevcutsa 2A; yoksa 2B olarak sınıflandırılır.

Klas 3: Uterus didelfis

Her iki müller kanalının füzyonundaki tam defekt sonucu iki ayrı uterin korpus ve serviks vardır.

Klas 4:Uterus bikornis

Her iki müller kanalının inkomplet füzyonu sonucu bir servikte birleşen iki ayrı horn vardır.

Klas 5: Uterus septus

Her iki müller kanalının tam füzyonundan sonra rezorbsiyon yetersizliğine bağlı olarak uterin kaviteyi ikiye bölen septa bulunmasıdır.

Klas 6: Uterus arkuat

Her iki müller kanalının füzyon defekti sadece fundusta indentasyon şeklinde minimal ise arkuat uterus meydana gelir.

Klas 7: DES(Dietilstilbestrol) ile ilişkili anomaliler

Kavitedeki şekil bozuklukları, hipoplazi ve konstrüksiyonları kapsar. Uterin anomalilerin çoğuna infertilite problemleri olan kadınlarda tarama yöntemi olarak rutin uygulanan HSG (histerosalphingografi) işlemi sırasında tanı konulmaktadır. HSG ile uterin anomaliler kolayca tanınır, ancak bazı alt grupları klasifiye etmek mümkün olmayabilir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) ise hem uterin anomalileri saptamada hemde alt grupları tanımlamada daha üstündür (48).

2.2.2-Korpus Uterinin Benign Hastalıkları

2.2.2.1-Endometrial Hiperplazi

Endometrial hiperplaziler anormal uterin kanamalara neden olabilmeleri, östrojen üreten tümörlerle birlikte görülebilmeleri, hormonal tedavi sonucu oluşabilmeleri ve endometrial kanser ile birlikte veya öncesinde bulunabilmeleri nedeniyle klinik olarak önemlidir.”International Society of Gynecological Pathologists”(Uluslararası Jinekolojik Patologlar Topluluğu)’nun onayladığı klasifikasyona göre endometrial hiperplaziler basit, kompleks ve atipik hiperplaziler olarak ayrılırlar(49). Endometrial hiperplazinin kansere ilerleme riski sitolojik atipinin varlığına ve ağırlığına bağlıdır. Kurman ve arkadaşları(50) çalışmalarında kansere ilerleme oranını basit hiperplazili hastalarda %1, kompleks hiperplazili hastalarda %3, atipik hiperplazili hastalarda %8, atipik kompleks hiperplazili hastalarda ise %29 olarak tespit etmişlerdir.

Günümüzde Transvaginal ultrasonografi (TVS), endometriumu değerlendirmede kullanılan standart görüntüleme yöntemidir(51,52). Endometrial hiperplazide TVS ile endometriumda kalınlaşma izlenir. Ancak endometrium kalınlığında bu artış nonspesifik olup, erken evre endometrium kanserinde de görülebilir. Sonografide premenapozal kadınlarda endometriyumun normal kalınlığı menstrüel fazın dönemine göre 4-13 mm. arasında değişmektedir. Postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda ise, hormon tedavisi görmeyen bireylerde üst sınırın 5 mm. , hormon tedavisi görenlerde ise üst sınırın 8 mm. olduğu belirtilmektedir(52,53). Transvaginal ultrasonografi uterusun yeterince görülebildiği hastalarda çok efektif bir görüntüleme yöntemidir. Ancak uterusun vertikal pozisyonunda ya da uterusu multipl myom varlığında bu yöntem ile endometrium kalınlığının kesin ölçümü yapılamaz. Bu durumlarda MR ile endometrium hakkında daha ayrıntılı bilgiler elde edilebilir. Manyetik rezonans görüntüleme de, TVS’de olduğu gibi endometrial hiperplaziye ait endometriumdaki diffüz kalınlaşma erken evre endometrium kanserinden ayırd edilemez.

2.2.2.2-Endometrial Polipler

Polipler saplı veya sapsız endometrium uzantıları olup, genelde 30-60 yaş arasında görülür. Sıklıkla leiomyom ve endometrial hiperplazi ile birlikte görülür. Postmenapozal

kadınların yaklaşık %10' unda endometrium kanseri ile birarada bulunurlar. Semptom vermeleri durumunda klinik tablo spesifik olmayan anormal uterin kanamadır. Endometrial patolojilerin değerlendirilmesinde standart görüntüleme yöntemi olan TVS ile endometrial polipler ve submukozal leiomyomlar genelde lokalizasyonları ve tipik sonografik görünümleri ile rahatlıkla tanınabilmelerine rağmen bazen ayırım yapılamayabilir. Bu durumlarda MR ile lezyonun orjini hakkında daha ayrıntılı bilgiler elde etmek mümkündür.

2.2.2.3-Uterin Leiomyomlar

Leiomyomlar, fibroid veya myom olarak da bilinirler ve uterusun en sık görülen solid lezyonlarıdır. Leiomyomlar düz kas ve değişik miktarlarda fibröz bağ dokusu içeren selim tümörlerdir. Doğurganlık yaşındaki kadınlarda %20-40 görülürler. Tek veya multipl olabilirler. Uterustaki lokalizasyonlarına göre submukozal, intramural ve subserozal olarak ayrılırlar. Nadir olarak servikste veya broad ligamentinde yerleşik olabilirler. Leiomyomlar gebelikte büyüme, postmenapozal dönemde ise küçülme eğilimindedirler. Kalsifikasyon, hyalinizasyon ya da kistik, yağlı ve hemorajik dejenerasyon gösterebilirler. Leiomyomların klinik bulguları boyutlarına, sayısına ve lokalizasyonuna göre değişir. Semptomlar pelvik ağrı veya basınç hissi, hipermenore ve infertilite olabilir. Çalışmalar, mevcut leiomyom zemininde transabdominal, gerekirse TVS ile genellikle uterin leiomyomların tanısı konulmakla birlikte, MR ile çok daha kesin tanı koymak ve lezyonların lokalizasyonlarını daha doğru olarak tespit etmek mümkündür(54).

2.2.2.4-Adenomyozis

Adenomyozis sıklıkla 30 yaş üzerindeki kadınlarda görülen, myometrium içinde heterotopik endometrial glandların ve stromanın bulunması ile karakterize bir hastalıktır. Myometrium içindeki bu odaklar proliferatif olmuş düz kaslar ile çevrilidir. Semptomatik olanlarda pelvik ağrı, dismenore ve hipermenore vardır. Klinik bulguları birbirine benzeyen ancak tedavi şekilleri farklı olan adenomyozis ile leiomyomları birbirinden ayırmak çok önemlidir. Transvaginal ultrasonografi adenomyozisin tanısında transabdominal ultrasonografiden daha güvenilir olmakla birlikte, TVS ile her zaman leiomyomların adenomyozisten ayırımı yapılamamaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme adenomyozisin tanısında ve leiomyom ile ayırımında yüksek doğrulukta kullanılmaktadır(55).

2.2.3-Korpus Uterinin Malign Hastalıkları

2.2.3.1-Uterin Sarkomlar

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

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

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

2.2.3.2-Endometrium Karsinomu

Günümüzde gelişmiş ülkelerde kadın genital sisteminin en sık görülen kanseri endometrium kanseri olup başlıca adenokanser türündedir (56).

2.3-Jinekolojik Malign Tümörler

2.3.1- Serviks Kanser

Serviks kanseri tüm dünya kadınları arasında meme kanserinden sonra en sık tanı konan ve ölüme neden olan kanserlerden ikincisidir. Serviks kanseri dünyada yılda 273 bin (tüm kadın kanser ölümlerinin %9'u) kadının ölümüne yol açmaktadır. Avrupa'da her yıl 50 bin, dünyada ise 500 bin kadına serviks kanseri tanısı konmaktadır (57). Serviks kanseri, uzun preinvaziv dönemi, tarama programlarının varlığı ve preinvaziv lezyonların etkin tedavisinin mümkün olması nedeniyle önlenabilir bir kanser olarak kabul edilir (58). Servikal kanserin görülme oranı ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre değişmektedir. Genel olarak servikal kanser 25-64 yaş arası gözlenir ve her yıl 2.7 milyon kadının ölümüne neden olmaktadır(59). Serviks kanserinin tanısında kullanılan methodlar;

Sitoloji: Servikal patolojileri taramada sitoloji halen ilk sırada gelmektedir. Genel olarak serviks kanserin tarama yöntemi olarak Pap smear testi tercih edilir, ancak son çalışmalar sensitivitesinin %50' lerde olduğunu göstermiştir (60). Sıvı bazlı ve bilgisayarlı tarama gibi yeni sitolojik teknikler %70'e varan daha yüksek sensitiviteye

sahiptirler. Düşük sensitivitesine karşın, Pap smear testinin spesifitesi oldukça yüksektir (%94). (61)

Kolposkopi: Pap smearın olumsuz özellikleri nedeni ile patolojik servikal alanların ve diğer yöntemlerle gözden kaçabilecek lezyonların direk olarak gözlenmesini sağlar. Dokudaki metabolik ve biyokimyasal değişimleri değerlendirir (62).

Asetik asit testi: Asetik asit uygulanmasından sonra serviksin çıplak gözle incelenmesidir. “Asetowhite” alan görülmesi pozitif test sonucunu vermektedir ve sensitivitesi %70-80, spesifitesi %50-70’dir (63).

HPV Testi: Servikal neoplazili hastaların %80 veya daha fazlası yüksek riskli HPV (özellikle 16,18,31,33) ile enfektedir. Günümüzde, HPV testinin taramadaki en önemli endikasyonu smear sonucu ASC-US gelen hastalardır. Bu yöntemin hem sensitivitesi (%60-70) hem de spesifitesi (%80-95) Pap smear’dan daha yüksektir (60).

Büyük çoğunlukta skuamoz hücreli histolojik tip görülmesine rağmen 1974 ‘ den bu yana adenokarsinom sıklığında artış saptanmıştır. Tanı, tedavi ve prognozda her iki histolojik subgrup benzerdir.

Servikal kanserler için en yaygın kullanılan evreleme sistemi FIGO tarafından geliştirilmiştir. Temelde tümör büyüklüğü ve hastalığın pelvisteki yayılımını esas alan bir klinik evreleme sistemidir (64).

Bu evreleme sistemi inspeksiyon, palpasyon, biyopsi, endoskopik muayene sistoskopi, IVP (intravenöz piyelografi), BT (bilgisayarlı tomografi) MR ve diğer radyolojik incelemeler ile yapılır (56). Günümüzde serviks kanserinin evrelendirilmesinde FIGO sınıflaması kullanılmaktadır (56).

Primer tedavide cerrahi ya da radyoterapi tercih edilir. Cerrahi ve radyoterapiyle 5 yıllık sağ kalım oranları Evre I ve IIA olan vakalarda birbirine yakın olmasına karşın Evre IIB ve üzeri hastalarda radyoterapi primer olarak önerilmektedir. Evre IIA ve altındaki hastalarda, radyoterapinin önemli ölçüdeki morbiditesi ve modern cerrahi mortalite ile postoperatif üreterovaginal fistül görülme oranı %1’in altında olması cerrahinin daha yaygın kullanımına olanak sağlamaktadır (64).

2.3.2-Vagen Kanseri

Nadir görülen primer vagen kanseri jinekolojik kanserlerin % 2’ sini, tüm kanserlerin ise % 0,1-0,2’ sini oluşturur. Büyük bir kısmını (%85) skuamoz hücreli

histolojik tip oluşturur. Bununla beraber adenokarsinom, clear cell karsinom, sarkom ve melanom daha nadiren tanımlanmıştır.

Sekonder vaginal karsinom primer tümörden daha sık izlenir ve bu ayrım net olarak yapılmalıdır. Yalnızca vagen kaynaklı tümör odağı var ve servikte tümör yoksa primer karsinomdur. Sekonder vaginal karsinomlar; serviks, endometrium, vulva, mesane, kolon veya overdeki primer tümörün metastazı olabilir.

Evrelemede standart yöntem olarak kullanılan FIGO sınıflamasıyla vaginal kanserler klinik olarak evrelendirilir. Anemnez ve fizik muayene lokal ve uzak metastazı tanımlayan görüntüleme yöntemleriyle desteklenir. Pelvik ve retrovaginal muayeneye ilave olarak vaginal inspeksiyonu içeren servikal sitolojik smear, kolposkopi, biopsi ve endometrial biopsi genellikle endikedir. Görüntüleme yöntemleri;

-CT

-MR

-Endoskopidir.

Tedavide cerrahi, radyoterapi veya cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu kullanılır(65).

2.3.3-Vulva Kanseri

Vulva kanseri özellikle postmenopozal kadınlarda görülür. Birçok seride hastaların yarısından fazlası 70 yaş üstüdür. Kadın genital tümörlerin % 3-5' ini oluşturur.

Human Papilloma Virus vulva kanserinin etyolojisinde şüpheli olmasına rağmen kesin olarak kanıtlanmamıştır. Ülseratif genital hastalıklar vulval neoplazi ile ilişkili olabilir. En sık histolojik tip skuamoz hücreli karsinomdur (yaklaşık % 90) ve bunu da malign melanom takip eder. Histolojik tipler;

-Skuomaz hücreli tip

-Malign melanom

-Adenokarsinom

-Verrüköz karsinom

-Bartolin bezi karsinomu

-Bazal hücreli karsinom (65).

Vulva kanserinde fizik muayene önemlidir. Biyopsi ve kolposkopik değerlendirme diğer tanı yöntemleridir. Biyopside amaç, tanıyı doğrulamak ve invazyon derinliğini tespit etmektir. Evrelemede FIGO sistemi kullanılmaktadır (66-68).

Muayene genel anestezi altında yapılmalıdır. Sistoskopi, rektoskopi ve İVP evreleme için en sık kullanılan yöntemlerdir. Şüpheli mesane veya rektum tutulumu biyopsi ile doğrulanmalıdır. Sağ kalımın en iyi göstergesi inguinal ve diğer lenf nodlarının durumudur. Tanıda ve preoperatif hazırlıkta saptanması ve belirlenmesi önem taşımaktadır (67).

Tedavi seçiminde birçok faktör rol oynamakta olup, vulva kanseri tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve kemoradyoterapi gibi destekleyici tedaviler kullanılır (67).

2.3.4-Over Kanseri

Over kanseri kadınlar arasında görülen tümörlerin yaklaşık % 4' ünü kapsar. Yaşla birlikte sıklığı artar ve 6. dekatta pik yapar. Yüzey epiteli, stroma veya germ hücrelerinden köken alabilir veya bunların kombinasyonları izlenebilir. Malign epitelyal tümör tüm over kanserlerinin % 85' ini oluşturur. Evrelemede FIGO ve TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) sınıflaması kullanılabilir. Ca-125 düzeyi genellikle hastalığın volümünü yansıtır. Cerrahi öncesi yüksek seyreden Ca-125 düzeyi tedavi esnasında ve sonrasında takip için iyi bir tümör belirteçidir. Ca19-9, Ca 15-3 ve lipofosfatidik asit Ca 125 'den bağımsız şekilde yükselebilir. Tanı ve görüntüleme yöntemleri;

-Transvaginal ultrason (doplerle birlikte).

-Patoloji (asit ve plevral sıvı sitolojisi tedavi planı öncesinde faydalıdır).

-BT

-MR

-PET/BT

-Kolonoskopi / mamografi (overe metastaz yapmış primer kolon ve meme kanserini dışlar).

-Laporoskopi(65)

Over kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Evre tedavi yöntemini etkilemekte olup kemoterapi, kombine tedavi diğer yöntemler arasındadır. Radyoterapinin etkinliği kemoterapiden üstün olmayıp, komplikasyonları nedeni ile pek kullanılmamaktadır (69,70).

2.3.5-Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar

-Mole hidatiform (komplet veya parsiyel)

-İnvaziv mole

-Koryokarsinom

-Plental side trofoblastik tümör (71)

2.3.6-Endometrium Kanseri

2.3.6.1-Genel bilgi

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

2.3.6.2-Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü'nün endometrium kanserleri için hazırlamış olduğu sınıflandırma Tablo 4' te verilmiştir (72). Endometrioid tip en sık görülen tip olup, tüm olguların %75-80'ini oluşturur. Endometrioid karsinomların yaklaşık %15-25'i skuamoz diferansiyasyon gösteren tip, %2'si villoglandüler tip ve %1'i sekretuar tiptedir (73).

Hücrel Sınıflama:

I. Endometrioid [%75-%80]

- A. Silyalı adenokarsinom
- B. Sekretuar adenokarsinom
- C. Papiller veya villoglandüler
- D. Skuamoz diferansiyasyonlu adenokarsinom
 - 1. Adenoakantoma
 - 2. Adenoskuamöz

II. Uterin papiller seröz [<%10]

III. Müsinöz [%1]

IV. Berrak hücreli [%4]

V. Skuamoz hücre [<%1]

VI. Karışık [%10]

VII. Diferansiye olmamış

Endometrium karsinomları genellikle adenokarsinom niteliğindedir. Endometrium adenokarsinomları, histomorfolojik özellikleri, patogenezi ve prognozları bakımından farklı iki gruptur (74).

Tip I endometrium adenokarsinomlarının patogeneğinde uzun süreli, progesteronla dengelenmemiş östrojenik uyarı temel mekanizmadır. Bu uyarı, endojen veya ekzojen olabilir. Östrojen salgılayan over neoplazmlarında (granüloza veya fonksiyonel tekoma) ve polikistik over sendromu (Stein-Leventhal Sendromu) gibi yüksek östrojen varlığında 40 yaş öncesi kadınlarda endometrial hiperplazinin eşlik ettiği endometrium karsinomları görülmektedir. Tip I endometrial adenokarsinomlar genellikle, endometrial hiperplazi zemininde gelişir. Karsinomun çevresinde hiperplazi odakları mevcuttur. Tümör hiperplazik endometrium olarak başlayıp karsinoma ilerlemektedir. Daha iyi diferansiye olma eğilimindedirler ve östrojene bağımlı olmayan tümörlere oranla çok daha iyi prognoza sahiptirler (75). Genellikle derin myometrial invazyon göstermezler. En çok bu tip karsinomlar izlenmekte olup tüm endometrial karsinomların %80-85' ini Tip I endometrium karsinomları oluşturur.

Tip II endometrial adenokarsinoma hiperplazi eşlik etmez. "Tip I" hastalara göre yaş daha ileridir. Histolojik olarak az diferansiye neoplazilerdir. Prognoz kötüdür. Östrojenle ilgili olmayan gruptur. %10-15 oranında görülür. Grade'i ve malignite potansiyeli yüksektir. Seröz ve berrak hücreli karsinomlar bu grup neoplazilerdendir (76). Tablo 1'de tip I ve II adenokarsinomların klinik, histolojik ve moleküler genetik özellikleri arasındaki farkları verilmiştir.

Tablo I: Tip I ve Tip II endometrium adenokarsinomlarının klinik, histolojik ve moleküler genetik özellikleri

	Tip I	Tip II
Yaş	45-55	>55
Obezite	+	
Östrojenik Uyarı	+	
Menopozal Durum	Pre-perimenopozal	Postmenopozal
Prognoz	İyi	Kötü
Öncü Lezyon	Endometrial Hiperplazi	Endometrial intraepitelyal karsinom
Tümör Grade	İyi farklılaşmış	Az farklılaşmış
Miyometrial İnvazyon	Minimal yüzeysel	Derin
Histolojik Tip	Endometrioid, müsinöz	Seröz, “clear-cell”
ER/PR Reseptörü	+	
Kİ 67 Proliferasyon İndeksi	Düşük	Yüksek
Moleküler Genetik	PTEN ve mikrosatellit instabilite	p 53 overekspresyonu

2.3.6.3- Yayılım

Tanı sırasında endometrium kanserinin % 50' si uterus sınırlıdır. % 26'sı erken myometriyal invazyon, % 12' si derin miyometriyal invazyon ve % 12' si ise uterus dışına yayılım gösterir.

2.3.6.3.1-Lokal yayılım

Tümör komşu dokuları invaze ederek myometriyum, servikse ve adnekslere yayılabilir. İyi diferansiye tümörler genellikle uterus kavitesine doğru büyürken, kötü diferansiye olanlar myometriyumu invaze etme eğilimindedirler (77,78).

2.3.6.3.2-Peritoneal yayılım

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

2.3.6.3.3-Hematojen yayılım

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

2.3.6.3.4-Lenfatik Yayılım

Lenfatik yayılım sırasında pelvik, paraaortik ve inguinal lenf nodları tutulabilir. Esas yayılma yolu özellikle servikse indiğinde ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatikler yoluyla pelvisteki eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarına olan yayılımdır. Nadiren ligamentum rotundum yoluyla inguinal lenf nodları tutulabilir. Uterus fundusundaki tümörlerde, endometriumun lenfatik kanalları infundubulopelvik ligament içinden geçerek subovaryan pleksuslara gittiği için buradan hem eksternal iliak lenf nodlarına hem de doğrudan paraaortik lenf nodlarına yayılabilirler. Uterusun orta ve alt kısmının lenfatikleri ise ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatikler yoluyla pelvisteki eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarına yayılırlar. Tümör hücreleri buradan paraaortik lenf nodlarına gider. Pelvik lenf nodu tutulumu bulunan olguların %32' sinde paraaortik lenf nodu tutulumu saptanmaktadır (78). Endometrial lenfatiklerin parametriumuza uzanması hakkındaki bilgiler kısıtlıdır ve parametrial tutulumun serviks karsinomunun aksine çok az görüldüğü bildirilmektedir (79).

2.3.6.4- Risk Faktörleri

Endometrium karsinomu için tanımlanan çok sayıda risk faktörü vardır. “Korpus kanseri sendromu” obezite, diabetes mellitus ve hipertansiyonu içeren bir triaddır ve endometrium karsinomu ile ilişkilendirilmiştir. Çok sayıda modern epidemiyolojik bilgilerin analizi göstermiştir ki; endometrium karsinomu olmayan kadınlarda bu triadın varlığı, endometrium karsinomlu kadınlarla aynıdır ve “postmenopozal sendrom” olarak isimlendirilmesi daha uygundur. Böylece obezite, geç menopoza ve ekzojen östrojen kullanımı gibi major risk faktörleri ve infertilite, anovuluar sikluslar ve polikistik over sendromu gibi minor risk faktörlerinin hepsi, teorik ve açık olmayan bir şekilde “endometrial kavitenin artmış östrojen uyarımı” şeklindeki ortak bir noktada birleşmektedir (80,81).

2.3.6.4.1- Obezite

Endometrium karsinomu ile ilişkili major bir risk faktörüdür. Ekstraglanduler alanda özellikle yağ dokusundaki androjenler, endometrium karsinomu oluşumu için oldukça uygun bir çevre yaratacağı varsayılan östrona çevrilebilir. Wynder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; 21-50 pound (10-13kg) fazla kilosu olan kadınlarda endometrium karsinomu riski 3 kat, 50 pound ve üzerinde fazla kilosu olanlarda risk 9-10 kat artmıştır (82). Vücuttaki yağ dağılımı da endometrium karsinomu riskini etkiler. Üst beden yarısında toplanan yağ miktarı belirgin bir risk faktörüdür (83). Obezite ayrıca, Seks Hormon Bağlayıcı Globulin düzeylerindeki azalma nedeniyle artmış serbest östrojen düzeyleriyle de ilişkilidir. Onsrud ve arkadaşları, ideal kilosunun % 30 fazlası bulunan kadınlarda prognozun daha kötü olduğunu göstermişlerdir (84).

2.3.6.4.2- Diabetes Mellitus:

Hastaların % 5-41’ inde anormal glikoz toleransı saptanmaktadır. Kaplan ve Cole’nin çalışmalarında, anormal glikoz toleransı varlığında riskin 2.4 kat arttığı bildirilmektedir (85).

2.3.6.4.3- Hipertansiyon

Endometrium karsinomlu hastalarda yapılan çeşitli çalışmalar, hipertansiyonun endometrium karsinomundan çok vücut ağırlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Endometrium karsinomlu hastaların % 25-60’ ında hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı saptanmıştır ancak Wynder ve arkadaşları gibi çok sayıda araştırmacı da,

hipertansiyonun zaten yaşlı olan kadınlarda rastlanan rastlantısal bir bulgu olduğuna inanırlar ve bir risk faktörü olmasına kuşku ile bakarlar (86).

2.3.6.4.4- Erken Menarş Ve Geç Menapoz

Bu durum, endometrial kavitenin daha uzun süre östrojen ile uyarılması sonucunu doğurur. 52 yaşından sonra menopoza giren kadınlarda, 49 yaşından önce menopoza girenlere oranla endometrium karsinomu riskinin 2.4 kat arttığını göstermiştir (85). Although ve arkadaşları da erken menarş ve uzun süreli menstruasyonun riski arttırdığını bildirmişlerdir (87).

2.3.6.4.5- İnfertilite ve Düşük Parite

Karşılanmamış östrojen uyarımı ve uzun menstruel periodlarla birlikte dirler.

2.3.6.4.6- Polikistik Over Sendromu

Bu hastalarda endometrium karsinomu riski artmıştır. Risk artışı kronik anovulasyon ve aynı zamanda obezite ile ilişkilidir. Kronik anovulasyonu olan kadınlarda rölatif risk 3.1 olarak bulunmuştur (88,89).

2.3.6.4.7-Nulligravidite

Nullipar kadınlarda beş ve daha fazla sayıda doğum yapmış kadınlara göre risk 5 kat fazladır. Eğer gebe kalmamış kadında neden infertilite ise ve bu nedenle medikal tedavi uygulanmış ise risk yaklaşık 8 kat artmıştır. Nulliplarlarda daha çok ovulasyonun olması risk artışının olası nedenidir. Lesko ve arkadaşlarının 483 epitelial uterin kanserli hastada yaptıkları bir olgu-kontrol çalışması (United States, Canada) göstermiştir ki; son doğumunu ilerlemiş yaşlarda yapan kadınlarda endometrium karsinomu riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardır (90). Parazzini ve arkadaşlarının 568 hastada yaptıkları çalışma ile de 35 yaş ve üzerinde son doğumunu yapan kadınlarda rölatif risk 0.5 olarak bulunmuştur (91).

2.3.6.4.8- Endojen Östrojen Salgılayan Tümörler

Bu tümörler ile endometrium karsinomu ilişkisi ilk olarak Schroeder tarafından tanımlanmıştır. Granuloza-teka hücreli tümörlerde insidans % 3.5 - % 27 arasında değişmektedir. Endometrium karsinomu riski, normal overleri olan kadınlara oranla 10-50 kat artmıştır. Primer ya da metastatik herhangi bir tümörün over stromasında hormon yapımını uyarabileceği bilinmektedir (87).

2.3.6.4.9- Sigara

Bazı kanserlerde kofaktör olarak gösterilmesine karşın endometrium karsinomu ile ilişkisi açık değildir. Yapılan çok sayıda çalışmada, rölatif risk 0.4 ile 0.8 arasında verilmektedir. Bu azalmış riskin olası nedeni, nikotinin karaciğerde östrojen metabolizmasını hızlandırması ve yıkımını arttırmasıdır. Sigaranın bu etkisi obez kadınlarda daha belirgin olmaktadır (92).

2.3.6.4.10- Diyet Ve Beslenme Tarzı

Endometrium karsinomu riskini etkilediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Hayvansal proteinlerin ve yağların tüketimi, taze meyve-sebze ve lifli gıdalarla beslenme ile karşılaştırıldığında endometrium karsinomu riski ile doğrudan ilişkili bulunmuştur (93,94).

2.3.6.4.11- Pelvik Radyoterapi

Bu hastalarda endometrium sarkomu için risk artmakla birlikte, epitelial uterin kanser için risk artışı gösterilememiştir (87).

2.3.6.4.12- Heredite Ve Aile Öyküsü

Endometrium karsinomunda heredite ve aile öyküsünün rolu açık değildir. İngiltere’de yapılan çalışmalarda hastaların % 15’inde aile öyküsünün olduğu gösterilmiştir. Endometrium karsinomunun kesin ailevi geçişi tanımlanamamasına karşın, dikkatli bir anamnezde ailede kanser varlığı anormal kanaması olan bir kadında değerlendirmenin önemli bir parçasını oluşturmalıdır. Familial Adenokarsinoma Sendromu (Lynch tip II) varlığında hastalar endometrium karsinomu açısından taranmalı ya da anormal kanama olması halinde vakit geçirmeden değerlendirilmelidir (87).

2.3.6.4.13- Oral Kontraseptif Kullanımı

Bazı oral kontraseptiflerin uzun süre (en az 1 yıl) kullanılması koruyucu olarak etki gösterebilir. Stanford ve arkadaşları, endometrium karsinomu rölatif riskini 0.4 bulmuşlardır (95). Koruyucu etki ilacın bırakılmasından sonra 15 yıl kadar devam edebilmektedir. Ancak difazik ve östrojenik etkisi fazla olanların daha etkin risk faktörü oldukları da bildirilmektedir (96,97).

2.3.6.4.14- Tamoxifen

Meme kanseri nedeniyle uzun süre Tamoksifen kullanılan hastalarda riskin 2-3 kat arttığı iddia edilmektedir (98,99).

2.3.6.4.15- Human Papilloma Virus (HPV)

Endometrium karsinomuna etkisi bilinmemektedir (100).

2.3.6.4.16- Ekzojen Östrojen Kullanımı

Uzun süre karşılanmamış ekzojen östrojen kullanımının endometrium karsinomuna neden olabileceği, özellikle 1970' lerin ortalarından bu yana ekzojen östrojen kullanımı konusunda yapılan araştırmaların sonucunda bilinmektedir. Riskin 4-5 kat arttığına dair bilgiler vardır (101). Ziel ve Finkle ise ekzojen östrojen kullanımının endometrium karsinomu riskini 6.7 kat arttırdığını bildirmektedirler (102). Karşılanmamış östrojen kistik glanduler hiperplaziye, etki devam ederse adenomatoz hiperplaziye neden olabilmekte, bunun da atipik adenomatoz hiperplaziye dönüşmesiyle endometrium karsinomu gelişebilmektedir (2).

2.3.6.5-Prognostik Faktörler

2.3.6.5.1-Yaş

Endometrium kanserinde, genç kadınlar yaşlı kadınlara kıyasla daha iyi prognoza sahiptirler. Nilson ve arkadaşları 50 yaş altındaki hastalarda 5 yıllık sağ kalımı %92.1 oranında saptarken, 70 yaş üzeri hastalarda %60.9 oranında saptamıştır (103). Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) 5 yıllık sağkalımı, 50 yaş ve daha genç hastalarda %96.3, 51-60 yaş hastalarda %87.3, 61-70 yaş hastalarda %78, 71-80 yaş hastalarda %70.7 ve 80 yaşından büyük hastalarda %53.6 olarak rapor etmiştir (104). Yaşlı hastalarda artmış nüks riski, grade 3 tümör sıklığının ve kötü histolojik tiplerin daha sık olmasıyla da ilişkilidir, ancak yaş bağımsız bir prognostik değişken olarak görülmektedir.

2.3.6.5.2-Irk

Beyazlarda siyahlardan daha fazla görülmektedir ancak siyahlarda; daha ileri evre, daha yüksek derece ve daha derin myometrial invazyon yapma eğilimi vardır. Yaşlı ve siyah ırka mensup hastalar en kötü prognostik özelliklere sahiptir (105).

2.3.6.5.3-Histolojik Tip

Endometrioid tip dışındaki histolojik tipler endometrioid tipe oranla artmış nüks riski ve uzak yayılım riski taşırlar (106,107). Endometrioid tipte %92 oranındaki 5 yıllık sağkalıma karşı daha agresif seyirli olan tiplerden herhangi birinde bu oran %33 olarak bulunmuştur. Cerrahi evreleme sırasında kötü histolojik tipli hastaların %62' sinde

ekstrauterin yayılım mecuttur (106). Seröz karsinomlar sıklıkla lenfo-vasküler alan tutulumu ve derin myometrial invazyonla birlikte (73). Sherman ve arkadaşlarının, seröz papiller karsinomun başka yayılım belirtileri olamadan, bir endometrial polibe sınırlı olduğu durumda bile hastaların %50' sinden fazlasında nüksün geliştiğini bildirmişlerdir (107).

Berrak hücreli karsinom tüm endometrial kanserlerin %5'inden daha az görülür. Karakteristik olarak yaşlı kadınlarda görülür ve endometrium kanserlerinin oldukça agresif bir tipidir. Prognozu papiller seröz karsinomdan daha kötüdür (108,109). Daha az görülen sekretuar ve müsinoz karsinomlar daha iyi prognozla ilişkilidir (110). Adenokarsinom dışındaki subtipler artmış nüks ve uzak metastaz riski taşır (106). Adenoskuamöz, berrak hücreli ve papiller tipte prognoz daha kötüdür (111).

2.3.6.5.4-Evre

2.3.6.5.4.1-Cerrahi Evreleme

Cerrahi evre sağ kalımı belirlemede en önemli prognostik unsurdur ve tedaviyi yönlendirmede en sık kullanılan faktördür. Günümüzde FIGO' nun (2009) (71)cerrahi evreleme sistemi kullanılmaktadır Tablo II (7).

Yapılacak cerrahi işlem minimum şekliyle: sitolojik değerlendirme için batın sıvısı örnekleme, abdomen ve pelvisin eksplorasyonu ile metastaz düşündürülen lezyonlardan biyopsi veya lezyonların eksizyonu, ektrafasyal histerektomi ve bilateral salpingooforektomi içermelidir. Çıkarılan uterus açılarak tümör büyüklüğü, miyometrial tutulum derinliği ve servikal yayılım açısından değerlendirilmelidir. Şüpheli tüm pelvik ve para-aortik lenf nodları patolojik inceleme için çıkarılmalıdır (112,113). Tümör histolojisi berrak hücreli, yassı hücreli veya grade 2-3 endometrioid tip, myometrial invazyon >1/2, istmus-serviks yayılımı, tümör büyüklüğü >2 cm ve ekstrauterin hastalık gibi risk faktörlerinden biri ya da daha fazlası bulunan hastaların tümünde klinik olarak negatif olan retroperitoneal lenf nodlarından da örnekleme yapılmalıdır (114). FIGO evrelemesine göre hastaliksız sağ kalım evre I hastalarda %90, evre II hastalarda %83, evre III hastalarda %43'tür (56). Preoperatif değerlendirme ve klinik evrelemeyle, cerrahi ve patolojik bulgular arasında iyi bağlantı bulunmadığı göz önüne alındığında cerrahi evrelemenin son derece önemli olduğu anlaşılmaktadır. Preoperatif bulgular ile cerrahi sonrası patoloji bulguları karşılaştırılmış ve hastaların %27'sinde tümör histolojisinin, %34'ünde tümör grade'inin ve %51'inde

evrenin değiştiğini bildirmiştir (115). Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, uterus dışı yayılım sıklığı klinik evre I hastalarda %19, evre II hastalarda %40, genel olarak tüm hastalarda %23.4 olarak bulunmuştur (116). Vardi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 154 klinik evre I ve II hastanın %12.3' nde uterus dışı yayılım saptanmıştır (117). Cerrahi evreleme uterus dışı hastalığı olan hastaların büyük çoğunluğunu belirlemede ve tedaviyle ilgili kararlarda önemli rol oynamaktadır. Cerrahi evreleme aynı zamanda derin myometrial invazyon, servikal yayılım ve lenfovasküler alan invazyonu gibi uterusu ait risk faktörlerinin de belirlenmesini sağlar. Bu faktörlerin belirlenmesi postoperatif adjuvan ışın tedavisine gerçekçi bir yaklaşım sağlayacaktır ve böylece sağkalımın arttırılacağı, birçok hastanın gereksiz yere radyasyona maruz kalmaktan korunmuş olacağı umulmaktadır.

Cerrahi evrelemeye göre oluşturulan FIGO sınıflaması Amerikan Kanser Komite Topluluğu (American Joint Committee on Cancer- AJCC) tarafından oluşturulan TNM sınıflamasıyla da örtüşür(65) .

Cerrahi evreleme, morbit obezite ve tedavi altındaki kalp hastalığı gibi eşlik eden komorbite durumlarda lenf nodu metastazı riski düşükse sınırlı tutulabilir. Lenfatik yayılımdan sonra metastazlar tipik olarak direkt veya hematojen yolla pelvik, paraaortik, inguinal ve supraklavikuler lenf nodlarına, akciğer, karaciğer, peritoneal kavite, kemik, beyin ve vaginaya yayılabilir (65).

Tablo II: Endometrium kanserinde FIGO 2009 ve TNM evrelemesi

PRİMER TÜMÖR		
(T)		
TNM sınıflaması	FIGO Evrelemesi	Cerrahi-Patolojik Bulgular
Tx		Primer Tümör Belirlenememiş.
T0		Primer Tümör Yok.
Tis		Karsinoma in situ (preinvaziv hastalık)
T1	I	Tümör korpus uteriye sınırlıdır
T1a	IA	Tümör myometriyumun ½ ‘ sinden azına invazyon gösterir.
T1b	IB	Tümör myometriyumun ½ ‘ sinden fazlasına invazyon gösterir.
T2	II	Serviks tutulumu vardır fakat tümör halen uterusu sınırlıdır.
T3A	IIIA	Tümör seroza ve/ veya adneksleri içerir (direk yayılım veya metastazla)
T3B	IIIB	Vaginal tutulum (direk yayılım veya metastazla) veya parametrial tutulum
	IIIC	Pelvik ve/veya paraortik lenf nodu metastazı
	IV	Mesane ve/veya bağırsak mukozası tutulumu ve/veya uzak metastaz
T4	IVA	Mesane mukozası ve/veya bağırsak tutulumu (bullöz ödem yeterli değil)

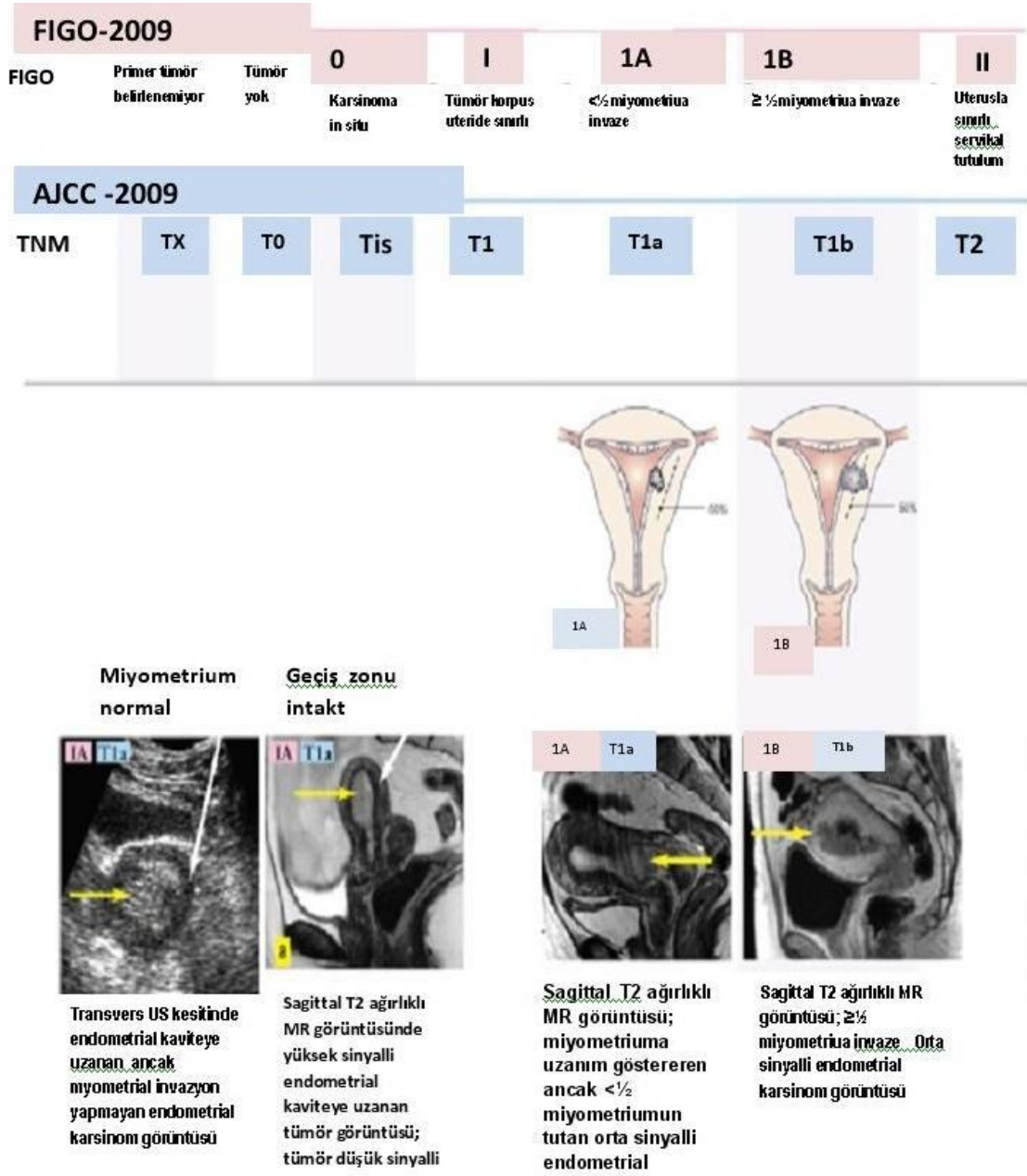
Tablo II' nin devamı: Endometrium kanserinde FIGO 2009 ve TNM evrelemesi

BÖLGESEL LENF NODU		
(N)		
TNM Sınıflaması	FIGO Evrelemesi	Cerrahi-Patolojik Bulgular
Nx		Bölgesel lenf nodu belirlenememiş.
No		Bölgesel lenf nodu yok.
N1	IIIC1	Pelvik lenf nodu metastazı mevcut
N2	IIIC2	Pelvik lenf nodu olsun ya da olmasın paraaortik lenf nodu metastazı mevcut.



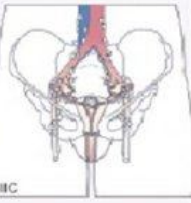

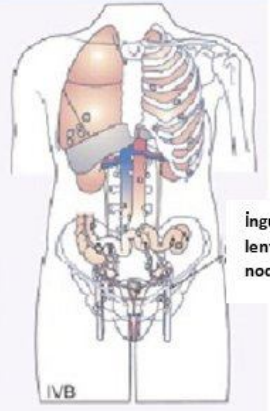

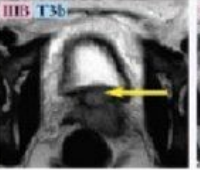
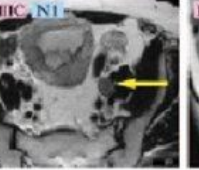
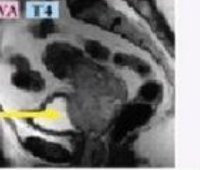

UZAK METASTAZ		
(M)		
TNM Sınıflaması	FIGO Evrelemesi	Cerrahi-Patolojik Bulgular
M0		Uzak metastaz yok
M1	IVB	Uzak metastaz mevcut (İnguinal lenf nodunu içeren intraperitoneal hastalık veya akciğer, karaciğer veya kemik yayılımı; paraaortik lenf nodu, vagina, adneksler ve pelvik serozayı içermez)

2.3.6.5.4.2-Klinik Evreleme

Cerrahi evreleme yapılamayacak seçilmiş riskli hasta grubunda klinik evreleme yapılabilir. Cerrahi evrelemenin daha fazla doğruluğa sahip olduğu 6085 kişilik geniş bir hasta grubunda tanımlanmıştır. Çalışmada, önceden klinik evreleme yapılan hastaların sağkalımı cerrahi evreleme yapılanlarla karşılaştırılmış ve klinik olarak evre 3 hastaların sağkalımı cerrahi olarak evre IV hastalığa benzer oranda saptanmıştır. Bu nedenle mümkün olduğu kadar daha doğru sonuçlar veren AJCC ve FIGO ile yapılan cerrahi evreleme kullanılmalıdır.(Tablo II) (71) (şekil 2 ve 3) endometrium kanserinin evrelemesi şekil üzerinde gösterilmektedir.



Şekil 2: Endometrium kanserinin evrelemesi

IIIA	IIIB	IIIC	IIVA	IIVB
Serozaya ve/ veya adnekslere invazive (direkt yayılım veya metastazla) asit veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücre pozitifliği	Vaginal tutulum (direkt yayılım veya metastazla)	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı	Mesane ve/veya bağırsak mukozasına invazive	Vagina, pelvik seroza veya adneksler dışında uzak metastaz; paraaortik lenf nodu hariç intraabdominal veya inguinal lenf nodlarına yayılım
T3a	T3b	T1,2,3a,3b	T4 ve Nx,N0,N1,N2	T1,2,3a,3b, 4 / Nx,0,1,2 ve M
		N1		
				
				
T2 ağırlıklı sagittal MR görüntüsü; uterin serozaya anteriordan uzanan, ancak mesane duvarının korunduğu endometrial karsinom	T2 ağırlıklı aksiyel MR görüntüsü; servikovaginal junction seviyesinde orta sinyalli vegene uzanım gösteren endometrial karsinom	T2 ağırlıklı MR görüntüsü; FIGO sınıflamasında evre IIIC, TNM sınıflamasında N1 evrede, servikal gövdeyi kaplayan, genişlemiş metastatik sol obturator lenf noduna sahip karsinom. Endometrial kavite primer karsinom nedeni ile distande görünümde.	T2 ağırlıklı sagittal MR görüntüsü; FIGO sınıflamasında evre IIVA, TNM sınıflamasında evre IV mesane duvarına posterior uzanım gösteren ve mesane epilyum hücreleri içeren primer endometrial karsinom	

Şekil 3: Endometrium kanserinin evrelemesi

2.3.6.5.5-Tümör Derecesi (Grade)

Derecelendirme yapısal patern ve nükleer özellikler temel alınarak yapılır.

Yapısal Endometrioid Adenokarsinom Grade Sınıflaması (FIGO) (118)

Grade I: % 5 veya daha az solid patern

Grade II :% 6-50 solid patern

Grade III :% 50' den fazla solid patern

Endometrioid Adenokarsinom Nükleer Grade (FIGO) (119)

Grade I :Oval-ince uzun nükleus, küçük nükleol, biraz mitoz

Grade II :Grade I-III arası

Grade III :Genişlemiş, pleomorfik nükleus, büyük nükleol, pek çok mitoz

Histolojik Diferansiyasyon

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

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

Grade III (İndiferansiye tümör) : Lezyonlar, solid ya da tamamen farklılaşmamış karsinomlar olarak tanımlanırlar (120).

Seroz, berrak hücreli ve andiferansiye karsinomlar yüksek grade olarak kabul edilir. Müsinoz karsinom ise genellikle grade I olarak izlenir (121).

Histolojik grade lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur. Pelvik lenf nodu metastazı iyi diferansiye tümörlerde (Grade I) % 3, orta diferansiye tümörlerde (Grade II) %9, indiferansiye tümörlerde (Grade III) %18 oranındadır. Paraaortik lenf nodu metastazı ise sırasıyla %2 , %5 , %11 oranında görülür (114).

Grade I tümörlerde %7.7, grade II tümörlerde %10.5, grade III tümörlerde ise %36.1 oranında nüks geliştiği bildirilmiştir, 5 yıllık sağkalım sırasıyla % 92, %86, %64'tür (122). Grade III tümörlerin %50' sinde derin myometrial invazyon ve bunların %30' unda pelvik, %20' sinde paraaortik lenf nodu tutulumu izlenirken; grade I tümörlerde %10' unda derin myometrial invazyon ve bunların %2,8' sinde pelvik, %1,7 paraaortik lenf nodu tutulumu izlenmiştir (123).

Tümörün grade' i, Tablo III' de gösterildiği gibi myometrial invazyon, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı ile ilgili olduğu gibi adneksial metastaz, pozitif peritoneal sitoloji, lokal rekürrens ve hematojen yayılım ile de direkt ilgilidir (119).

Tablo III: Myometrial İnvazyon ve Tümör Grade'inin Pelvik Lenf Nodu Metastazı Riskine Kombine Etkileri(119)

	<i>Grade</i>		
	I	II	III
İnvazyon Derinliği			
Endometriumda sınırlı	% 0	% 3	% 0
İç 1/3 miyometrium	% 3	% 5	% 9
Orta 1/3 miyometrium	% 0	% 9	% 4
Dış 1/3 miyometrium	11	19	34

2.3.6.5.6-Myometrial İnvazyon Derinliği

Tümör volümünü en iyi yansıtan parametredir. Daha önceki FIGO evrelendirme sisteminde yüzeysel, orta ve derin myometrial invazyon olarak değerlendirilmesine karşın, 1988 FIGO belirlemesinden sonra %50 iç ve % 50 dış miyometrial invazyon olarak kabul edilmiştir. FIGO evreleme sisteminde de prognostik faktör olarak yer alan myometrial invazyon derinliği; nüks gelişimi, lenf nodu metastaz sıklığı ve vasküler invazyon oranı ile ilişkilidir (73). Tümörün histolojisi ve derecesi diagnostik küretaj ile belirlenebilirken, myometrial invazyonun derinliği, kesin olarak spesmenin postoperatif patolojik incelenmesi ile belirlenebilmektedir. Ne var ki myometrial invazyonun varlığı ve derinliğinin preoperatif dönemde bilinmesi tedavi planlaması için önem taşımaktadır (123,114). Derin myometrial invazyon gösteren ve yüksek dereceli tümörlerde TAH-BSO' ya ilave olarak pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmakta ve preoperatif radyoterapi planlanabilmektedir (124). Endometriuma sınırlı tümörlerde hiç pelvik lenf nodu metastazı gelişmezken, bunlarda 5 yıllık sağkalım oranı % 97,3'tür. Myometrium kalınlığının 1/2'den fazlasını infiltre eden tümörlerde % 36,2 pelvik lenf nodu metastazı ve %33 oranında 5 yıllık sağkalım oranı görülür (125).

Morrow ve arkadaşları myometrial invazyon derinliğinin ekstrauterin yayılım ve lenf nodu ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında; myometrial invazyon

saptanmayan hastaların sadece %1'inde pelvik lenf nodu metastazı, dış 1/3 miyometrial invazyonu olan hastalarda ise %25 pelvik ve %17 paraaortik lenf nodu metastazı tespit etmişlerdir (77).

2.3.6.5.7-Servikal Tutulum

Serviksin tutulumu FIGO evreleme sisteminde evre II' yi gösterir. Servikal tutulumu endometrium kanserinde sağkalımı düşük düzeyde etkiler, genellikle diğer prognostik faktörlerle bir arada görülür ve izole olarak tesbit edilemediğinden tedavi planına katkısı sınırlı olup daha az öneme sahiptir (126).

Servikal tutulum; tümör derecesi, invazyon derinliği, tümör volümü ve nüks ile ilişkili bulunmuştur (127). Servikal tutulumu olan evre II hastalarda 5 yıllık sağ kalım %57,4 iken servikal tutulumu olmayan evre I hastalarda bu oran %74,2'dir (126).

2.3.6.5.8- Vasküler İnvazyon

Endometrioid adenokarsinomlarda vasküler invazyon nadir olmasına rağmen sıklığı derin myometrial invazyon, agresif hücre tipleri ve azalmış histolojik diferansiasyonla birlikte artmaktadır. Lenfatik invazyon, miyometrial invazyon derinliği ve histolojik grade, bağımsız olarak rekürrens ve tümöre bağlı ölümün güçlü bir göstergesidir (77,128).

2.3.6.5.9-Adneksiyel Tutulum

Adneksiyel yayılım çoğu zaman diğer kötü prognostik faktörlerle birliktelik gösterir. Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG)un 1180 endometrial karsinom tanılı hastayı incelediği çalışmada, adneksiyel tutulumu olan hastaların % 80' inde ek olarak pelvik-paraaortik lenf nodu tutulumu ve/veya ½' den fazla miyometrial invazyon saptanmıştır. Bu hastalarda, tedavi sonrası 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı % 57.8 olarak bildirilmiştir. Hastaların % 20' sinde adneksiyel tutulum diğer kötü prognostik faktörler olmadan izlenmiştir. Bu hasta grubunda 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı % 80 olarak bildirilmiştir. Buna göre adneksiyel tutulum, çok faktörlü risk analizi" yöntemiyle değerlendirildiğinde uzak metastaz, miyometrial invazyon, pozitif peritoneal sitoloji gibi faktörlerin predikte ettiği zayıf bir prognostik değişken olduğu görülmüştür(77).

2.3.6.5.10-Peritoneal Sitoloji

Endometrium kanserlerinde peritoneal sitoloji, yapılan çalışmalarda % 12–15 oranında pozitif bulunmuştur. Pozitif sitoloji olan olguların % 34' ünde nüks meydana gelmektedir. Aynı olgularda % 25 pelvik ve % 19 paraaortik lenf nodu tesbit edilmiştir.

Ekstrauterin metastaz varlığında ise pozitif peritoneal sitoloji oranı % 35'e yükselmektedir (129). Morrow ve arkadaşları, çalışmalarında abdominal nüks oranını, pozitif peritoneal sitolojide % 9,3 ve negatif sitolojide % 2,1 olarak bulmuşlardır (77). Larson ve arkadaşları pozitif peritoneal sitolojisi olanların hiçbirisinde 5 yıllık sağkalım tespit edememişlerdir (126). Daha geniş serilerle yapılan bir çalışmada, peritoneal sitolojinin başlı başına kötü prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir (130).

2.3.6.5.11-Lenf Nodu Tutulumu

Lenf nodu metastazı ile derin myometrial invazyon, tümör derecesinde artış, damar invazyonu, pozitif peritoneal sitoloji ve servikal tutulum arasında ilişki vardır. Paraaortik lenf nodlarında metastaz olup olmaması ekstrauterin risk faktörleri arasında en önemli olanıdır (73,127). Pelvik-paraaortik lenf nodu metastazları tümörün miyometrial invazyon derinliği ve histolojik evresi ile doğru orantılıdır (130). Pozitif pelvik lenf nodu olanlarda radyoterapi sonrası 5 yıllık hastaliksız yaşam % 72 iken bu oran paraaortik lenf nodu tutulumu olan hastalarda % 36'ya düşmektedir, bu da paraaortik lenf nodu tutulumunun kötü prognostik faktör olduğunu ortaya koymaktadır. Pelvik lenf nodları ile ilgili Disaia ve arkadaşlarının, yaptıkları çalışmada pelvik lenf nodu negatif olanlarda nüks %10,5 iken, pozitif olanlarda %56 olarak bulunmuştur (131).

2.3.6.5.12-Hormon Reseptör Durumu

Endometrial karsinomların çoğu östrojen ve progesteron reseptörü içerir. Tümördeki steroid reseptör miktarı histolojik grade, FIGO evresi ve sağkalım süresi ile korelasyon gösterir. Düşük rekürrens olasılığı ve uzun sağ kalım süresinin göstergesidir (77). Ancak steroid hücre reseptörlerinin bağımsız prognostik faktör olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Son dönem yapılan çalışmalarda steroid reseptörleri ile sağkalım arasında ilişki saptanmamıştır (132). Genel olarak bakıldığında steroid reseptörlerinin bağımsız bir prognostik parametre olmadığı ancak özellikle östrojen reseptör varlığı ile myometrial invazyon derinliği ve diferansiyasyon arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görülmektedir. Kronik östrojen stimülasyonu ile birlikte olan tümörler daha iyi prognoza sahiptir (133).

2.3.6.5.13-Ekstraperitoneal Tutulum

Klinik evre I endometrial kanserli hastaların yaklaşık % 4-6' sında peritoneal sitoloji ve lenf nodu metastazını içeren ekstrauterin metastaz görülür. Creasman ve

arkadaşları, lenf nodu metastazı ile ilgili olarak yaygın intraperitoneal yayılım bildirmişlerdir; intraperitoneal tümörlü hastaların % 51'i pozitif lenf noduna sahipken yaygın intraperitoneal yayılımı olmayan yalnızca %7 hastanın pozitif lenf noduna sahip olduğunu ortaya koymuşlardır (114). Lurain ve arkadaşları ekstrauterin hastalıklı hastaların %50'sinde, buna karşılık ekstrauterin hastalığı olmayan hastaların %11'inde rekürrens geliştiği, rekürrens gelişiminin ekstrauterin yayılım olan hastalarda hemen hemen 5 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir (134).

2.3.6.5.14-Tümör Büyüklüğü

Tümör büyüklüğü, lenf nodu metastazı ve sağ kalım için önemli bir prognostik faktördür (135,136). Schink'in 1987 yılında yaptığı çalışmada klinik evre I endometrial kanserli 142 hastada tümör büyüklüğü belirlenmiş ve tümörün < 2 cm. olduğu hastaların % 4'ünde, tümörün > 2cm olduğu hastaların %15'inde ve tümörün tüm uterin kaviteyi doldurduğu hastaların %35'inde lenf nodu metastazı tespit edilmiştir(112). Tümör büyüklüğü lenf nodu metastazı açısından orta risk grubu olanlarda (grade 2, myometrial invazyonu ½' den az olan hastalar) daha fazla prognostik öneme sahiptir. Bu hastalarda lenf nodu metastazı riski % 10 iken, tümör <2 cm olduğunda lenf nodu metastazı riski bulunmamaktadır. Buna karşılık tümör > 2 cm olduğunda risk %18 olarak bildirilmiştir. Tümörün < 2 cm olduğu hastalar için beş yıllık sağ kalım oranı % 98, tümörün >2 cm olduğu hastalar için %84 ve tümörün tüm uterin kaviteyi kaplamış olduğu hastalar için %64' dür(136).

2.3.6.5.15-DNA Ploidi

Akım sitometrisi analizlerinde endometrial karsinomların %65'inde DNA içeriği diploidi olarak saptanmıştır(110). Diploid olmayan tümör oranı; evre, tümör diferansiyasyon eksikliği, myometrial invazyon derinliği ile artmaktadır. Birçok çalışmada, DNA içeriği hastanın klinik gidişi ile ilişkili bulunmuştur; aneuploid hücre popülasyonu içeren tümörü olan kadınlarda ölüm oranları genellikle daha yüksek olarak bildirilmektedir. Proliferatif indeks prognozla ilişkilidir (137).

2.3.6.5.16-Kanser Antijen 125 (Ca-125) Düzeyi

Ca-125 yüksek molekül ağırlıklı musin benzeri bir glikoprotein antijenik determinantıdır ve uygun bir monoklonal antikor ile tanınır. Ca-125 ile ilgili ilk çalışmalar 1981 yılında başlamıştır ve bu tarihten sonra over kanserinin takibinde rutin kullanıma girmiştir. Ca-125 esas olarak amnionda ve fetal şöломik epitel ile onun

derivelereinden elde edilir. Ancak fallopian tüplerin epiteli, endometrium, endoserviks, plevra ve periton gibi birçok yetişkin dokusunda da elde edilmiştir. Bu bölge hücrelerinin inflamasyonu ve hasarında salınabilir. Asıl olarak bu epitellerin sentezini uyaran durumlar salgılamayı uyarırlar. Over kanseri dışında karın ve akciğer zarlarının enfeksiyonları, menstruasyon, gebelik, endometriozis, siroz, uterin fibroidler ve adenomyozis, benign over tümörleri, pankreatit, böbrek ve karaciğer yetmezliği, pelvik irradyasyon, postmenopozal dönem, pelvik inflamatuvar hastalık gibi benign durumlarda da Ca-125 yükselebilir. En sık kullanım alanı olan musinoz olmayan epitelyum kaynaklı over karsinomu olmak üzere endometrium, serviks, akciğer, meme, karaciğer, mide, pankreas ve kolorektal kanserlerde de artış izlenebilir. Testler Ca-125 proteinine bağlanan bir antikorun kullanılmasına dayanan monoklonal antikor tekniği ile yapılır (138).

Yapılan çalışmalarda endometrial adenokarsinomların yeniden tümör oluşumunun erken belirlenmesinde Ca -125 düzeylerinin kullanılabileceği bildirilmiştir (139). Tedaviye cevap veren hastalarda Ca-125 düzeyi negatiftir. Yeniden tümör gelişen hastalarda ise Ca-125 düzeyi yükselmektedir. Özellikle kemoterapi alan hastalarda prognostik önemi belirgindir. Ca-125 endometrial kanserlerin % 66'sında ve siklik endometriumda glandüler epitelde immünohistokimyasal olarak gösterilebilmektedir. En yaygın olarak grade I endometrioid adenokarsinomlarda, seröz ve berrak hücreli karsinomlarda görülmektedir (140).

2.3.6.5.17-Proliferasyon Belirteçleri

Ki-67 seröz ve seffaf hücreli karsinomda daha fazla eksprese edilir, grade ve mitoz ile korelasyon gösterir. PCNA (Proliferating cell nuclear antigen) azalmış sağ kalım oranının göstergesidir (141).

2.3.6.5.18-Bcl-2 ve Apoptoz Belirteçleri

Bcl-2 basit endometrial hiperplazide yüksek miktarda eksprese edilirken, atipik hiperplaziden adenokarsinoma doğru giderek azalır. Bcl-2 kaybı derin invazyon, negatif östrojen ve progesteron reseptör durumu, FIGO evresinin yüksekliği ve agresif hücre tipleri gibi kötü prognostik faktörler ve aynı zamanda rekürrens ve lenf nodu metastazı ile ilişkilidir (77).

2.3.6.5.19-p53 Over ekspresyonu

Tümör tipi, derecesi ve evresi ile ilişkilidir (142). Normal hücrelerde p53 proteini yüksek oranda bulunmaz, çünkü fizyolojik koşullarda ubiquitin aracılı proteoliz nedeniyle 20-30 dakika gibi çok kısa yarılanma ömrüne sahiptir. Ultraviyole ışınları, radyasyon, kimyasal mutasyonlar veya viruslar nedeniyle mutasyona uğrayan p53 geni anormal p53 proteini üretmeye başlar. Yarılanma ömrü daha uzun olan bu anormal p53 proteini hücre çekirdeğinde birikir (142).

Endometrial karsinomların daha kötü prognozlu tipleri olan seröz ve berrak hücreli histolojik tiplerinde p53 mutasyonu endometrioid tipe göre daha yüksek oranda bulunmuştur (133, 142-144)

2.3.6.5.20-HER2/neu Ekspresyonu

Bu onkogenin aşırı ekspresyonu kötü sağ kalım oranlarıyla birliktelik gösterir (142).

2.3.6.5.21-K-ras Mutasyonu

K-ras onkogeninde kodon 12 ya da 13'e ait mutasyonlar, endometrial adenokarsinomlarında % 10–20 oranında bildirilmiştir (145). Bir çalışmada K-ras mutasyonu varlığı kötü prognoza işaret eden bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (146).

2.3.6.5.22-Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

Bu belirteçlerinin ekspresyonu mikroskopik grade ve kısa sağ kalım oranları ile korelasyon gösterir (133).

2.3.6.5.23-Mikrosatellit İnstabilite (MSI)

Mikrosatellitler tekrarlayan DNA sekanslarıdır. Tekrarın sık olması nedeniyle replikasyon sırasında hasara daha açık bölgelerdir. DNA uyumsuz tamir genlerinde meydana gelen mutasyonlar mikrosatellit hasarlarının giderilememesi ile sonuçlanır. MSI sporadik endometrioid endometriyal karsinomlarda %30 oranında saptanmaktadır ve iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur (147,148) Mikrosatellit instabilite saptanan endometriyal karsinomlarda PTEN mutasyonu olasılığı daha fazla, aksine p53 mutasyonu daha azdır.

2.3.6.5.24-Anjiogenezis ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

Tümörün büyümesi ve yayılımı yeni damar oluşumuna bağlıdır. Yeni damar oluşumu, tümör hücrelerinden, ekstraselüler matriksten ve konak hücrelerden salınan

anjiojenik faktörlerle sağlanır. Yüksek mikrodamar yoğunluğu diğer risk faktörlerinden bağımsız önemli bir azalmış sağ kalım göstergesidir (77).

2.3.6.6-Endometrium Kanserinin Temel Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri

2.3.6.6.1-Endometrial Biopsi

7914 hastalık 39 çalışmanın yer aldığı endometrial örnekleme prognostik değerini araştıran bir metaanaliz çalışmasında biopsi ile daha invaziv teknikler (dilatasyon-küretaj, histeroskopi ve histerektomi) karşılaştırılmış. Endometrium kanseri tespiti biopsi ile postmenopozal kadınlarda % 99.6, premenopozal kadınlarda % 91 oranında saptanmış. Örneklenen tüm tipler için spesifite % 98-100 oranında tespit edilmiş. % 5 kadar hastada biopsi sonucu yetersiz örnekleme olarak raporlanmış. (149). Yetersiz örnekleme şeklinde raporlandığında daha invaziv yöntemlere başvurulabilir. Sonuç olarak endometrial biopsi, semptomatik hastalarda endometrial kanser tanısını dışlamak için iyi bir başlangıç testidir.

2.3.6.6.2-Histerosalpingografi (HSG)

Radyolojik tekniklerin ve kontrast maddelerin kullanıldığı, uterin kaviteyi ve fallop tüplerinin açıklığını gösteren bir görüntüleme yöntemidir. İnfertilitenin değerlendirilmesinde primer yöntemdir. Kontrast madde olarak yağda veya suda eriyotlu madde kullanılır. Menstrüel siklusun 7-14.üncü günleri arasında uygulanır. Servikal kanalın kateterizasyonunu takiben kontrast maddenin endometrial kaviteyi doldurduğu, tüplerden pasajı, peritoneal kaviteye dağılışı skopi aracılığı ile gözlenir ve uygun anterior-posterior, oblik spot filmler alınır. Servikal kanalın kateterizasyonunu, kontrast madde ve X ışını kullanımını gerektirdiğinden dolayı hasta için oldukça rahatsız edici invaziv bir metoddür. Obstrüksiyon, hidrosalpenks, salpenjit, isthmika nodosa gibi tubal patolojiler ve sineşi, submukoza leiomyom, konjenital anomaliler gibi uterin patolojiler HSG ile saptanabilir. Uterusun myometrial tabakası ve konturu hakkında bilgi vermez. İntramural ve subserozal patolojiler HSG ile değerlendirilemez.

2.3.6.6.3-Ultrasonografi

Ultrasonografi jinekolojik organların temel inceleme yöntemi olup basit, ağrısız ve radyasyon etkisi olmayan noninvaziv bir tekniktir. Transvajinal ultrasonografi, transabdominal, transperineal ve transrektal olarak uygulanır. Uterusun miyometrium dahil tüm tabakaları, dış konturu, over ile birlikte diğer pelvik ve abdominal organlar incelenebilir. Ultrasonda endometrium kalınlığı 5 mm'nin altındaki

kadınlarda kesin olmamakla birlikte endometrium kanseri riski çok düşüktür (65). Altı bin kadınla yapılan geniş bir metaanaliz çalışmasında postmenopozal asemptomatik ve endometrium kalınlığı 5mm'nin altındaki kadınlarda endometrium kanseri riski %1' den az saptanmıştır (65). Yine altı bin kadında yapılan çalışmada, US 'de endometrium kalınlığı 5mm' nin üstünde olan kadınlarda endometrial kanser saptamada sensitivite %96, spesifite %61 olarak bulunmuştur (150). Ultrason kriterleri tek başına endometrium kanserini dışlamada kullanılmamalıdır (65). Transvajinal ultrasonografi obezite, gaz gölgeleri, uterusun pozisyon anomolileri gibi pelvisin transabdominal olarak ultrasonografik incelemede kısıtlılığa neden olan etkenleri ortadan kaldırıp, genital organların ayrıntılı değerlendirilmesini sağlar. Tümör boyutu, lokalizasyonu ve invazyon derinliği US'den elde edilen önemli prognostik faktörlerdir (65). Transvajinal ultrasonografi, miyometrial invazyon derinliğinin değerlendirilmesinde % 60-76 doğruluğa sahiptir (151). Sonohisterografi, TVS tetkiki sırasında uterin kavite içerisine serum fizyolojik verilerek intrakaviter patolojilerin değerlendirilmesini sağlayan bir yöntemdir.

2.3.6.6.4-Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı Tomografi, X ışını demetinin incelenen objedeki zayıflamalarının dedektörle ölçülerek, bilgisayar yardımıyla kesitsel görüntü oluşturulması temeline dayalıdır. BT' nin yumuşak doku rezolüsyonu uterusun zonal anatomisini değerlendirmede yeterli değildir. Ancak tüm pelvik yapılar global olarak incelenir. Yaygın hastalık dışındaki durumlarda nadiren endikedir (65). Preoperatif yüksek riskli hastalarda ve ekstrapelvik hastalıklarda kullanılır. Preoperatif endometrium biopsi sonucu papiller karsinom, sarkoma veya diğer yüksek riskli histolojik gruplarda pelvis, abdomen ve toraks BT faydalıdır. Bununla beraber BT servikal yayılım, myometrial invazyon ve lenf nodu tutulumu belirlemede düşük sensitiviteye sahiptir (152-154).

2.3.6.6.5-Manyetik Rezonans

Manyetik Rezonans, yumuşak doku rezolüsyonu en yüksek görüntüleme yöntemidir. Manyetik Rezonans' da görüntü oluşturmak için radyofrekans (RF) pulsarı ve sinyal kaynağı olarak insan vücudunda özellikle su ve yağ dokusunda bolca bulunan ve en yüksek MR sensitivitesine sahip tek protonlu hidrojen atomu kullanılır. Kuvvetli bir magnetik alan oluşturan magnet içerisinde incelenecek dokudaki hidrojen atomları uygun frekanstaki RF pulsarı ile uyarılırlar. Enerji absorbe eden protonlar belli bir süre

sonra absorbe ettikleri enerjiyi ortama vererek eski konumlarına geri dönerler. Ortama geri verilen bu enerji sistemdeki alıcı sargıda sinyale neden olur. İncelenen doku volümünden kaynaklanan sinyal bilgisayar yardımı ile ekrana iki boyutlu alanda intensite (parlaklık) olarak yansır. Yüksek yumuşak doku rezolüsyonu, multiplanar görüntüleme tekniği yani hastanın pozisyonunun değiştirilmeden kesit planının değiştirilebilmesi, X ışını kullanılmaması ve vasküler yapılardaki akım dinamikleri hakkında bilgi vermesi MR'nin en büyük avantajlarıdır. Manyetik Rezonans 'nin yüksek doku rezolüsyonu yanında bu kadar kısa süre içerisinde bu derece yaygınlaşmasının nedeni, iyonize radyasyon kullanılmaması ve belirgin biyolojik zararının saptanmamış olmasıdır. Güçlü manyetik alanın neden olduğu belirgin bir biyolojik etki şu ana kadar bulunamamıştır. Bununla birlikte düşük Tesla değerli sistemlerde belirgin olmasa da sistemin Tesla değeri arttıkça belirginleşen, makro moleküllerin oryantasyonunda, kimyasal ilişkilerde ve membran permabilitelerinde bozulmalar veya sinir iletimlerinde azalmalar olabilir. Fakat bu biyolojik etkiler 2 Tesla'nın altındaki sistemlerde görülmez. Bu nedenle, klinikte kullanılacak maksimum Tesla sınırlaması mevcuttur (155). Kardiyak pace-maker, koklear implant, serebral anevrizma klipsi, vena kava filtresi ve orbital metalik yabancı cisim bulunan hastalar, MRG incelemesi için kesin kontrendikasyon oluştururlar. Orta kulak protezleri ve cerrahi implante (ortopedik) protezleri bulunan hastalar göreceli kontrendikasyon oluştururlar.

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

2.3.6.6.5.1- Manyetik Rezonans' da Uterusun Zonal Anatomisi :

Doğurganlık çağında uterus normal olarak 6-9 cm uzunluğundadır (korpus: 4-6 cm, serviks: 2.5-3.2 cm). Manyetik Rezonans'da T1 ağırlıklı görüntüler BT görüntülerine benzer şekilde uterusun iç yapısı hakkında bilgi vermeyip, uterusun tüm tabakaları homojen ara sinyal intensitesinde izlenir. Serviks T2 ağırlıklı incelemede, dışta yüksek konsantrasyonda elastik fibröz doku nedeniyle düşük sinyal yoğunluğu gösterir, içteki ince bir alan ise epitel ve mukus nedeniyle yüksek sinyal yoğunluğu gösterir (156).

Uterusun zonal anatomisi en iyi T2 ağırlıklı görüntülerde değerlendirilir. T2 ağırlıklı incelemede uterus korpusunda dört ayrı zona ait sinyal intensitesi

izlenmektedir. Bunlar içten dışa sırasıyla endometrium ve endometrial kavitedeki sekresyonun oluşturduğu endometrial bant, geçiş zonu , myometrium ve serozadır. Endometrial bant, T2 ağırlıklı incelemede hiperintens görülür. Premenopozal kadınlarda kalınlığı mensesüel siklusun fazına göre 4-13 mm arasında değişir. Postmenopozal kadınlarda ise MR ile yapılan birkaç çalışmada endometriumun maksimal kalınlığı hormon tedavisi görmeyen vakalarda 3 mm, hormon replasman tedavisi alan vakalarda ise 4-6 mm olarak gösterilmiştir (156,157). Endometriumun dışında ince bir bant şeklinde geçiş zonu bulunur. Brown ve arkadaşları çalışmalarında bağlantı bölgesinin histolojik olarak miyometriumun 1/3 iç tabakaya uygunluk gösterdiğini ve miyometriumun dış tabakasına göre daha yoğun düz kas liflerinden oluştuğunu belirtmişlerdir (158). Bağlantı bölgesinin miyometriumun dış tabakasına göre daha az su içerdiği (%79' a karşı % 81), nükleer alanının miyometrium dış tabakasına göre üç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak geçiş zonu daha yoğun düz kas liflerinden oluşması ve daha az su içermesi nedeni ile T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens izlenir. geçiş zonu' nun kalınlığı 2 mm'den 8 mm'e kadar değişebilen farklılık göstermekte olup ortalama 5mm'dir (158). Postmenopozal kadınlarda ise geçiş zonu her zaman net olarak izlenmez (157). Daha gevşek düz kas liflerinden oluşan miyometriumun dış tabakası ise ara sinyal intensitesinde görülür. Sekretuar fazda sıvı komponentinin ve vaskülaritenin artması nedeni ile miyometrium dış bölümünün kalınlığı ve sinyal intensitesi artar. Postmenopozal kadınlarda ise miyometrium sinyal intensitesi azalır (157). En dıştaki serozal tabaka T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens ince bir çizgi şeklinde görülür.

2.3.6.6.5.2-Endometrium Kanseriinde Manyetik Rezonans Görüntüleme:

Endometrium kanserinin MR ile değerlendirilmesi, tümörün miyometrium ve serviks ile ilişkisini, uterus ile mesane ve rektum ile vajina arasındaki sınırların görülmesini sağlar. Ayrıca lenf nodları saptanabilir. Küçük endometrial tümörün MR' deki sinyal yoğunluğu normal endometriuma benzer ve tümörün görüntülenmesindeki doğruluk kısıtlanır. Küçük tümörlü hastalarda en yaygın MR bulgusu, tümöre bağlı olarak endometrial kavitede genişleme ve sıvı birikimidir. Fokal bir kitlenin T2 ağırlıklı görüntüsü, submukozal dejenere leiomyom, adenomatöz hiperplazi ve kavite içindeki pıhtıların verdiği görüntülere benzer. Gadolinyum - DTPA verilmesiyle tümör ile normal endometrium arasındaki kontrast belirginleşir ve küçük tümörleri ayırt etmek

mümkün olur. Gadolinyum - DTPA verilmesiyle tümörün büyüklüğü hakkında bilgi edinilmekle beraber, tümörün nekrozdan ve uterusun genişlemesine sebep olan retansiyone sıvıdan da ayırımı mümkün olur (156).

Uterin anatomiyi en iyi T2 ağırlıklı sagittal görüntüler gösterir, bundan dolayı intrauterin invazyon en iyi şekilde belirlenir. T2 ağırlıklı transvers görüntüler ise adneksial veya intrapelvik yayılımı göstermesi yanında, servikal invazyonu saptamada da yararlıdır (159).

Manyetik Rezonans 'da miyometrial invazyonun en güvenilir bulgusu, geçiş zonunda gözlenen kesintidir. Geçiş zonu postmenopozal kadınlarda her zaman görülemeyebilir. Böyle hastalarda, miyometriumda görülen fokal bir incelleme veya tümör - myometrium aralığının düzensizliği miyometrial invazyonun bir belirtisidir. Dinamik kontrastlı MR miyometrial invazyonu saptamada %85-95, servikal invazyon saptamada %82-91 doğruluğa sahiptir. Lenfadenopatiler ise en iyi T1 ağırlıklı transvers görüntüler ile saptanır.

2.3.6.6.6. PET ve PET/BT

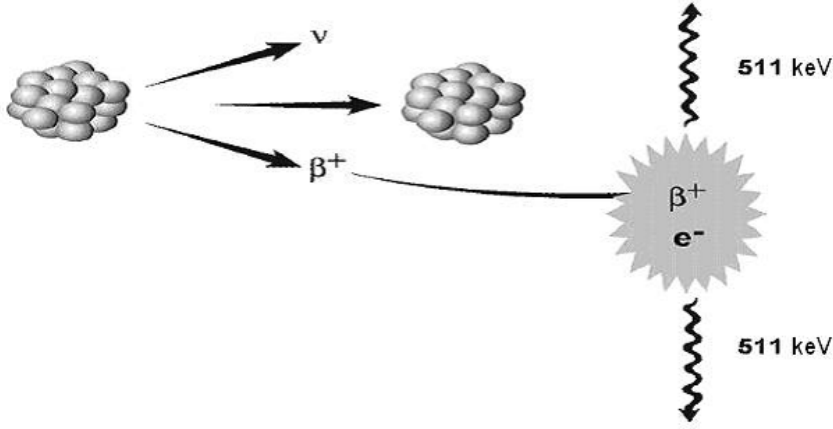
2.3.6.6.6. 1.PET ve PET/BT Görüntülemenin Temelleri

2.3.6.6.6. 1.1.Pozitron Emisyon Tomografisinin Kısa Tarihçesi

Pozitron salıcısı radyonüklidlere olan ilgi 1940 yılında Kamen ve Ruben'in karbon-14 (^{14}C)'ü keşfi ile başlamıştır. Pozitron emisyon tomografisi (PET) Dr. Michael Phelps, Dr. Michel Ter-Pogossian'nun ve medikal fizik ve nükleer tıpta çalışan diğerlerinin öncü çalışmalarıyla 1970'li yıllardan itibaren ortaya çıkmıştır(160). 1970'li yılların başında Hounsfield ve Ambrose'nin x-ışınli bilgisayarlı tomografyi keşfi ile tıbbi görüntüleme alanında yeni bir dönem başlamış aynı yıllarda bazı önemli tıp merkezlerinin (Massachusetts General Hospital, Sloan Kettering Institute, California University ve Ohio State University gibi) siklotron kullanarak pozitron salıcısı radyonüklidlerin üretimine başlaması ve üretilen radyonüklidlerin biyomedikal araştırmalarda kullanılması pozitron görüntülemeye de bir ivme kazandırmıştır(161). 1998'de ilk PET/BT hibrit sistemi yapılmış ve 2001'de bu sistemler ticari olarak da üretilmeye başlanmıştır. Pozitron Emisyon Tomografisi enstrümantasyondaki gelişmelerle, başlangıçta bir araştırma yöntemiymişken günümüzde giderek artan ve gelişen kanser, kardiyak ve nörolojik görüntüleme alanlarındaki kullanımıyla klinik uygulamalarda büyük bir etki yaratmıştır.

2.3.6.6.6. 1.2.Pozitron Emisyon Tomografisinin Fiziksel Temelleri

Pozitron Emisyon Tomografisi' nin temelleri pozitron yayıcıları olarak bilinen belli radyoaktif izotopların fiziksel özelliklerine dayanır. İsimlerinden de anlaşılacağı gibi bu radyonüklidler radyoaktif bozunuma uğradıklarında gama fotonlarından ziyade pozitronları yayarlar. Pozitron bozunumu pozitif yüklü bir partikül olan (β^+ olarak gösterilen) bir tür beta bozunumu olup, daha stabil hale gelebilmek için protondan zengin nükleuslarda gerçekleşir. Daha da basitleştirmek için β^+ partiküllerini pozitif yüklü elektronlar olarak da düşünebiliriz. Bu bakış açısıyla β^+ partiküllerinin madde ile etkileşimlerinin anlaşılması da kolaylaşmaktadır. (Negatron olarak da adlandırılan negatif yüklü beta partikülleri (β^- partikülleri) de elektronlara benzerler. Fakat farklı olarak nükleusların etrafındaki elektron bulutlarından değil nükleus orijinlidirler. β^- partikülünün PET' te herhangi bir rolü yoktur.) PET tarayıcıları pozitronları görüntülememektedir. Gama yayan radyonüklidlerle yapılan konvansiyonel nükleer tıp görüntülemelerinden farklı olarak PET' te fotonlar bozunuma uğrayan nükleuslardan direkt olarak yayılmazlar. Pozitif yüklü partiküller olan pozitronlar, negatif yüklü bir elektronla karşılaşmadan ancak birkaç milimetre kadar çok kısa bir mesafede yol alabilirler. Bir elektronla pozitron çarpıştıklarında kütlelerin enerjiye dönüşümü olayı gerçekleşir. Çarpışan partiküllerin kütleleri yok olurken, 511 keV (kilo elektron volt) enerjili iki tane annihilasyon fotonu birbiriyle 180 derece açı yaparak zıt doğrultuda salınır. Bu olaya annihilasyon (yok olma), oluşan fotonlara da annihilasyon fotonları denir (162) (şekil 4-163) Annihilasyon fotonlarının birbiri ile 180 derece zıt doğrultuda yayıldığı sanal hat eş cevap eğrisi (*LOR "Line of Response"*) olarak adlandırılır. Yüksek enerjili annihilasyon fotonları konvansiyonel gama kameralarla detekte edilemezler ve bunun için tam halka şeklindeki özel dedektörler kullanılır. Aynı anda zıt doğrultularda yayılan iki annihilasyon fotonunun eş zamanlı olarak detekte edilmesine koincidans deteksiyon denir. PET dedektör halkasına aynı zamanda ve birbirine zıt doğrultularda gelmeyen foton çiftleri PET tarayıcı tarafından göz ardı edilir. Bu olaya diskriminasyon denir ve gerçek koincidans olayının lokalizasyonunu sağlar. Bu şekilde PET tarayıcıya belli bir zaman aralığında ulaşan fotonlar gerçek (true) foton bu süreden önce veya sonra ulaşan fotonlarsa gerçek olmayan (random) foton olarak algılanır.(162,164).



Şekil 4: Pozitron etkileşimleri (163)

2.3.6.6.6. 1.3.Dedektör ve Kristal Yapıları:

Pozitron Emisyon Tomografisi kameralarının gantri ünitesinde diğer Nükleer Tıp görüntüleme cihazlarında olduğu gibi, hastadan gelen gama ışınları dedeksiyon kristalleri ile etkileşerek elektronik sinyallere dönüştürülür. Pozitron Emisyon Tomografisi detektörleri, pozitron yok olması sonucu ortaya çıkan yüksek enerjili (511 keV) gama ışınlarıyla etkileşimlere uygun olan Bizmut Germanyum Oksit (BGO), Gadolinyum Silikat Oksit (GSO), Lutesyum Silikat Oksit (LSO), Lutesyum Yitrium Silikat Oksit (LYSO), Yitrium Okzosilikat (YSO) ve Baryum Florid (BaF_2) gibi yüksek yoğunluklu kristaller içerir (165). Pozitron Emisyon Tomografisi dedektörlerinde sintilasyon teknolojisi kullanılmakta olup vücut içerisinden gelen gama fotonları radyasyon algılayıcı kristaller ile etkileşerek sintilasyon (ışılta) meydana gelmiş olur. Bu sintilasyonlar da kristalin arkasında yer alan, pozisyon belirleme özelliğine sahip foton çoğaltıcı tüpler vasıtasıyla çoğaltılarak ve aynı anda da elektrik sinyallerine dönüştürülerek sistem bilgisayarına kaydedilir. Kaydedilen bu ham verilerden rekonstrüksiyon işlemleri sonucu tomografik PET görüntüleri elde edilir (166,167,168). Pozitron Emisyon Tomografisi tarayıcısının karakterini ve performansını etkileyen faktörler algılayıcı kristalin kimyasal yapısı ile dedektörlerin dizaynıdır. Pozitron Emisyon Tomografisi sistemlerinde kullanılan kristallerin fiziksel özellikleri Tablo IV 'de özetlenmiştir (169).

Tablo IV: Farklı kristal materyallerinin özellikleri

Özellik	NaI(Tl)	BGO	LSO- LYSO	YSO	GSO	BaF ²
Yoğunluk (gr/cm ³)	3,67	7,13	7,4	4,53	6,71	4,89
Etkin Z	50,6	74,2	65,5	34,2	58,6	52,2
Azalım uzunluğu (cm)	2,88	1,05	1,16	2,58	1,43	2,2
Azalım sabiti (nSn)	230	300	40	70	60	0,8
Işık verimi (Foton/keV)	38	6	29	46	10	2
Işık verimi (%)	100	15	75	118	25	5
Dalga boyu (nm)	410	480	420	420	440	220
$\Delta E/E$ (%)	5,8	3,1	9,1	7,5	4,6	4,3

2.3.6.6. 1.4. Atenuasyon, Absorpsiyon ve Saçılma Etkisi

PET tarayıcıları objeleri analiz ederek onların gerçeğe yakın temsili görüntülerini oluştururlar. Fakat görüntü kalitesini etkileyen birkaç faktör vardır. Absorpsiyon ve saçılma bu faktörlerdendir. Nükleer Tıp'ta atenuasyon bir foton sinyalinin yoğunluğunun madde içerisinden geçerken absorpsiyonla veya saçılma etkisiyle azalmasını ifade eder. Atenuasyon etkisi fotonun çeşitli dokulardan geçerken katettiği mesafe ve içerisinden geçtiği dokunun yoğunluğu ile doğrudan orantılıdır. Yani doku ne kadar yoğun ve kalınsa foton o kadar zayıflayacaktır. Eğer fotonun içinden geçtiği doku fotonu tamamen durduruyorsa buna absorpsiyon denir. Saçılma ise fotonun yolu üzerindeki doku ile olan ilişkisine bağlı olarak yönünde meydana gelen değişikliği ifade eder ve bu iki neden görüntü rekonstrüksiyonundaki hatalara bağlı olarak PET taramasının doğruluğunu olumsuz etkiler. Pozitron Emisyon Tomografisi görüntülemeye kullanılan gama fotonlarının enerjilerinin yüksek olması absorpsiyonun ve saçılmanın belli bir oranda sınırlı kalmasını sağlasa da yüksek çözünürlüklü

görüntüler elde etmek için bir düzeltmenin yapılması gerekir. Bu işleme atenüasyon düzeltmesi (korreksiyonu) adı verilir. Bu düzeltmeyi yapmak için fotonların yolu üzerindeki farklı dokulara ait düzeltme katsayılarının belirlenmesine ihtiyaç vardır. Bu bilgiler PET tarama öncesi 511 keV enerjili bir nokta kaynak (Germanyum-68 gibi) veya x-ışınli bilgisayarlı tomografi görüntüleri alınarak (transmisyon görüntüleme) sağlanır ve her bir görüntüye bilgisayar tarafından otomatik olarak uygulanır.(170,171) Pozitron Emisyon Tomografisi –Bilgisayarlı Tomografi cihazlarındaki BT komponenti iki amaç için kullanılır. İlki PET görüntülerinin atenüasyon düzeltmesinde kullanılmak üzere transmisyon haritasını çıkarmak ve ikincisi lezyonların kesin lokalizasyonunun tespiti için ayrıntılı bir anatomik görüntüleme yapmaktır. Atenüasyon düzeltmesi için BT' nin kullanılması sadece tanısal fayda sağlamaz ayrıca toplam görüntüleme zamanını kısaltıp hasta toleransını arttırarak daha doğru veri elde etmemizi sağlar.

2.3.6.6.1.5.Pozitron Emisyon Tomografisi' nde Kullanılan Radyoizotoplar ve Radyofarmasötikler

Pozitron Emisyon Tomografisi görüntülemeye kullanılan radyonüklidlerin nötron sayıları radyoaktif olmayan stabil izotoplarına göre daha azdır. Bu radyonüklidlerin nötron sayılarındaki rölatif azlık birbirine yakın protonların birbirini itmesini ve nükleusun daha kararsız bir hale gelmesini sağlar. Bu kararsızlık protondan zengin nükleuslardaki pozitron bozunumunun temelini oluşturur ve çekirdekten pozitif yüklü bir partikülün salınımına ve bir protonun bir nötrona dönüşümüne neden olur.

Pozitron yayıcılarının diğeri bir karakteristiği de kısa yarı ömürlü ($T_{1/2}$) oluşlarıdır. Pozitron Emisyon Tomografisi görüntülemeye kullanılan radyonüklidlerin fizik yarı ömürleri 1,3 ile 110 dakika arasında değişmektedir. Fizik yarı ömür ($T_{1/2}$) bir radyonüklidin başlangıç aktivitesinin yarıya düşmesi için gereken süre olup her bir radyonüklid için karakteristiktir. Siklotron adı verilen sirküler partikül hızlandırıcılarında üretilen bu radyoizotopların kısa yarı ömürleri bunların tedarikinde ve PET kullanımındaki sınırlamaları da beraberinde getirmektedir. PET görüntülemeye kullanılan radyofarmasötik ve radyonüklidlerin en önemli özelliği vücudun temel altyapı taşları olan Karbon (C), Oksijen (O), Flor (F) ve Azot (N) gibi elementleri içermeleri ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranmalarıdır. Pozitron Emisyon Tomografisi çalışmalarında % 90 oranında Flor-18 (^{18}F) işaretli bileşikler

kullanılmaktadır. Flor-18' in yarı ömrünün yaklaşık 2 saat (109,7 dakika) civarında olması görüntüleme ajanının üretim yapan merkezlerden satın alınıp kullanılmasına da olanak vermektedir. Pozitron Emisyon Tomografisi görüntülemede en sık kullanılan radyonüklidlerin fizik yarı ömürleri ve elde edilmiş yöntemleri Tablo V' de özetlenmiştir. (172)

Tablo V: En sık kullanılan pozitron yayan radyonüklidler

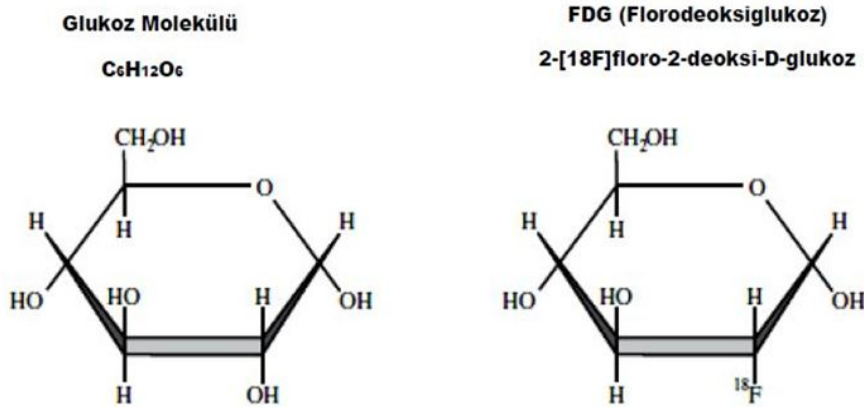
Radyonüklid	Fiziksel Yarı-ömür (dk)	Üretim Yöntemi
Oksijen-15	2.07	Siklotron
Azot-13	9.96	Siklotron
Karbon-11	20.4	Siklotron
Galyum-68	68.3	Jeneratör
Flor-18	109.7	Siklotron
Rubidyum-82	1.25	Jeneratör

Malign hücrelerin normal hücrelerden farklılaşmaları sırasında metabolizmalarında önemli farklılıklar meydana gelir. DNA sentezi, aminoasit kullanımı ve glikolizisteki artış bunlar arasında sayılabilir. Bu değişiklikler onkolojide FDG-PET kullanımının biyokimyasal temelini oluşturur. Radyoaktif olarak işaretlenmiş amino asitler, şekerler ve hatta DNA ve RNA yı oluşturan nitrojenli ajanlar da PET görüntülemelerinde kullanılan radyofarmasötikleri oluşturmaktadırlar (Tablo VI).(173)

Tablo VI: Onkolojik PET görüntülemeye kullanılan taşıyıcı moleküller

Ajan	Hedef	Radyotrasör
Deoksiglikoz	Glikoz metabolizması	F-18, C-11
Timidin	DNA sentezi	F-18, C-11
Asetat	Lipit sentezi	F-18, C-11
Kolin	Lipit sentezi, membran sentezi	C-11
Tirozin	Protein sentezi	F-18, C-11
Metionin	Protein sentezi	C-11

Günümüzde en yaygın olarak kullanılan PET radyofarmasötüğü Florodeoksiglikoz (FDG:F-18 2-floro-deoksi-D-glikoz)“dur. FDG yapısal ve biyokimyasal davranış olarak glikoza çok benzer (şekil-5).(164).

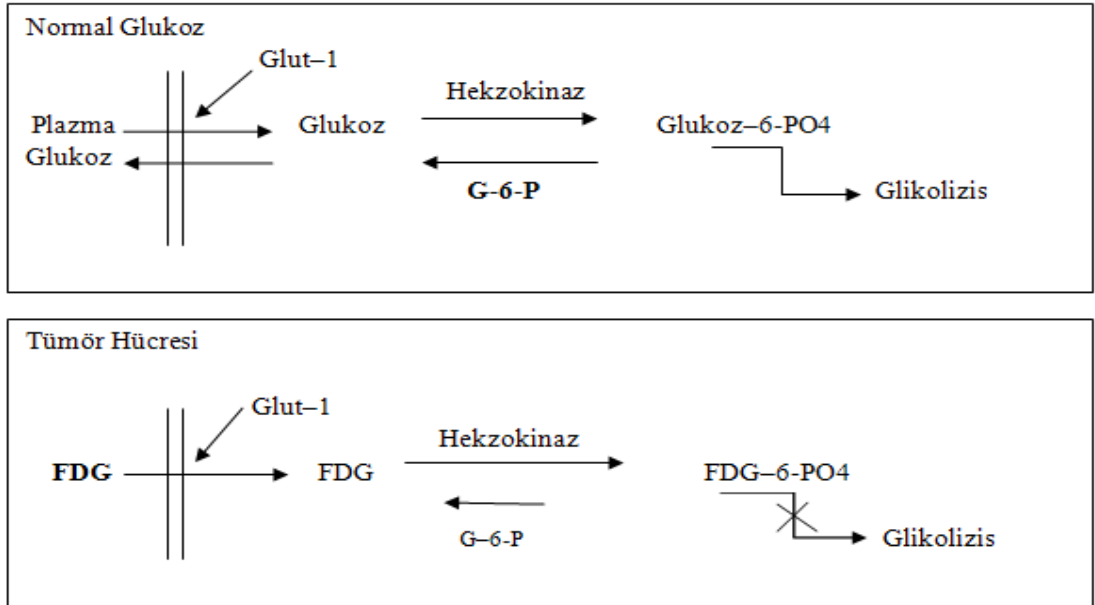


Şekil 5-Glikoz ve Floro-deoksiglikozun Yapısı

Glikoz vücut hücrelerinde birtakım kimyasal reaksiyonlara girerek sonuçta su, karbondioksit ve en önemlisi enerji oluşur. Monosakkaritlerden enerji eldesi glikozun laktik aside dönüşümü sırasındaki glikolizis yoluyla gerçekleşir. Anaerobik şartlarda pek çok dokunun, enerji eldesinde kullandığı temel metabolik yol glikolizistir. Malign

hücrelerdeki artmış glikolitik hıza sebep olarak pek çok faktör ileri sürülmüştür(174,175). Tümör dokusunda dominant olan beş adet glikoz taşıyıcı protein (Glut 1-5) tanımlanmıştır. Malign hücrelerin belirgin biyokimyasal karakteristik özellikleri arasında hücre yüzeyindeki glikoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle Glut-1 ve Glut-3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (heksokinaz ve fosfofruktokinaz) artışı; buna karşın glikoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak gelişen düşük defosforilasyon hızı sayılabilir. Tümör hücrelerindeki bu artmış glikolitik hız ve azalmış defosforilasyon hızı, FDG kullanılarak yapılan PET görüntülemenin temelini oluşturur (176).

Florodeoksiglukoz vasküler beslenmenin yeterli olduğu dokularda glikoz ile aynı kolaylaştırılmış transport mekanizmasını kullanarak hücre içine girer. Hücre içine giren FDG heksokinaz enzimi ile FDG-6-P' a fosforile edilmesine karşın daha ileri metabolik yollara girmeyerek hücre içerisinde birikir. Normal hücreler ile karşılaştırıldığında tümör hücrelerindeki azalmış glikoz-6-fosfataz enzim düzeyleri, buna karşın artmış hücre proliferasyonu ve hücresel enerji ihtiyacı FDG-6-P' ın hücre içinde daha uzun süre lokalize olmasını sağlar (177).(şekil 6).(173)



*G-6-P: Glukoz-6-Fosfataz

Şekil 6: Glikoz ve F-18 FDG' nin intrasellüler kinetikleri

2.3.6.6.1.6.Hasta Hazırlığı ve Radyasyon Güvenliği

Hastaları FDG-PET taramaya hazırlarken gözönünde bulundurulması gereken birkaç önemli nokta vardır. Florodeoksiglikoz bir glikoz analogu olduğundan hasta çekimden en az 4-6 saat öncesinde yüksek kalorili yiyecekler almamalıdır. Sabah randevulu hastalardan gecedan itibaren aç kalmaları, öğlen randevulu hastalardan sabah sadece hafif bir kahvaltı yapmaları istenmektedir. Florodeoksiglikoz enjeksiyonu öncesi rutin olarak serum glikoz değeri ölçülür ve açlık düzeylerinin 70-110 mg/dl olması idealidir. Serum glikoz düzeylerinin 200 mg/dl den yüksek olması FDG dağılımında önemli değişikliklere neden olabilir(178). Hiperglisemi FDG' nin hücre içine alımında kompetatif inhibisyona neden olacağı için bu tür hastalarda serum glikoz düzeyi kontrol altına alınana dek tarama yapılmamaktadır. Hiperglisemi iskelet kaslarında FDG tutulumunu artırdığı için de bir problemdir. Açlık düşük insülin seviyelerini sağlar. Diyabetik hastalarda FDG enjeksiyonunun 4 saati içerisinde subkutan regüler insülin uygulanması tercih edilmemektedir. Florodeoksiglikoz uygulaması sonrası hastalar çekim öncesi en az 40-45 dakika kadar bekletilirler(179). Bu periyod "tutulum fazı" olarak adlandırılır ve FDG' nin yeterli biyodistribüsyonu ve hücre içi transportu için gereken bir süredir. Hastalardan sessiz bir odada mümkün olduğunca hareket etmeden ve konuşmadan dinlenmeleri istenir. Bu şekilde taramanın değerlendirilmesini zorlaştıran FDG' nin iskelet kası tutulumu en aza indirilmiş olur. Ne diyabetik hastalarda FDG yüklenmesine bağlı ne de başka bir hastada FDG' ye bağlı allerjik bir reaksiyon rapor edilmemiştir. Diyabetik hastalarla ilgili önemli bir nokta hastaların 4-6 saat öncesinden insülin uygulamasından kaçınmaları gerektiğidir(164).

Hastalara en az 10 mCi ve en fazla 20 mCi olacak şekilde 140 µCi/kg' dan FDG uygulanır. 15 mCi veya 20 mCi sabit doz da kullanılabilir(164). Pozitron-elektron annihilasyonunu takiben oluşan fotonlar çok yüksek enerjili olsa da FDG-PET' in radyasyon dozu iki sebepten dolayı tahmin edilenden daha düşüktür. İlki F-18' in fiziksel yarı ömrü 110 dakika kadar kısa bir süredir. İkincisi, FDG' nin biyolojik yarı ömrü de rölatif olarak kısadır ve böbrekle idrar yoluyla hızla atılır. Normal çalışan bir böbrekle, uygulanan dozun yaklaşık % 50'si 2 saat içinde idrarla atılır. Bu iki faktörün birleşimiyle rölatif düşük bir efektif yarı ömür ($t_{1/2}$) sağlanmış olur. Bilgisayarlı Tomografi komponenti nedeniyle PET/BT' deki radyasyon dozu sadece PET ile olandan daha fazladır. Her bir konvansiyonel torakal, abdominal veya pelvik BT için

tipik efektif doz 1 rad kadar olabilir(180). Malignensili hastalarda FDG-PET' in hastanın tedavi planına çok önemli etkisi olup bu nedenle tarama ile alınan rölatif radyasyon riski gözardı edilmektedir.

Florodeoksiglikoz plesantadan geçer ve fetal beyinde dağılır ve fetal böbrekten ekskrete olur. Ayrıca annenin böbreklerinden mesaneye ekskrete olan FDG de yakınındaki fetüsün radyasyon dozunu arttıracaktır. Florodeoksiglikoz –Pozitron Emisyon Tomografisi tarama eğer gerekiyorsa postpartum dönemde de kullanılabilir. Bu durumda FDG uylulanmasından sonraki 12 saate kadar emzirilmemesi önerilmektedir(181).

Bazı merkezlerde hastalara kas gevşeticilerin, barsak temizliğinin yapılması ve foley kateter takılması önerilmektedir. Kas gevşeticiler ve anksiyolitikler (örneğin diazepam) iskelet kası tululumunun neden olduğu karışıklıkları azaltması için düşünülebilmektedir. Barsak temizliği sık görülen fizyolojik barsak aktivitesini azaltmak için yapılmaktadır. Foley kateterizasyon, diüretikler (örneğin furosemid) ve intravenöz sıvı gibi farklı protokoller genitoüriner aktivitenin neden olabileceği karışıklıkları ve komşu alanlarda gizli kalabilecek lezyonları azaltmak için kullanılmaktadır. Fakat bu gibi girişimler hastaların konforunu da bozacağı için uygulamanın mümkün olduğunca basite indirgenmesi ve ancak gereken durumlarda bu gibi protokollerin uygulanması tavsiye edilmektedir(179).

2.3.6.6.1.7.Fizyolojik Florodeoksiglikoz Biyodağılım Alanları

Dolaşımdan glikoz taşıyıcı proteinler aracılığı ile hücre içerisine transport edilen FDG vücutta glikoz ile oldukça benzer biyodağılım gösterir. Normalde glikozu absorbe eden böbrekler FDG' yi glikoz gibi algılamazlar. Bunun sonucunda FDG proksimal tübüllerde bir miktar reabsorbsiyona uğramasına karşın büyük oranda filtrasyon ile vücuttan atılır. Diğer organların da büyük bir çoğunluğu hücre içerisine girene kadar FDG' yi glikozdan ayırt edemez. Enjekte edilen FDG' nin % 16'sı ilk 1 saat içerisinde, % 50'si ise 135 dakika içerisinde üriner ekskresyon ile atılır (182,183).

Serebral korteks glikoz kullanımını nedeniyle genellikle çok yoğun FDG tutulumuna sahiptir. Miyokardial FDG aktivitesi kişinin açlık durumuna ve kan glikoz düzeyine göre oldukça belirgin değişiklik göstermekte olup, toklukta belirgin, açlık durumunda ise genellikle hafif düzeyde FDG tutulumu izlenir. Açlık durumunda

miyokarda düşük düzeyde FDG tutulumu izlenmesinin nedeni enerji üretimi için öncelikle serbest yağ asitlerinin tercih edilmesidir.

Waldeyer halkasındaki lenfatik doku ile tonsiller, dil kökü ve tükürük bezlerinden düşükten orta düzeye kadar FDG tutulumu izlenebilir. Ayrıca ağız tabanı ön kesiminde ve FDG enjeksiyonu sonrası sakız çiğneyenlerde masseter kas grubunda, konuşanlarda larinkste de FDG tutulumu gözlenebilir.

Karaciğerde ve dalakta hafif düzeyde artmış FDG izlenirken, granülosit stimülasyon faktörleri kullanılarak yapılan tedaviye bağlı olarak dalakta FDG tutulumu diffüz olarak artabilir.

Kemik iliğinde genellikle hafif düzeyde homojen aktivite tutulumu izlenir. Kemoterapi sonrası ilk bir ay içerisinde ve granülosit stimülasyon faktörleri ile yapılan tedaviye bağlı olarak artmış kemik iliği aktivitesi gözlenir.

Benign kemik lezyonları, paget hastalığı, osteodejeneratif eklem-disk hastalıkları ve iyileşmekte olan akut kırıklarda artmış FDG tutulumu gözlenebilir. İskelet sisteminin radyoterapi yapılan bölgelerinde erken dönemde enflamasyona bağlı olarak artmış, daha sonra ise radyasyon nekrozu nedeni ile azalmış FDG tutulumu izlenebilmektedir.

Normalde düşük düzeyde çizgili kas tutulumu izlenirken, yoğun egzersiz yapılması durumunda artmış çizgili kas tutulumu izlenir. Düz kaslardaki peristaltizime bağlı olarak gastrointestinal sistemde özellikle kolonda fokal, segmental veya diffüz tarzda değişik düzey ve paternlerde FDG tutulumu izlenebilir. Düz kas aktivitesine bağlı olarak midede, yutulan tükürükteki FDG' ye bağlı olarak ise özefagusta hafif düzeyde tutulum izlenebilir.

Çocuklarda timus dokusunda "V" şeklinde izlenen fizyolojik FDG tutulumu, adelösan dönemde bezin involüsyonu ile birlikte gerilemektedir. Kemoterapi sonrası gelişen timus hiperplazisi nedeniyle olguların %16'sında izlenen artmış timus tutulumu ise tedavi sonrası altıncı aya kadar devam edebilmektedir.

Ciddi aterosklerotik hastalık ve anevrizmalarda ayrıca daha yoğun olarak tromboflebitte, vasküler sistemde FDG tutulumu izlenebilir. Vasküler greftlerde, ayrıca kateter portundan yapılan enjeksiyonlarda kateter boyunca FDG tutulumu izlenmesi normal bir bulgu olarak kabul edilmelidir.

Erkek gonadal organlarında ve menstrüasyon sırasında uterusunda değişik düzeyde aktivite tutumu saptanabilir. Premenapozal olgularda, hormon replasman tedavisi alanlar ve emziren bayanlarda meme dokusunda değişik düzeyde FDG tutulumu gözlemlenmektedir.

2.3.6.6.1.8.Görüntüleme ve Değerlendirme

PET görüntüleme 2D (iki boyutlu) ve 3D (üç boyutlu) şekilde yapılabilir. 2D PET’ te dedektör sırası boyunca paralel kuşun septalar bulunur. Böylece fotonların sadece aynı ya da birbirine yakın dedektörler tarafından tespiti sağlanır. Tersine, 3D PET’ te ise septalar kullanılmaz ve fotonlar tüm dedektörler tarafından tespit edilebilir. 2D görüntüleme sayım hızını, saçılımı ve random koinsidansı azaltır ve hızlı rekonstrüksiyona imkan verir. 3D görüntüleme sistem sensitivitesini artırır. Fakat saçılım ve random koinsidansı da arttığından görüntü rekonstrüksiyon algoritmaları daha uzun zaman alır. Bizmut Germanyum Oksit, LSO ve GSO dedektör kristalleri 2D ve 3D görüntülemeye uygunluk açısından farklı karakteristiklere sahiptir. Örneğin LSO ve GSO rölatif kısa bozunma zamanlarına sahip olup saçılma ve random koinsidansları daha az kabul ederler. Böylece 3D görüntüleme yüksek sayım hızlarına daha uygundur. Bizmut Germanyum Oksit sayım hızları daha düşük olduğu için 2D görüntülemeye daha uygundur(164). Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi’ de yapılan PET görüntüleme pozisyonlama ağırlığı 70 kg’ dan az hastalarda 2 dk/yatak , 70-90 kg’ lık hastalarda 3 dk/yatak ve 90 kg’ dan ağır hastalarda 4 dk/yatak olacak şekilde ayarlanmalıdır. Orta boylu erişkinlerde kafa tabanından uyluk ortasına kadar yapılacak çekimlerde 6 yataklık pozisyonlama yeterli olmaktadır. Bilgisayarlı Tomografi çekim parametreleri taramanın atenüasyon düzeltilmesi, anatomik lokalizasyon veya tanısal değerlendirme yapıp yapılmadığına göre değişir. Düşük mA’ lı (miliAmper) çekimler atenüasyon düzeltilmesi ve anatomik lokalizasyon için yeterli olmaktadır. Tanısal amaçlı BT çekimlerinde ise daha yüksek mA gerekmektedir. Tanısal amaçlı BT’ lerde intravenöz kontrast madde kullanılabilir (164).

2.3.6.6.1.9.Standardize Tutulum Değeri (SUV)

Florodeoksiglikoz–Pozitron Emisyon Tomografisi taramanın kalitatif değerlendirmesi sıklıkla yeterli olsa da, şüphelenilen alanlardaki Florodeoksiglikoz akümülyasyon derecesinin belirlenmesi için bazı semi-kantitatif ölçümler yapılmaktadır. SUV birimi olmayan bir orandır. Lezyondaki FDG konsantrasyonunun tüm vücuda

dağılmış radyofarmasötik konsantrasyonuna oranıdır. Matematiksel olarak şu şekilde ifade edilmektedir.

$$\text{SUV (standart uptake değeri)} = \frac{\text{Doku içerisindeki aktivite (FDG) konsantrasyonu}}{\text{Hastaya enjekte edilen aktivite (FDG) /vücut ağırlığı}}$$

Standardize Tutulum Değeri, FDG tutulumunun basitleştirilmiş bir ölçüsüdür. Değerlendirilen lezyondaki metabolizmanın göreceli bir göstergesidir. Standardize Tutulum Değeri ölçüsü metabolik aktivite ile doğrudan orantılıdır. Standardize Tutulum Değeri lezyondaki maksimum değer (SUVmax), bir lezyon etrafına çizilen ilgi alanındaki (ROI) değerlerin ortalaması (SUVmean) şeklinde ifade edilebilir. SUVmax daha kullanışlıdır;çünkü daha tekrarlanabilir, lezyon boyutundan ve ROI' den daha az etkilenir.

Standardize Tutulum Değeri birçok faktörden etkilenir ve her zaman doğruyu yansıtmayabilir. Bu yüzden dikkatli kullanılmalıdır. Standardize Tutulum Değeri' ini etkileyen faktörler; radyofarmasötiğin ekstrevasyonu (tüm vücut distribüsyonunu değiştirir), obezite (bu nedenle vücut ağırlığı yerine yağsız vücut ağırlığını kullananlar da vardır), FDG enjeksiyonundan taramaya kadar geçen zaman aralığı, SUV hesaplamasında kullanılan ROI'nin boyutu ve serum glikoz seviyesidir(184).

2.3.6.6.6.1.10.Florodeoksiglikoz-Pozitron Emisyon Tomografisi' nin Sınırlamaları ve Artefaktlar

Hiçbir görüntüleme modalitesi % 100 doğruluğa sahip değildir. Pozitron Emisyon Tomografisi görüntülemenin de birtakım sınırlılıkları mevcuttur. Pozitron Emisyon Tomografisi'nin sınırlılıkların biri de inflamatuvar hastalıklarla malignensilerin karışmasıdır. İnflamatuvar süreçler, özellikle de sarkoidoz gibi granüloamatöz enfeksiyonlar ve durumlar malignensilerde görüldüğü kadar yüksek yoğunlukta FDG tutulumu gösterebilirler. Radyoterapiye bağlı değişiklikler de rezidüel hastalığı taklit edecek kadar FDG tutulumu gösterebilmektedir. İnfektif/inflamatuvar FDG akümülyasyonları FDG-PET' teki birçok yanlış pozitifliklerden sorumludurlar.

Florodeoksiglikoz - Pozitron Emisyon Tomografisi' inde yanlış negatif sonuçlar da mevcuttur. Tipik nedenler; küçük boyutlu tümörler, metabolik olarak aktif olmayan düşük dereceli malignensiler (örneğin; bronkioalveolar karsinom, bronşial karsinoid), FDG' nin hücre içinden kaçtığı glikoz -6-fosfataz düzeylerinin yüksek olduğu tümörler (hepatosellüler karsinoma) veya yüksek miktarda müsin içeren tümörlerdir(164).

Pozitron Emisyon Tomografisi' görüntüleme teknolojisinde önemli bir problem de lezyon boyutu ile ilgilidir. Mikroskopik ve küçük makroskopik hastalıklar (7 veya 8 mm' den küçük lezyonlar), PET sistemlerinin uzaysal rezolüsyonundaki sınırlamalar nedeniyle gözden kaçabilmektedir. Gelecekte gelişmiş enstrümantasyon ve imaj işleme teknolojileri daha küçük lezyonları da karakterize etmemize imkan sağlayacaktır.

2.3.6.6.1.11.Pozitron Emisyon Tomografisi Görüntülemenin Klinik Avantajları

Hastalıkların oluşumu sürecinde fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler yapısal değişikliklerden daha önce ortaya çıkar. Bu nedenle PET ile erken tanı, dolayısıyla etkin tedavi ve uzun sağkalım süreleri sağlanır.

-Hastanın uygulanan tedaviye yanıtı erken dönemde değerlendirilerek daha etkin tedavi alternatifleri araştırılır, gereksiz yatak işgali önlenirken hastalar ilaçların komplikasyon ve yan etkilerinden korunur.

-Onkolojik olguların evrelendirilmesinde birden fazla test ile sağlanabilecek veriler tek bir görüntüleme sağlanarak hasta mağduriyeti önlenir, ekonomik kazanç sağlanır, hastanın alacağı iyonizan radyasyon dozu minimuma indirgenir.

-Cerrahi tedaviden yarar görmeyecek hastalar elimine edilerek gereksiz masraf, iş gücü ve zaman kaybı önlenir; hastalar gereksiz cerrahinin getireceği mortalite ve morbiditeden korunur.

-Kantitatif değerlendirmeler yapmak suretiyle (örneğin; serebral kan akımının ml/dk/gr doku, glikoz metabolizmasının mg/dk/gr doku, kan hacminin ml gibi değerlendirilmesi) daha gerçekçi klinik değerlendirmeler yapılır.

- Yaygın hastalıkta en uygun biyopsi yeri tespit edilebilir.

-Tümör rekürrensi ve radyasyon nekrozunun ayırıcı tanısı kolaylıkla yapılarak uygun tedavi yöntemi seçilir (163).

2.3.6.6.6.1.12. Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi Uygulamaları

Pozitron Emisyon Tomografisi görüntüleme günümüzde en çok onkoloji, kardiyoloji ve nöroloji alanlarında kullanılmaktadır(163). F-18 Florodeoksiglikoz PET/BT endikasyonları aşağıdakileri içermektedir; ancak bunlarla sınırlı değildir (185).

- Malign/benign lezyon ayırımı yapmak,
- Metastatik lezyon tespit edildiğinde veya paraneoplastik sendromda primer tümörün yerini belirlemek,
- Bilinen malignitenin evrelemesi,
- Malignite tedavisinin etkilerini izlemek,
- Tedavi uygulamasından sonra fizik muayenede veya diğer görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen lezyonun tümör mü yoksa fibrozis veya nekroz mu olduğunu belirlemek,
- Özellikle tümör belirteç düzeyinin arttığı durumlarda tümör rekürrensini tespit etmek,
- Biyopside en iyi bilgi verecek tümör bölgesini seçmek,
- Radyoterapi planlamasına kılavuzluk yapmak,
- Enfeksiyon ve ateroskleroz değerlendirmesi gibi onkoloji dışı uygulamalar.

2.3.6.6.6.1.13. Endometrium Kanseri ve PET/BT

F-18 Florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi, jinekolojik malignitelerden serviks ve over kanserlerinde sıklıkla kullanılmış olup endometrium kanserlerinde kullanımı ile sınırlı sayıda dataya sahiptir.

Endometrial karsinomda çoğu neoplazm gibi artmış glikolitik aktivite ve F-18 FDG akümüasyonu izlenmektedir. İnsidental olarak PET ile saptanmış olgu örnekleri mevcuttur. Tümör artmış F-18 FDG akümüasyonu gösterse bile primer tanıda sınırlı değere sahiptir (186,187). Ovulasyon, menstruasyon fazı gibi fizyolojik durumlarda, leiomyom gibi benign lezyonlarda tutulum olabilir (188).

Çalışma sayısı az olsa da F-18 PET/BT'nin endometrial kanserlerde preoperatif pelvik ve paraaortik lenf nodu dedeksiyonunda faydalı olduğu bildirilmiştir (186, 26,189). Preoperatif lenf nodu saptamada F-18 FDG PET sensitivitesi % 67, spesifitesi %94, primer tümör dedeksiyonunda sensitivitesi %84 olarak bildirilmiştir. Kitajama ve arkadaşları 50 hastada yapılan çalışmada lenf nodu saptamada PET

sensitivitesini %50, spesifitesini % 91 bulmuşlardır. Mikrometastazlarda false negatif sonuçlar nedeniyle sensitivite düşük bulunmuştur (27).

Tüm vücut görüntüleme avantajı ile endometrial kanserlerde rekürrens saptamada F-18 FDG PET faydalı ve kullanılır bir yöntemdir (189, 190). Saga ve arkadaşları rekürren hastalık saptamada PET 'in, MR-BT anatomik bilgisinden faydalanarak, tümör belirteçleri ve konvasiyonel görüntüleme yöntemlerinden daha iyi sonuçlar verdiğini saptamışlardır. Pozitron Emisyon Tomografisi için sensitivite %100, spesifite % 88.2, doğruluk %93 bildirilirken, konvasiyonel yöntemler için %84.6, %85.7, %85 ve tümör belirteçleri için % 100, %70.6, %83.3 olarak bildirilmiştir (189). Bir başka çalışmada postoperatif değerlendirmede F-18 FDG PET için sensitivite %96, spesifite %78, doğruluk %90 olarak bildirmişlerdir (190).

Uterin sarkoma korpus malignitelerin % 5'inden azını oluşturmaktadır. F-18 Florodeoksiglikoz PET endometrial sarkoma değerlendirilmesinde faydalı bulunmuştur. Uterus sarkom dedeksiyonunda sentivite FDG PET'te %100 (5/5), MR 'da %80 (4/5), US'de % 40 (2/5) olarak bildirilmiştir (191). Uterus sarkom dedeksiyonunda F-18 FDG PET yüksek oranda faydalı bulunmuştur (192,193). Tedavi sonrası asemptomatik uterin sarkom hastalarında relaps dedeksiyonunda ve diğer radyolojik yöntemlerin false negatif olduğu durumlarda PET yüksek öneme sahiptir (194).

Primer lezyon saptanmasında ise preoperatif PET ile değerlendirme değerlidir Chao ve arkadaşları santral pelvik lezyonda ortalama SUV değeri 13.2 (5.7-37.4) ve metastatik lezyonda 11.1 (1.5-37.4) olarak hesaplamışlardır (195).

Uterus karsinomaların görüntülenmesinde C11 metiyonin kullanılan çalışmalar mevcuttur. Metiyonin, aminoasit transportu ve protein sentezi göstergesi olarak tümör viabilitesi ve proliferasyonu hakkında bilgi verir. Kandan hızlı temizlenir, karaciğer ve pankreasta metabolize olur, renal ekskresyon az olup pelvik görüntülemeye daha avantajlıdır. Uterus karsinomlarında tümör dokusunda ortalama SUV değeri 8.4, normal endometriyumda 4.6 olarak hesaplanmıştır. C11 metiyonin ile orta-kötü diferansiye tümörler iyi diferansiye tümörlerden daha yüksek uptake göstermektedir (196).

Pozitron Emisyon Tomografisi görüntülemeye kullanılan bir başka radyofarmasötik C11 kolin'dir. Kolin fosfolipid sentezi (hücre membranı), metil metabolizması, lipid-kolesterol transportu ve metabolizması gibi metabolik durumlarda kullanılır. Hücre içi kolin, kolin kinaz ile fosforile koline dönüşür ve hücre içinde kalır.

Prostat gibi bazı tümör çeşitlerinde kolin kinaz aktivitesi ve kolin uptake'ı artar. Kandan klirensi hızlıdır, yaklaşık 7 dakikadır. Bu nedenle enjeksiyondan 3-5 dakika sonra görüntüleme yapılabilir. Jinekolojik kanserlerde kullanımı ile ilgili data yetersizdir. 18 hastalık bir çalışmada, 11 tanesi uterus korpus, 5 serviks, 1 over ve 1 pelvik inflamatuvar hastalık olmak üzere C11 kolin primer lezyon saptamada %88 (16/18), F-18 FDG %77 (14/18) sensitif bulunmuştur. Küçük boyutlu tümörde ve diyabetik hastalarda FDG negatif olsa bile C11 kolin pozitif olabilir (197).

2.3.6.7. Tedavi

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2012 klavuzuna göre pür endometrioid kanserler tedavi planlamada 3'e ayrılırlar.

1-Uterusa sınırlı hastalık

2-Şüpheli veya belirgin servikal yayılım

3-Şüpheli ekstauterin yayılım

2.3.6.7.1. Uterusa Sınırlı Hastalık

Endometrium kanserli evre I opere edilebilir hastalara cerrahi (\pm adjuvan tedavi) önerilmektedir. Cerrahi evrelemeye göre evre I hastaların tedavi sonrası 5 yıllık sağkalımları % 88' dir (198). Uterusa sınırlı hastalık tedavi planı operabl ve inoperabl hastalarda iki gruba ayrılır.

Operabl Hastalar: Uterin fundusa sınırlı endometrioid histolojideki hastalara önerilen cerrahi şekli; evreyi değiştirmemesine rağmen peritoneal lavaj (sitoloji için) ile birlikte TAH-BSO, bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu şeklindedir. (199). Cerrahi evreleme esnasında abdominal organlar (diafram, karaciğer, omentum ve pelvik-bağırsak yüzleri) dikkatlice bakılıp, palpe edilmeli, şüpheli bölgelerden biopsi alınmalıdır. Patolojik bilgi adjuvan tedavi seçimi için optimal yarar sağlar.

Paraaortik lenf nodu diseksiyonu renal ven sınırına kadar yapılmalıdır. (200,201). Yapılan çalışmalar rekürrens açısından orta ve yüksek risk grubuna sahip hastalarda pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmasının sağkalımı yükselttiğini göstermişlerdir (202). Ayrıca % 10-35 hastada pelvik lenf nodu metastazı olmadan

paraaortik nodal metastazı olan hastaların olduğunu göstermiştir (114,201,203). Lenfadenektomin diğerk bir faydası da nodal metastaza sahip hastalarda uygun adjuvan tedavi seçimine rehberlik etmektir (204).

Özetle sistemik pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu radyoterapi ve/veya kemoterapi ile adjuvan tedavi gereken hastaları tanımlamaya olanak sağlar (205). Bir grup hasta lenfadenektomiden fayda sağlamayabilir ancak, cerrahi öncesi bu hastaları tanımlayabilmek zordur.

Evre IA ve IB premenopozal hastalarda tek overi korumanın, 16 yıllık takip çalışmasında kanserle ilişkili mortaliteyi arttırmadığını saptamıştır (206)

İnoperabl Hastalar: Medikal olarak inoperabl hastalarda radyoterapi, hastalığın kontrolünde ve hastalısız sağ kalımda efektif ve iyi tolere edilebilir bir tedavi şeklidir (207-209).

Hormon tedavisi seçilmiş hasta grubunda (östrojen ve progesteron reseptörü pozitif) radyoterapi ve cerrahi açısından tedavi açısından aday olmayan hastalarda kullanılır.

2.3.6.7.2.Şüpheli veya Belirgin Servikal Tutulum

Şüpheli veya belirgin servikal tutulumu olan endometrioid histolojili hastalarda servikal biopsi veya MR görüntüleme yapılmalıdır (210,211). Tutulum yoksa TAH-BSO, bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu ve peritoneal lavaj (sitoloji için) yapılır. (Peritoneal sitoloji FIGO 2008 evrelemesini değıştirmiyor fakat yapılması ve kaydedilmesi önerilir(7) . Bazen servikal karsinomu, evre II hastalardan ayırnak zordur. Bu durumlarda total hysterektomi yerine radikal histerektomi+ BSO, bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu ve peritoneal lavaj yapılır (199). Alternatif olarak bu hastalara RT verilebilir. Medikal olarak inoperabl hastalarda ise radyoterapi hastalısız sağ kalımı kontrol altına alır (207).

2.3.6.7.3.Şüpheli ekstauterin yayılım

Ekstauterin hastalıktan şüpheleniyorsa (endometrioid histolojide), klinik olarak endikeyse görüntüleme yöntemleri gereklidir. İntraabdominal hastalık varlığında (asit,

omental, nodal, ovaryan veya peritoneal tutulum) sitoloji ile birlikte TAH-BSO , bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu ve debulking cerrahisi yapılır. Unrezektabl pelvik hastalık varlığında (vaginal, mesane, bağırsak, rektal veya parametrial tutulum) RT/brakiterapi ± kemoterapiyi takiben cerrahi için tekrar değerlendirme yapılır (212-214). Ekstraabdominal hastalık (örneğin karaciğer tutulumu) varsa palyatif TAH-BSO ± kemoterapi, RT ve/veya hormon tedavisi göz önüne bulundurulmalıdır.

2.3.6.7.4. Takip

Endometrium kanser rekürrensi genellikle (%75-%95) hastada tanıdan sonraki ilk üç yıl içinde olur (77) Rekürren hastalık bulguları kanama (vaginal, rektal veya mesane), pelvik ağrı, öksürük, dispne, anoreksi ve açıklanamayan kilo kaybıdır. Takipde;

- İlk iki yılda üç-altı ayda bir fizik muayene
- İki yıldan sonra altı aydan bir yıla fizik muayene
- İlk iki yıl her altı ayda bir , daha sonra yıllık vaginal sitoloji
- Yıllık akciğer grafisi yapılmalıdır (65).

2.3.6.7.5. Prognoz

Tedavi edilmiş tüm endometrium kanserli hastaların % 33'ünde 5 yıl içinde ölüm görülür. Prognoz tümörün evresine göre değişmektedir. Adenokarsinom dışındaki histolojik tipler artmış nüks ve uzak metastaz riski taşır(215). Adenoskuamöz, berrak hücreli ve papiller kanserlerde prognoz daha kötü olmaktadır(216).

2.4-Literatür Bilgisi

Onkolojik tümörlerin başlangıç evrelemede ve tedavi sonrası değerlendirmede sıklıkla kullanılan BT onkolojide altın standarttır. Örneğin over kanserinin sistemik görüntülemesinde önemli bir yere sahiptir(217-223). Bununla beraber BT, MR ile karşılaştırıldığında; yumuşak dokuda kullanımı sınırlıdır. Bilgisayarlı Tomografi yumuşak doku kontrastı iyi olmamasına rağmen peritoneal implant, lenf nodu, asit ve uzak metastaz hakkında yararlı bilgiler sağlar(224).

Pelvik tümürlü kadınlarda rekürren tümörü radyasyon fibrozisinden ayırmada MR en iyi görüntüleme yöntemidir (220). T1 ağırlıklı sekanslar pelvik yapıları yağ

dokusundan ayırmada; T2 ağırlıklı sekanslarda pelvik organların iç yapılarını ayırmaya olanak sağlar. Bununla beraber tümör rekürrensini skar dokusundan ayırmada i.v kontrast mutlaka gereklidir (224). Radyoterapi planında da BT ve MR sağlıklı dokuyu tümör dokusundan ayırmada kullanılabilir (224).

Pelvik tümörleri görünümünde MR değerli bir yöntem olmasına rağmen; US erken tanı koymada kolay ulaşılabilir ve ucuz olması nedeni ile altın standarttır. Manyetik Rezonans ise yumuşak dokuda üstün olması ve tedavi planında patolojiye ilave bilgiler sağlaması nedeni ile avantajlıdır. Sonuç olarak MR tedavi öncesi evrelemede sıklıkla kullanılan bir yöntem olmasına rağmen günümüz kılavuzlarında yalnızca serviks kanserinde kullanımı açıkça önerilmiştir (224).

Son zamanlarda kullanımı giderek artan PET/BT metabolik bir görüntüleme yöntemidir. Rekürren tümör tespitinde, skarlı doku ve malign dokuyu ayırmada faydalıdır. Fakat normal dokularda ve inflamatuvar lezyonlarda da FDG akümüasyonu izlenebileceğinden tümörlü dokuyu ayırt etmek zor olabilir (223). Abdominal lenfatikleri görüntüleme, rekürren tümörün yeniden evrelemesinde ve uzak metastaz tespitinde faydalıdır. Bununla beraber lokal tümörü tanımlamada; düşük uzaysal rezolüsyon ve radyotrasörün bağırsak veya üriner ekskresyonu nedeni ile artefakt oluşabileceğinden zorlanabilir (224).

2.4.1-Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi' nin Jinekolojik Tümörlerdeki Yeri

2.4.1.1-Serviks Karsinomu

Serviks kanserinin evrelemesinde fizik muayene, akciğer grafisi, intravenöz piyelografi, sistoskopi ve retroskopi kullanılır. Bununla beraber geleneksel tanı yöntemlerinin sınırlamalarının üstesinden gelebilmek için US, BT, MR ve PET/BT gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Grigsby'nın yaptığı bir çalışmada servikal kanserli hastalarda FDG akümüasyonunun semikantitatif ölçümünün derecesi olan SUVmax değerlerine bakılmış. Tümörün agresifliğini, stromal invazyonu ve pelvik lenf nodu metastazını tahmin etmede daha fazla deneyime ihtiyaç olduğu görülmüştür(225).

Birçok çalışma lokal ileri evre metastatik hastalarda FDG görüntülemenin BT ve MRG' a üstünlüğünü göstermiştir(226-229).Amit ve arkadaşlarının yaptığı çalışma metastatik tümörlerin tanısında ve lokalizasyonunda PET/BT' nin daha iyi olduğunu raporlamışlardır(230). Grigsby'nin yaptığı çalışmada FDG PET'in sensitivitesinin hastalığın evresi ve etkilenmiş lenf nodlarındaki tümör volümüne bağlı olduğunu bildirmişlerdir. (231).

İleri evre serviks kanserli hastalarda FDG PET/BT' nin paraaortik lenf nodu metastazı tespit etmedeki duyarlılığının % 95 olduğu görülmüştür(229,232,233). Günümüzdeki bilgilere göre PET/BT sonuçları lokal ileri evre hastaların değerlendirilmesinde faydalı bir yöntemdir(234).

Bazı çalışmalar supraklavikuler, mediastinal lenf nodlarının, akciğer, karaciğer, kemik, peritoneum ve omentum lezyonlarının tespit ve lokalizasyonunu saptamada PET/BT' nin faydasını raporlamışlardır (235-237). Yeni tanı metastatik hastalarda PET/BT nin diğer çalışmalarla karşılaştırmalı katkısını araştıran çalışma sayısı azdır.

Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi lenf nodu metastazı ve uzak metastaz saptamada; tutulmuş alanlardaki radyoterapi sahasının değerlendirilmesinde en iyi doğruluğa sahiptir (234). Florodeoksiglikoz PET/BT primer servikal tümörün metabolik aktif sınırlarını ve uzak aktif metastatik lezyonların tanımlamasında da kullanılabilir (234) .

Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi' den önce hastalığın prognoz tahmini hastanın yaşı, hastalığın evresi, grade'i, pozitif pelvik-paraaortik lenf nodu varlığı, tümör volümü, lenfatik ve vasküler tutulumu balıkarak yapıliyordu (230). Ancak birçok medikal araştırma merkezi günümüzde tedavi öncesi değerlendirme ve prognoz tahmininde PET/BT'yi rutin kullanmaya başlamıştır. Çalışmalar primer tümörün SUVmaks değerleri ve radyoterapi tamamlandıktan üç ay sonra SUVmaks değerleri ölçülerek prognozun değerlendirebileceğini göstermiştir (225, 238-241).

Brooks ve arkadaşları, rekürren servikal kanserli asemptomatik hastaları semptomatik hastalarla karşılaştırmış ve asemptomatik hastalarda PET/BT' nin rekürren hastalık tespitinde semptomatik hastalara göre sağkalıma önemli katkısının olduğunu göstermiştir (239). Florodeoksiglikoz PET/BT rekürren hastalığın tespitinde ve

metastatik odakların lokalizasyonunu saptamada efektif bir görüntüleme yöntemidir (234).

2.4.1.2-Over Karsinomu

Geçtiğimiz yıllarda FDG PET/BT over kanserli hastalarda tümör yaygınlığının tanısında ve erken rekürrens tespitinde kullanılan yeni bir modalite olarak tanındı (242-244). Moore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada günümüzde kullanılan görüntüleme algolaritmaları olan serum Ca-125 değerinin ölçülmesi ve overin US ile görüntülenmesinin düşük pozitif prediktif değere sahip olduğunu bildirmişlerdir (245). Risum ve arkadaşarı serum Ca-125 düzeyleri yüksek ve US’ de şüpheli overyan kitle saptanan hastalarda PET/BT yapılmasının faydalı olduğunu raporlamışlardır. (243). PET/BT ‘nin böyle vakalarda sensitivite ve spesifitesi sırayla % 100 ve % 92 oranında saptanmıştır(243).

Over kanseri açısından yüksek riskli kadınlarda görüntüleme gerekip gerekmediği bilinen veya şüpheli herediter kanser sendromu varlığına bağlıdır. BT ve MR’ in bu hastalarda denenmiş herhangi bir katkısı tanımlanmamıştır. PET/BT’ nin ise rolü tam olarak tanımlanamamış fakat yüksek fiyat ve düşük spesifite başlıca kısıtlılıklarıdır(234).

Gu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ilerlemiş evre hastalarda optimal debulking yapıp yapılamayacağını tahmin etmede PET/BT’ nin değerli olduğunu raporlamışlardır(244).

Hasta takibinde periyodik fizik muayene, serum Ca- 125 düzeylerinin ölçümü ve gerekirse BT yapılır (R 84). Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi over kanserinin rekürrens erken tespitinde, lokalizasyonunda ve uzak metastaz varlığını araştırmada değerlidir (234).

Borderline tümör ve tam kat tutulmuş tümörün ayırımı tedavi planında önemlidir. Bilgisayarlı tomografi ve US bu ayırımı yapmada iyi bir yöntem değildir. Risum ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada borderline tümöre sahip yedi hastanın hepsinde PET/BT’ de normal metabolik aktivitenin izlendiğini raporlanmışlar (243).

2.4.1.3-Endometrium Kanseri

2.4.1.3.1-Tanı

Karlsson ve arkadaşları yaptığı çalışmada prospektif TVS ile endometrium kalınlığı değerlendirilen 1168 postmenopozal kanamalı, dilatasyon-küretaj yapılmış hastaları değerlendirmişler. Ultrason için eşik değerinin 5 mm olduğunu ve 5 mm' nin altında endometrium kanserli hasta olmadığını raporlamışlar. Endometrium kalınlığı 5 mm' nin üstünde olan kadınlarda kanser riski % 31 olarak saptanmıştır (246). 5 mm eşik değeri yalnızca postmenopozal kadınlarda geçerlidir, hormon replasman tedavisi alan kadınlar bu gruba dahil değildir. Ultrason noninvaziv, ağrısız ve kolay ulaşılabilir olduğundan postmenopozal kadınlarda kullanışlı bir testdir. Tabor ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanaliz çalışmasında 5 mm eşik değerinin kanser tespitinde % 96 duyarlılık, fakat % 4 yalancı negatif değere ve %50 yalancı pozitif değere sahip olduğunu saptamışlardır (247).

Tanı almış hastalarda rutin değerlendirme fizik muayene, laboratuvar çalışması ve akciğer grafisi ile yapılır. BT , MR ve PET/BT metastaz şüphesi yoksa rutin olarak gerekli değildir (234) .

2.4.1.3.2-Tedavi Öncesi ve Preoperatif Değerlendirme

Bilgisayarlı tomografi ve MR' ın nodal metastaz tespitinde eşik değeri lenf nodunun kısa çapının 8-10 mm' den büyük olması esasına dayanır. Endometrium kanserli hastalarda bu yöntemle lenf nodu metastazı tespiti %18-% 66'a değişen rölatif düşük sensitiviteye sahiptir (248-252). Endometrium kanseri uterus dışına yayıldığı zaman en çok yayılım lenfatiklerle pelvik ve paraaortik lenf nodlarına, peritoneal kaviteye (en sık papiller seröz tipte); hematojen yolla akciğer, kemik ve vaginaya olur.

Preoperatif görüntüleme metastatik hastalarda daha geniş cerrahiye ihtiyaç olup olmadığı ve kemoterapi gibi sistemik tedavi yaklaşımında önemlidir. Tanı anında en sık metastaz bölgesi lenf nodlarıdır ve genellikle FDG PET/BT için düşük sensitiviteye sahip mikrometastaz şeklindedir (234). Suziki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 30 kişilik endometrium kanserli bir hasta grubunda preoperatif dönemde çekilen PET' in

beş vakada 0,6 cm veya daha küçük lenf nodu tespit etmede yanlışını raporlamışlar(18).

Pozitron Emisyon Tomografisi (%88,3) metastatik lezyon tespitinde BT ve MR' dan (%66,7) daha sensitiftir. Ayrıca PET ektranodal hastalık tespitinde de BT ve MR ile görüntülemeyen daha sensitiftir. Kitajima ve arkadaşlarının (18) yaptığı bir çalışmada PET/BT' nin nodal metastaz tespitindeki doğruluğunu 40 endometrium kanserli hastada araştırmışlar (18). 40 hastanın 10 tanesinde toplam 60 adet lenf nodu pozitifliği bildirilmiş ve lenf nodunun boyutu arttıkça PET' in metastaz tespitinde daha yüksek sensitivite sahip olduğunu saptamışlardır. Lenf nodunun boyutu ≤ 4 mm ise sensitivite %16,7(4/24) , 5-9 mm arasında ise %66,7 (14/21) ve ≥ 10 mm % 93,9 (14/15) oranında bulunmuştur.

Jeong-Yeol ve arkadaşlarının 53 kişilik bir grupta cerrahi evreleme yapılan endometrium kanserli hastalarda preoperatif dönemde yapılan PET/BT ve MR sonuçlarını karşılaştırmışlar. Primer lezyon saptamada MR (%91.5) ve PET/BT (%89.4) sonuçlarında anlamlı farklılık saptanmamış. Lenf nodu metastazını saptamada PET/BT(%69,2), MR (%46,2)' dan daha yüksek sensitiviteye sahip bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı raporlanmıştır. Özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif prediktif değerlerde iki yöntem arasında anlamlı farklılık saptanmamış (19).

Tsuyoshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 40 tane endometrium kanser şüpheli kadın çalışmaya dahil edilmiş. Çalışmada FDG PET ' in preoperatif değerlendirmedeki faydası araştırılmış. Hastalarda primer tümör, bölgesel nodal tutulum ve uzak metastaz değerlendirilmiş ve tedavi yönetimine olan katkısına bakılmış. 40 hastanın 30' una histopatolojik olarak endometrium kanseri tanısı konulmuş. Hasta bazında FDG PET' in sensitivite ve spesifitesi %83 ve %100, lenf nodu bazında ise sensitivite % 100, spesifite %100 oranında saptanmış. Ayrıca 6 hastada FDG PET ile 12 uzak metastaz ve 2 hastada da ikinci primer tümör tespit edilmiş. PET 10 hastada 12 ek bilgi sağlayarak tedavi yönetimine önemli katkıda bulunmuş (24).

Maura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek risk grubundaki evre I (grade II veya derin miyometrial invazyon; grade III ve seröz veya clear cell hastalar) endometrium kanserli hastalarda FDG PET/BT' nin nodal metastaz tespit edebilmedeki

tanısal doğruluğunu araştırmışlar. 11 tane grade II ve derin myometrial invazyonu olan, 26 tane grade III endometrium kanserli hastada cerrahi öncesi dönemde FDG PET/BT yapılmış. Sonrasında TAH+BSO+pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılmış. Histopatolojik bulgularla FDG PET/BT bulguları karşılaştırılmış. 37 hastanın 9' unda pelvik metastaz tespit edilmiş. Hasta bazında FDG PET/BT ' nin sensitivite, spesifite, PPV, NPV ve doğruluğu sırasıyla % 77,8, %100, % 100, % 93,1, % 94,4; lenf nodu bazındaysa %66,7, %99,4, % 90,9, %97,2 ve %96,8 olarak raporlanmış. Bu çalışmada FDG PET/BT' nin cerrahi öncesi pelvik lenf nodlarını değerlendirmede doğru bir yöntem olduğu bildirilmiştir. Seçilmiş hasta grubunda yalnızca pelvik lenfadenektomiden fayda görecektir hastaları tespit ederek, cerrahi komplikasyonları en aza indirebilmeyi hedeflemiştir (253).

Ming-Che ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanaliz çalışmasında 243 hastada FDG PET veya PET/BT' nin pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tespit edebilme oranını değerlendirmiştir. Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tespitinde sensitivite ve spesifite ve doğruluk %63, %94,7 ve % 89,5 saptanmış. Sonuç olarak FDG PET veya PET/BT' nin pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tespit etmede yüksek doğruluğa sahip olduğunu ve lenfadenektomi yapılacak uygun hastaların seçiminde faydalı olduğunu bildirmişler (254) .

2.4.1.3.3-Tedavi Sonrası Takip ve Rekürrens Tespiti

Saga ve arkadaşları FDG görüntülemenin rekürrens hastalık tespitinde kullanımını araştırmışlar (189). 21 tane cerrahi olarak tedavi edilmiş endometrium kanserli hastayı retrospektif olarak değerlendirmişler. FDG görüntüleme rekürrensli hastalarda BT ve MR ile karşılaştırıldığında tanısal doğruluğu düzelttiği ve %100 sensitivite, % 98 spesifisite ve %93 doğruluğa sahip olduğunu raporlamışlardır (189). Daha yakın zamanda yapılan bir çalışmada Belhocine ve arkadaşları tedavi sonrası takipte olan 34 hastada gizli veya aşikar rekürrensin tespit ve lokalize edebilmesinde PET/BT' nin %96 sensitivite, % 78 spesifite ve % 90 doğruluğa sahip olduğunu göstermişlerdir (238).

Endometrium kanserinin en sık metastazı vaginaya, pelvik ve paraaortik lenf nodlarına, peritoneal kaviteye ve akciğerleredir. Diğer yandan hemotojen yolla nadir de

olsa kemik, karaciğer ve beyne de yayılabilir. Endometrium kanserinin en sık metastaz bölgesi olan vagina PET/BT’ de yakın komşuluğundaki mesanenin yoğun aktivitesinden dolayı net olarak değerlendirilemeyebilir. Vaginal metastaz kanama ve vaginal muayene ile % 40-75 oranında tespit edilebilir. Diğer bölgelere olan metastazı tespit için BT, MR ve PET/BT görüntüleme yöntemleri kullanılır. FDG görüntüleme rekürren endometrium kanserli hastalarda tedaviye karar verme sürecinde önemli rol oynar. İzole rekürrensi olan hastalarda cerrahi ve/veya radyoterapi küratif veya hastalıkta etkili azalmayı sağlar; fakat multifokal rekürrensi hastalarda yalnızca kemoterapi endikedir (234).

Kitajima ve arkadaşları 90 endometrium ve serviks kanserli hastada PET ve BT’ yi ayrı ayrı karşılaştırmışlar ve PET’ in hastalığın yayılımında BT’ e oranla sensitivite ve spesifitede düzelme sağladığını göstermişler. Araştırmacılar hastaların %42’ sinde PET’ in tedavide değişikliğe yol açtığını tespit etmişler (255).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta seçimi

Çalışmaya Mayıs 2009-Ekim 2012 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı PET/BT birimine başvuran ,biyopsi ile endometrium kanseri tanısı almış, herhangi bir tedavi uygulanmamış, cerrahi evreleme öncesi değerlendirme amacıyla dual faz F-18 FDG PET/BT uygulanmış başka bir malignansı olmayan 34 hasta dahil edildi. 34 hastanın 2'i obezite , 1' i de preoperatif dönemde akut serebrovasküler hastalık (SVH) gelişmesi nedeni ile opere edilmedi. Toplam 31 hastaya cerrahi evreleme yapıldı.

Kontrol grubunu; bilinen endometrial patolojisi olmayan başka bir onkolojik tanıyla PET/BT incelemesi için başvuran ve geç çekimlerde pelvik bölge de görüntülenmiş, histerektomisi olmayan 36-82 (61,25±12,7) yaş arası 32 kadın hasta oluşturdu.

Hastalara endometrial biyopsi tarihinden 1-71 gün (ort;28±14gün) sonra PET/BT ve MR incelemeleri, CA 125 ölçümü uygulandı.Görüntüleme incelemelerinden 1-35 gün (ort. 10±10 gün) sonra cerrahi evreleme yapıldı. Cerrahi evrelemede TAH-BSO , bilateral pelvik ve renal ven düzeyine kadar paraaortik lenf nodu diseksiyonu ve peritoneal sitoloji uygulandı.

Çalışma protokolü 26.07.2012 tarihli 2012/67 nolu karar numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuar Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (EK1).

3.2. Manyetik Rözenans Görüntüleme Protokolü ve Değerlendirme

Manyetik Rözenans görüntüleme OMÜ Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilimdalı' nda biopsi ile endometrium kanseri tanısı alan 31 hastanın 14' üne preoperatif dönemde evreleme amacı ile uygulanmıştır. 1.5 Tesla Siemens Magnetom Symphony Maestro Class cihazı ile T1 aksiyel, T2 aksiyel, sagittal, koronal, T1 aksiyel dinamik ve kontrastlı (Gadolinium-DTPA, 0.1 milimol/kg doz) ve diffüzyon ağırlıklı görüntüleme protokolü uygulanmıştır.

Manyetik Rözenans görüntüleri radyolog tarafından, miyometrial invazyon, serviks, seroza, adneks, vajen, parametrium tutulumu ; mesane , barsak invazyonu ; intraperitoneal hastalık ve pelvik / paraaortik lenf nodu metastazı yönünden değerlendirildi.

3.3.Cerrahi Yöntem ve Patolojik Değerlendirme

Hastalara biyopsi tarihinden 1-71 gün (ort;28±14g n) PET/BT ve yapılabilenlerin MR incelemeleri, CA 125  l m  ve bu görüntüleme incelemelerinden en erken 1 gün, en geç 33 gün sonra TAH + BSO, proksimalde renal vene kadar bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu peritoneal sitoloji yapılmıştır.

Cerrahi sonrası primer tümör ve lenf nodları patolog tarafından makroskobik ve mikroskobik olarak değerlendirilmiştir. Mikroskobik olarak hematoksilen eosin ile boyanarak incelenmiştir. Tümör tipi, boyutu, *grade*'i, miyometrial invazyon derecesi, servikal invazyon, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı varlığı değerlendirilmiştir.

3.4.PET/BT Görüntüleme Protokolü:

Çalışmaya dahil edilen hastaların PET/BT görüntülemesi anabilim dalımızda kullanılan Siemens Biograph LSO True Point Entegre PET/BT cihazı ile gerçekleştirildi. Hastalardan randevularına en az 6 saat olmak üzere a olarak gelmeleri istendi. 1 litre su içine oral kontrast madde karıştırılarak enjeksiyondan yaklaşık 1 saat önceden hastalara içirildi. Radyofarmasötik enjeksiyonundan önce parmak kanından glikometre ile ve ayrıca laboratuvara gönderilen kan örneklerinden tüm hastaların kan glikoz düzeyleri saptandı. Hastalar enjeksiyon öncesinde sakin ve rahat olacakları odalara alınarak dinlenmeleri sağlandı. Gerekli görülen durumlarda rahatlamalarını sağlamak amacıyla hastalara Xanax p.o verildi. Kan glikoz düzeyleri 200 mg/dL' nin altında olan hastalara 0.15–0.20 mCi/kg F-18 FDG iv. yoldan enjekte edildi. Enjeksiyonu takiben radyofarmasötik biyodağılımının ideal bir şekilde tamamlanması için hastalar hareket etmemeleri ve konuşmamaları açısından uyarıldı. 45-60 dakikalık bir bekleme süresinin ardından miksiyon sonunda supin pozisyonda PET/BT yatağına yatırıldı.  nce kılavuz topogram görüntüleri, ardından kafa tabanından uyluk 1/3 proksimaline kadar olan vücut bölümlerinin hibrit PET/BT cihazı kullanarak önce kontrastsız BT görüntüleme yapılacak elde edilen veriler atenüasyon düzeltme

işleminde ve daha sonra metabolik PET imajları ile birlikte anatomik lokalizasyon amacıyla füzyon incelemede kullanılarak takiben PET görüntüleri elde edildi. Görüntüleme her bir yatak pozisyonu 3 dk. olacak şekilde ortalama 7-8 pozisyonda, toplam yaklaşık 20-25 dk'da tamamlandı. Enjeksiyondan 2.-3. saat sonra tüm hastalar için karaciğer üst kesiminden proksimal uyluğa kadar aynı protokolle PET/BT incelemesi tekrarlandı.

3.5.PET/BT Değerlendirme:

Kriterlere uyan hastaların standart PET/BT (sPET/BT) ve geç PET/BT (gPET/BT) görüntüleri retrospektif olarak 2 nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Değerlendirme bölgesel ve hasta bazında yapılmış ve aşağıda ayrıntılarıyla verilen bölgesel değerlendirme sonucunda hastanın FIGO evresi belirlenmiştir.

3.5.1. Bölgesel Semikantitatif Değerlendirme

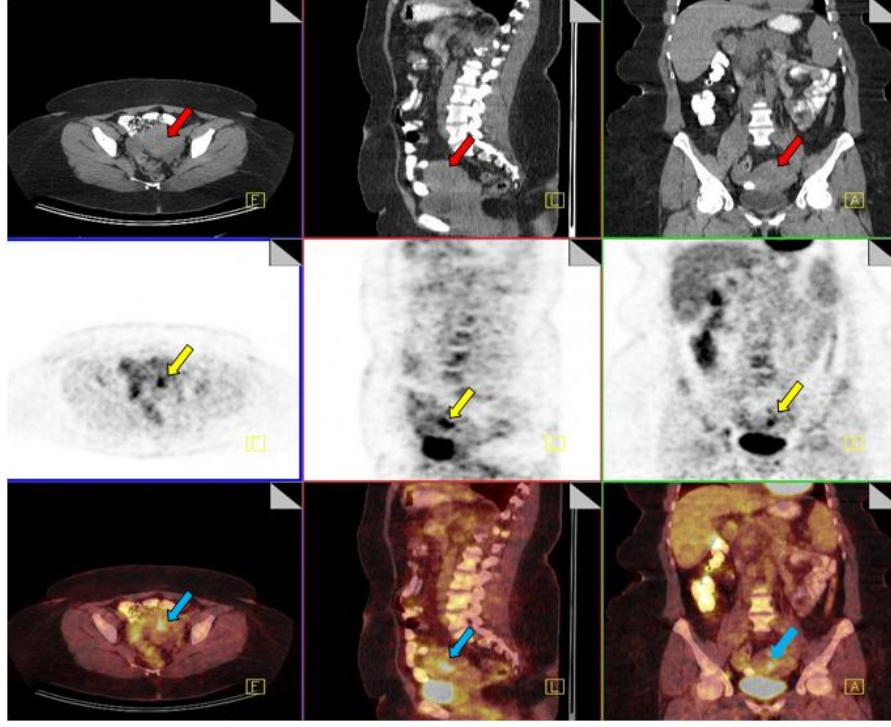
Görsel değerlendirme endometrium kanserinin cerrahi-patolojik evrelemede kullanılan FIGO 2009 sınıflaması temel alınarak yapıldı. Bu sınıflama ışığında PET/ BT incelemesi 3 temel yayılım alanında gerçekleştirildi:

- 1- Uterus invazyonu
- 2- Lenf nodu tutulumu
- 3- Uzak metastaz

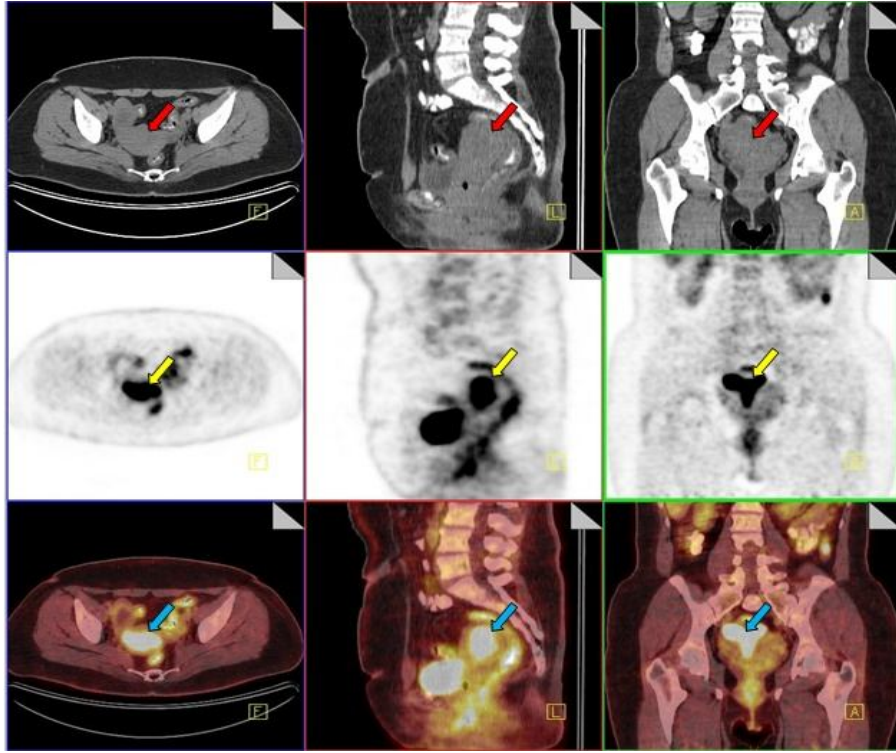
1. **Uterus invazyonu:** Lezyonun lokal yayılımı 6 skor üzerinden değerlendirildi:

Tablo VII. Uterus invazyonu skorlama

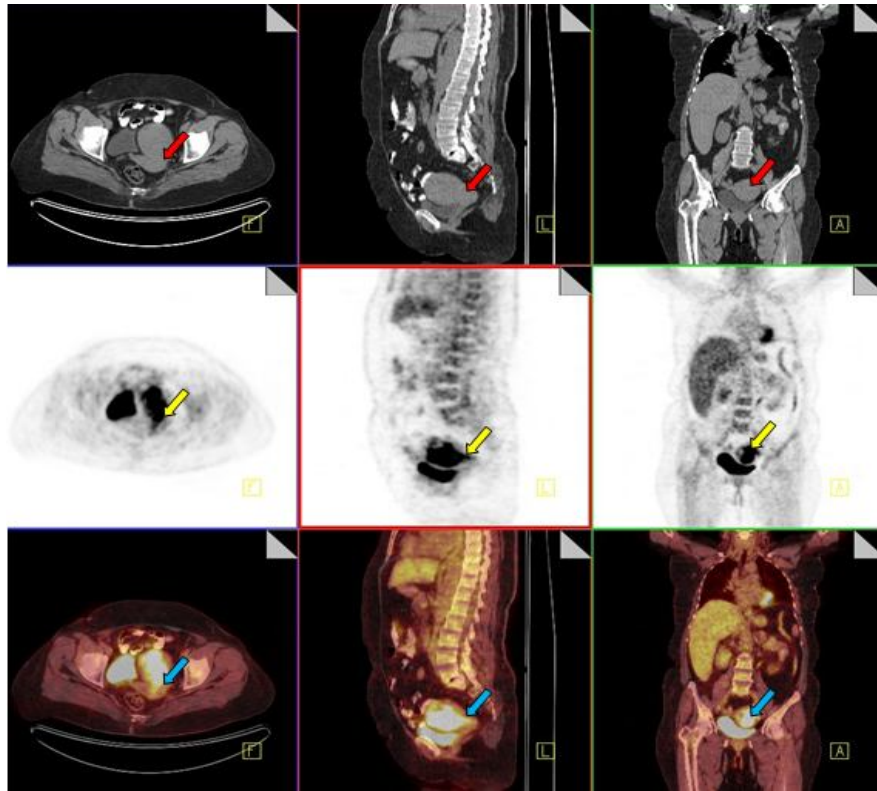
SKOR	FIGO Evre	Cerrahi- Patolojik Bulgu
1	IA	Tümör miyometriumun $<1/2$ sine invaze
2	IB	Tümör miyometriumun $\geq 1/2$ sine invaze
3	IA/IB	Endoserviks tutulumu
4	II	Serviks stroma invazyonu
5	IIIA	Seroza ve/veya adneksiyel tutulum



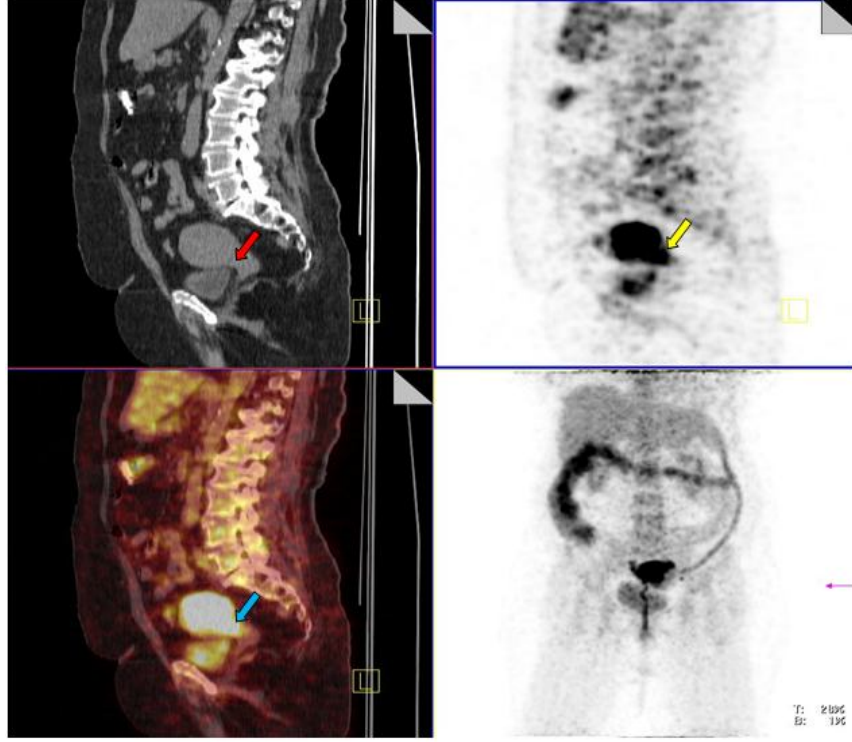
Şekil 7: Standart PET/BT FIGO evre IA (skor 1)



Şekil 8: Standart PET/BT FIGO evre IB (skor 2)



Şekil 9: Standart PET/BT FIGO evre IB (skor 3)-endoserviks tutulumu



Şekil 10: Geç PET/BT FIGO evre IB, skor 3; endoserviks tutulumu

2. Lenf Nodu Tutulumu:

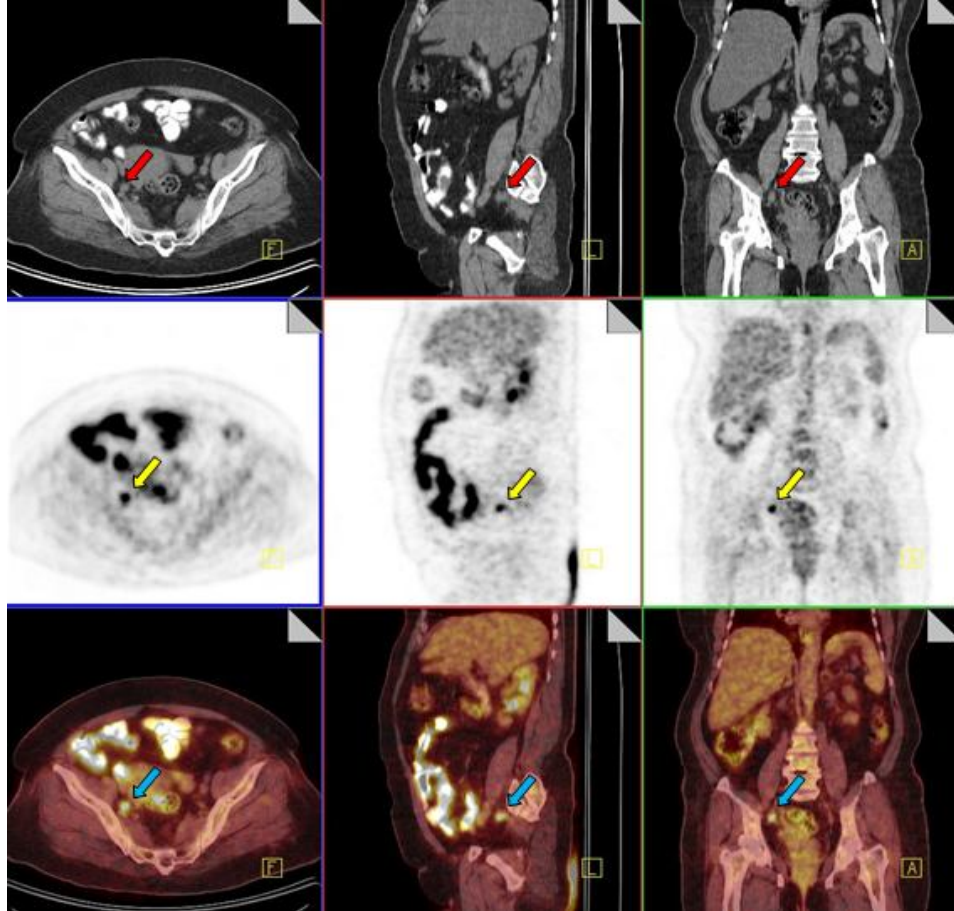
Lenf nodu tutulumunu değerlendirmede Neil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kullanılan bölgelere göre oluşturulan skorlama sisteminin modifiye edilmiş hali kullanılmıştır (26). Lenf nodu metastazı değerlendirme FIGO 2009 sistemine göre sağ-sol lokalizasyon dikkate alınarak göre iki şekilde yapıldı.

Tablo VIII: A skorlamasına göre lenf nodu tutulumu

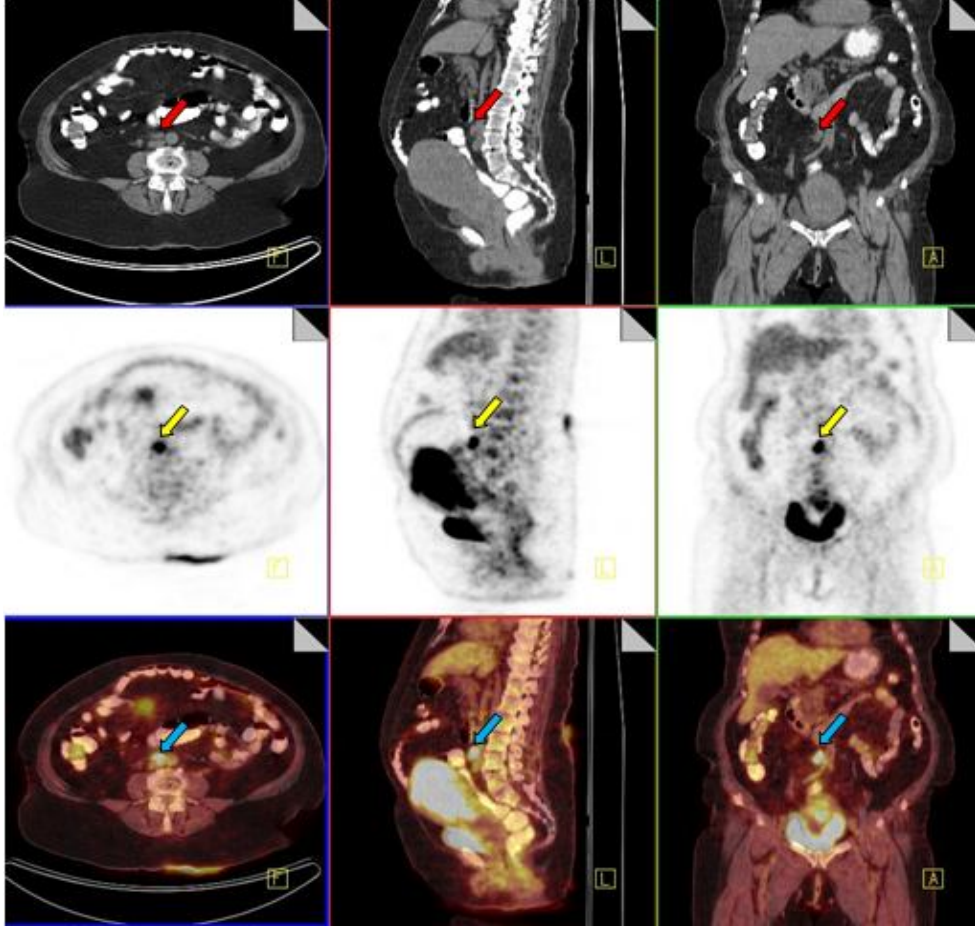
SKOR	FIGO Evre	Cerrahi- Patolojik Bulgu
1	< IIC	LN tutulumu yok.
2	IIC1	Pelvik lenf nodu metastazı
3	IIC2	Paraaortik lenf nodu tutulumu

Tablo IX: B skorlamasına göre lenf nodu tutulumu (ayrıntılı)

SKOR	FIGO Evre	Cerrahi- Patolojik Bulgu
1	< IIIc	LN tutulumu yok.
2	IIIc1	Sağ pelvik bölge lenf nodu tutulumu
3	IIIc1	Sol pelvik bölge lenf nodu tutulumu
4	IIIc1	Bilateral pelvik lenf nodu tutulumu
5	IIIc2	Paraaortik lenf nodu tutulumu (Pelvik lenf nodu tutulumu var ya da yok)
6	IIIc2	Pelvik(sağ/sol) ve paraaortik lenf nodu



Şekil 11: sPET/BT FIGO evre III C1 (skor 2)



Şekil 12: sPET/BT FIGO evre IIIC2, (skor 5)

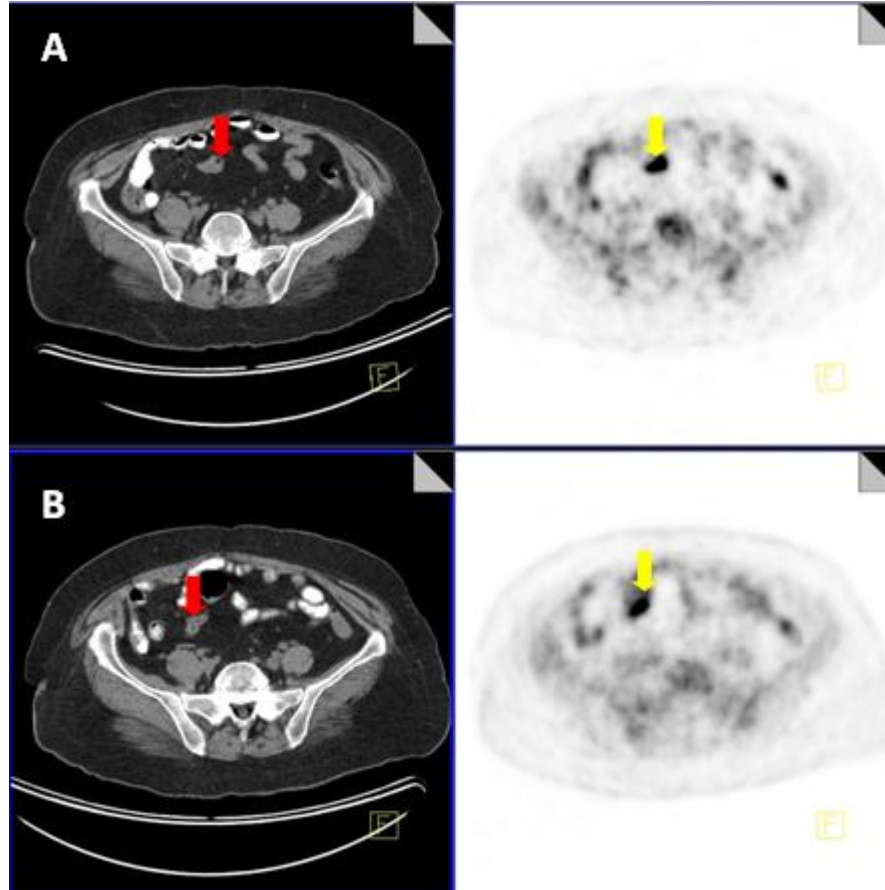
Lenf nodu pozitifliğine karar vermede : skor 0: normal, skor 1: muhtemelen benign, skor 2: puan muhtemelen malign, skor 3: malign olarak kodlanmış. 0 ve 1 skor verilen lenf nodları benign; 2 ve 3 puan verilen lenf nodları ise malign olarak kabul edilmiştir.

3.Uzak metastaz varlığı :

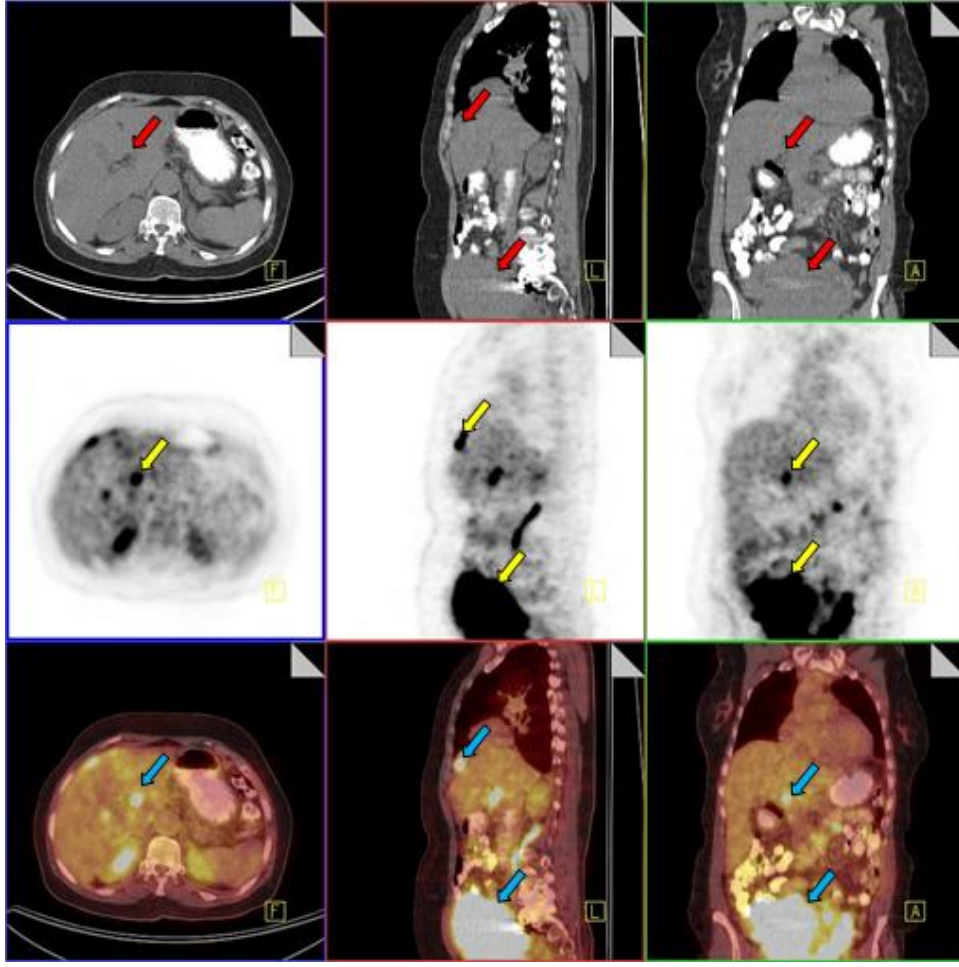
Ekstrauterin metastaz (mesane, bağırsak mukozası, inguinal lenf nodunu içeren intraperitoneal hastalık veya akciğer, karaciğer veya kemik) varlığı FIGO 2009 sistemi temel alınarak değerlendirildi.

Tablo X: Uzak metastaz skorlaması

SKOR	FIGO Evre	Cerrahi- Patolojik Bulgu
1	< IV	Uzak metastaz yok.
2	IVA	Mesane ve/ veya bağırsak mukozası tutulumu
3	IVB	Uzak metastaz mevcut (inguinal lenf nodu ; intraperitoneal hastalık veya organ metastazı)



Şekil 13: s PET/BT(A) ve g PET/ BT FIGO (B) evre IVA , bağırsak metastazı (skor 2)



Şekil 14: sPET/BT FIGO evre IVB (skor 3); karaciğer metastazı ve intraperitoneal yayılım

3.5.2 Hasta Bazında Değerlendirme

Hasta bazındaki değerlendirmede metotlar arası karşılaştırmada FIGO 2009 evrelemesi aşağıdaki gibi skorlandı.

FIGO 2009 Evresi	Skor
T0	Skor 0
FIGO IA	Skor 1
FIGO IB	Skor 2
FIGO II	Skor 3
FIGO IIIA	Skor 4
FIGO IIIB	Skor 5
FIGO IIIC1	Skor 6
FIGO IIIC2	Skor 7
FIGO IVA	Skor 8
FIGO IVB	Skor 9

3.5.3. SUV max Değerlendirme

Primer kitlenin ve tespit edilen lenf nodlarının SUV max değerleri erken ve geç görüntülerden hesaplanmıştır. Kontrol grubu olarak alınan yaşları 33-79 arasında (ortalama 61 ± 13 yaş) bilinen endometrial patolojisi olmayan 32 hastada da uterusun erken ve geç SUVmax değerleri hesaplanmıştır. SUVmax değerlerinin ölçümünde her üç kesit (aksiyel, koronal ve sagittal) incelenerek değerlendirildiğinde komşuluk yoluyla mesane etkilenmesinin olmadığı hastalarda 3D yöntemi, SUV max değerini etkilediği görülen hastalarda ise 2D yöntemi ile hesaplanma yapılmıştır.

3.6. Hasta Grupları

İstatistiksel değerlendirme için hastalar miyometrial invazyon, tümör grade'i, lenfovasküler invazyon ve FIGO evrelemesine göre gruplara ayrıldı:

1.Miyometrial invazyon bulgularına göre hastalar 2 gruba ayrıldı.

(Grup 1): $< \%50$ miyometrial invazyon

(Grup 2): $\geq \%50$ miyometrial invazyon

2.Patolojik gradelere göre hastalar 3 gruba ayrıldı.

Grup 1: Grade 1

Grup 2: Grade 2

Grup 3: Grade 3

3.Lenfovasküler invazyona göre hastalar 2 gruba ayrıldı .

Grup 1-Lenfovasküler invazyon olmayanlar (LVI-):

Grup 2-Lenfovasküler invazyon olanlar (LVI+):

4. Gruplara eşit dağılımın sağlanması amacıyla FIGO evrelemesine göre hastalar 3 gruba ayrıldı.

Grup 1: FIGO 1A (Skor 1)

Grup 2: FIGO 1B(Skor 2)

Grup3:> FIGO 2 (Bu grupta minimum skor 6 =FIGO 3C1 ; maksimum skor 9= FIGO IVB alan hastalar bulunmaktadır) .

3.7.Verilerin Değerlendirilmesi:

İstatistik program olarak SPSS 15. 0 versiyonu kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirmede bölgesel ve hasta bazında hesaplamalar yapıldı.

Standart ve geç PET/BT ve MR sonuçlarının miyometrial invazyon ve lenf nodu metastazını saptamadaki duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü, negatif öngörü ve doğruluk değerleri hesaplandı. Bölgesel bazda patoloji sonuçları ile PET/BT ve MR

semikantitatif skorları arasındaki uyum Kappa testi ile değerlendirildi . Kappa değeri ≤ 0.20 kötü, 0.21-0.40 zayıf, 0.41-0.60 orta, 0.61-0.80 iyi ve 0.80-1.00 mükemmel uyum olarak alındı.

SUVmaks değerinin miyometrial invazyonun yüzeysel ve derin olması ; lenf nodu ve uzak metastaz varlığını belirleyebilmedeki eşik değerini araştırmada ROC (Receiver Operating characteristic) analizi kullanıldı . $P < 0,05$ olan değerler kesme noktası olarak alındı.

Hasta bazında değerlendirmede: Cerrahi FIGO evreleme ile cerrahi öncesi yapılan PET/BT ve MR incelemede belirlenen evrelemelerin karşılaştırması Kappa ve Spearman korelasyonu ile yapıldı. Ayrıca FIGO evreleme skorları ile SUV maks1, SUVmaks2 , Rİ ve Ca- 125 değerleri arasındaki ilişki Spearman korelasyonu ile analiz edildi. Korelasyon katsayısı (R değeri) 0-0.24 ise hiç ilişki yok ya da çok zayıf ilişki, 0.25-0.49 ise zayıf-orta derecede ilişki, 0.50-0.74 ise iyi derecede (güçlü) ilişki ve 0.75-1.00 ise çok iyi derecede (çok güçlü) ilişki olarak belirtildi.

Hasta grupları arasındaki karşılaştırmada ikili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi ; üç grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis yöntemi kullanıldı. Üç grubun karşılaştırılmasında gruplar arası fark saptandığında farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için gruplar arasında Banferoni Düzeltmeli Mann Withney U Testi yapıldı (p değeri 0,5 / 3 anlamlılık sınırı dikkate alınmıştır.)

SUVmaks değerleri karşılaştırıldığında bağımlı gruplar arasında paired-T testi , bağımsız gruplar student-T testi kullanıldı.

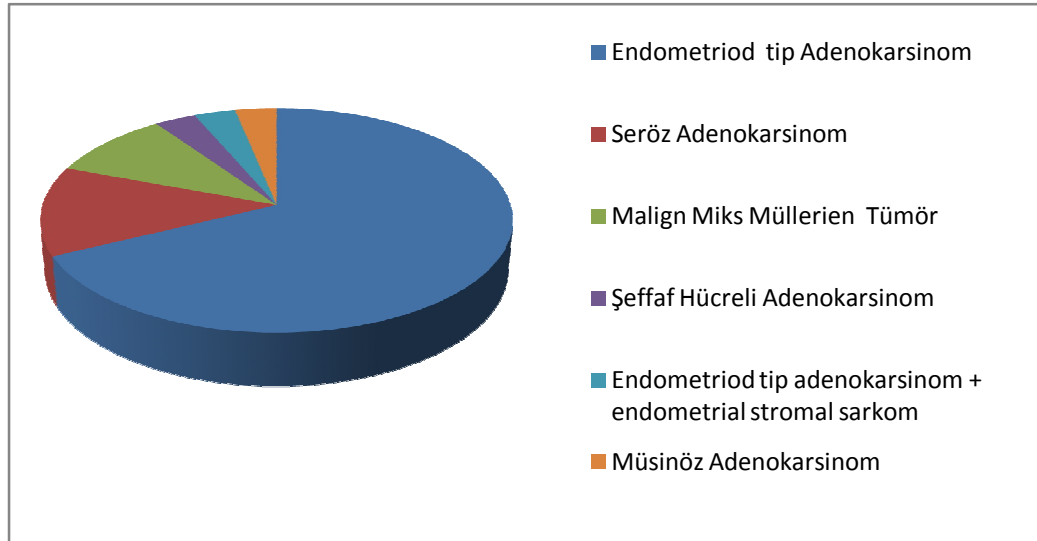
4.BULGULAR

4.1.Tanımlayıcı Bulgular

Cerrahi evreleme yapılan 31 hastanın yaş ortalaması 61 ± 12 (37-79) yıl olarak hesaplandı. Hastaların 27'si postmenopozal, 4'ü premenopozal dönemdeydi. Hastaların ağırlığı 40-104 kg arasında (ort. 78 ± 14 kg) değişmekte olup, 7 hastada diabetes mellitus tanısı mevcuttu.

Hastaların tetkik öncesi açlık kan şekerleri ortalama değeri 115 ± 21 (80-180) mg/dl,; enjekte edilen ortalama F-18 FDG dozu $10,6\pm 0,6$ mCi (9,9-11,8 mCi) idi.

Histopatolojik tip olarak 21 hasta endometrioid adenokarsinom (13 hasta grade 1; 6 hasta grade 2; 2 hasta grade 3) , 4 hasta seröz adenokarsinoma (grade 3), 3 hasta malign miks müllerien tümör (grade 3), 1 hasta müsinöz adenokarsinoma (grade 1), 1 hasta şeffaf hücreli adenokarsinom (grade 3) ve 1 hastada villoglandüler tip adenokarsinom (grade 2) ve düşük gradeli endometrial stromal sarkom tanısı aldı (Şekil- 15, tablo XI). Kontrol grubunun yaş ortalaması $61,25\pm 12,7$ olarak hesaplandı.



Şekil 15 : Hastalarda saptanan endometrium kanseri patolojik tiplerinin dağılımı

Tablo-XI: Hastaların yaş, menopozal durum, patolojik tip, *grade* ve Cerrahi FIGO evreleri

Hasta No	Yaş	Menopozal durum	Patolojik tip	Grade	Cerrahi Evreleme
1	69	Post	<i>Endometrioid Adenokarsinom</i>	3	IB
2	41	Pre	<i>Endometrioid Adenokarsinom</i>	1	IA
3	56	Post	<i>Endometrioid Adenokarsinom</i>	1	IB
4	63	Post	<i>Seröz Adenokarsinoma</i>	3	IVB
5	61	Post	<i>Endometrioid Adenokarsinom</i>	1	IB
6	37	Pre	<i>Endometrioid Adenokarsinom</i>	1	IA
7	64	Post	<i>Endometrioid Adenokarsinom</i>	2	IB
8	64	Post	<i>Malign Miks Müllerien Tümör</i>	3	IIIC2
9	61	Post	<i>Malign Miks Müllerien Tümör</i>	3	IVA
10	52	Post	<i>Endometrioid Adenokarsinom</i>	2	IIIC1
11	61	Post	<i>Seröz Adenokarsinoma</i>	3	IA
12	47	Pre	<i>Endometrioid Adenokarsinom</i>	1	IA
13	74	Post	<i>Endometrioid Adenokarsinom</i>	2	IA
14	77	Post	<i>Villoglandüler Tip Adenokarsinom + Düşük Grade Endometrial Stromal Sarkom</i>	2	IA
15	65	Post	<i>Şeffaf Hücerli Adenokarsinom</i>	3	IIIC2
16	71	Post	<i>Endometrioid Adenokarsinom</i>	3	IIIC2
17	54	Post	<i>Müsinöz Adenokarsinom</i>	1	IB
18	66	Post	<i>Endometrioid Adenokarsinom</i>	2	IB
19	70	Post	<i>Malign Miks Müllerien Tümör</i>	3	IB
20	73	Post	<i>Endometrioid Adenokarsinom</i>	1	IA
21	57	Post	<i>Endometrioid Adenokarsinom</i>	1	IB
22	79	Post	<i>Endometrioid Adenokarsinom</i>	2	IB

23 78 Post *Endometrioid Adenokarsinom* 1 IB

Tablo-XI–devam: Hastaların yaş, menopozal durum, patolojik tip, grade ve Cerrahi FIGO evreleri

Hasta No	Yaş	Menopozal durum	Patolojik tip	Grade	Cerrahi Evreleme
24	39	Pre	<i>Endometrioid Adenokarsinom</i>	1	IA
25	73	Post	<i>Endometrioid Adenokarsinom</i>	1	IA
26	64	Post	<i>Seröz Adenokarsinoma</i>	3	IB
27	77	Post	<i>Seröz Adenokarsinoma</i>	3	IB
28	67	Post	<i>Endometrioid Adenokarsinom</i>	1	IB
29	49	Post	<i>Endometrioid Adenokarsinom</i>	1	IB
30	45	Post	<i>Endometrioid Adenokarsinom</i>	1	IA
31	53	Post	<i>Endometrioid Adenokarsinom</i>	2	IB

Cerrahi olarak FIGO (2009) evrelemesine göre, hastaların 10'ı evre IA (%32,5), 15' i evre IB (% 48.3), 1'i evre IIIC1 (% 3.2) , 3'ü evre IIIC2 (% 9,6), 1'i evre IVA (%3,2) ve 1 hasta evre IVB (%3.2) olarak değerlendirildi. Standart PET/BT sonuçlarına göre, hastaların 8'i evre IA (%25,8), 15' i evre IB (%48,3), 3'ü evre IIIC1 (%9,6), 2'si evre IIIC2 (%6,4), 1'i evre IVA (%3,2) ve 2'si evre IVB (%6,4) olarak değerlendirildiler. Geç PET/BT sonuçlarına göre hastaların 7'si evre IA (%22,5), 16' sı evre IB (%51,6), 3'ü evre IIIC1 (%9,6), 2'si evre IIIC2 (%6,4), 1' i evre IVA(%3,2) ve 2'si evre IVB (%6,4) olarak değerlendirildi. Manyetik Rezonans görüntüleme uygulanan 14 hastanın 10' u evre IA (%71,4), 2'si evre IB (%14,2), 1'i evre IIIA (%7,1) ve 1' i evre IIIC2 (%7,1) olarak değerlendirildi (Tablo XII; Şekil 16)

Ondört hastalık MR incelemenin de dahil olarak tüm evrelemelerin yapıldığı alt grupta , 6/14 (% 43) hastada bütün evrelemeler aynıydı. Bu 14 kişilik alt gruba bakıldığında 10/14 (%71) hastada ise MR inceleme dışında sPET/BT, gPET/BT ve cerrahi evrelemede FIGO evresi aynıydı. Tüm hastalar dikkate alındığında ise 15/ 31 (% 48) hastada FIGO evresi aynıydı (Tablo XII). Opere olmayan hastaların küretaj

patolojisi, F-18 FDG PET/BT ve MR sonuçlarına göre 2 hasta evre IB; 1 hasta evre IA kabul edildi (Tablo XII; Şekil 17).

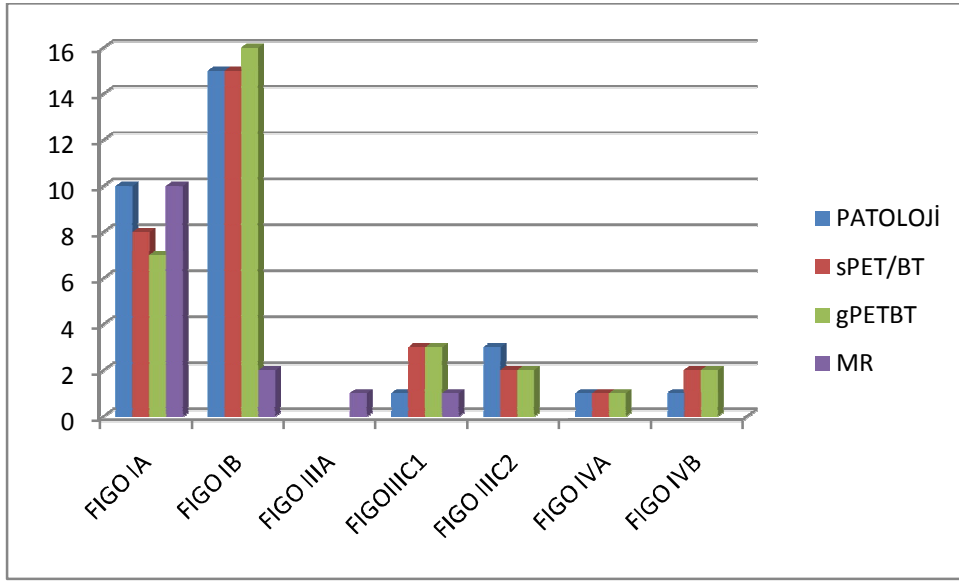
Tablo XII-Hastaların cerrahi, s PET-BT, g PET/BT ve MR FIGO evreleri

Hasta No	Cerrahi FIGO	sPET/BT FIGO	gPET/BT FIGO	MR FIGO
1	IB	IB	IB	IA
2	IA	IB	IB	IB
3	IB	IB	IB	IB
4	IVB	IVB	IVB	-
5	IB	IVB	IVB	-
6	IA	IA	IA	-
7	IB	IA	IB	IA
8	IIIC2	IIIC2	IIIC2	-
9	IVA	IVA	IVA	-
10	IIIC1	IIIC1	IIIC1	IIIC1
11	IA	IA	IA	IA
12	IA	IA	IA	IA
13	IA	IB	IB	-
14	IA	IIIC1	IIIC2	-
15	IIIC2	IIIC2	IIIC1	-
16	IIIC2	IA	IA	IA
17	IB	IB	IB	-
18	IB	IB	IB	-
19	IB	IB	IB	-
20	IA	IA	IA	IA

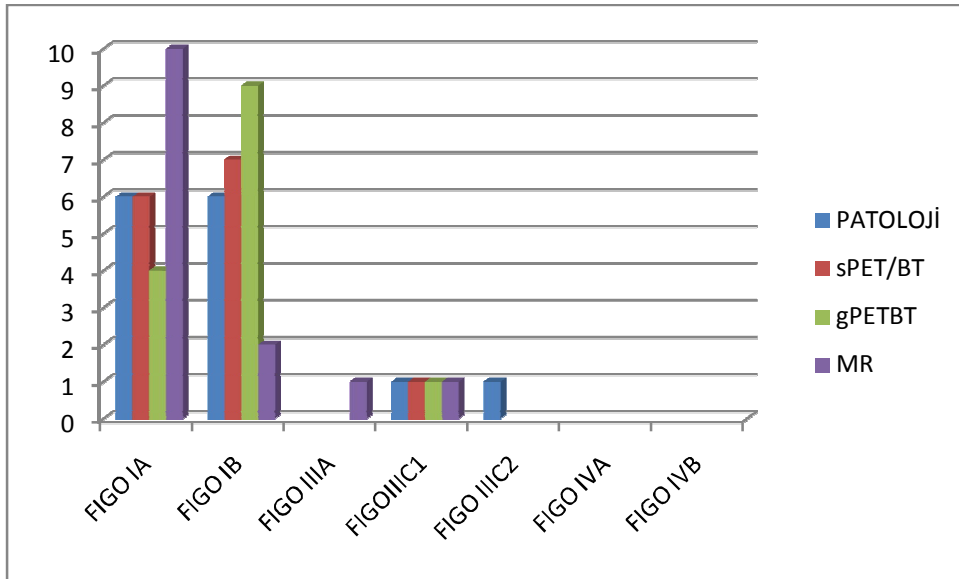
21	IB	IB	IB	IA
22	IB	IB	IB	-

Tablo-XII devam. Hastaların cerrahi, sPET/BT, gPET/BT ve MR FIGO evreleri

Hasta No	Cerrahi FIGO	sPET/BT FIGO	gPET/BT FIGO	MR FIGO
23	IB	IB	IB	-
24	IA	IA	IA	IA
25	IA	IB	IB	IA
26	IB	IB	IB	-
27	IB	IB	IB	IIIA
28	IB	IIIC1	IIIC1	-
29	IB	IB	IB	-
30	IA	IA	IA	-
31	IB	IB	IB	IA



Şekil 16: FIGO 2009 evrelemesi baz alınarak cerrahi ve PET/ BT incelemesine göre hastaların dağılımı (31 hasta üzerinden değerlendirme)



Şekil 17: FIGO evrelemesi baz alınarak cerrahi, MR ve PET/ BT incelemesinin uygulandığı 14 kişilik alt grupta hastaların dağılımı

4.2. Bölge bazında Patoloji, PET/ BT ve MR karşılaştırması

4.2.1. Primer tümör deteksiyonu ve SUV maks değerleri:

Hasta grubunda SUVmaks1 ve SUVmaks2 ortalama değerleri sırasıyla 14,34±7,2 (ortanca:14,4, min: 1,9 maks: 31,9) ve 19,71±11,52 (ortanca:17,28, min:1,79, maks: 45,97) olarak hesaplandı. Ortalama SUVmaks2 değeri SUVmaks1 değerinden anlamlı olarak yüksekti. Δ ortalama (SUVmaks2-SUVmaks1)= 5,38; p=0,0316 idi (Tablo XIII).

Kontrol grubunda SUVmaks1 ve SUV maks2 değerleri ortalamaları sırasıyla, SUVmaks1 =2,87±0,77, SUVmaks2 =2,63±0,75 olarak hesaplandı. SUV maks2 ortalama değeri SUVmaks1 ortalama değerinden anlamlı olarak düşüktü. Δ ortalama (SUVmaks2-SUVmaks1)=-0,23; p=0,01 idi (Tablo XIII).

Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki SUVmaks değerleri karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olarak yüksekti (Δ SUV maks1 (hasta-kontrol) = 11,47, p<0,0001 ; Δ SUVmaks2 (hasta-kontrol)=17,08; p<0,0001 idi (Tablo XIII).

Tablo XIII: Hasta ve kontrol grubu SUVmaks değerleri karşılaştırması

SUVmaks	HASTA GRUBU (N=31)	KONTROL GRUBU (N=32)
SUVmaks1	14,34±7,2 *	2,87±0,77
SUV maks2	19,71±11,52**	2,63±0,75
Δ SUV(maks2-1)	5,38 p=0,0316	-0,23 p=0,01

* Δ SUVmaks1(hasta-kontrol)= 11,47 p= p<0,0001

** Δ SUVmaks2(hasta-kontrol)= 17,08 p= p<0,0001

F-18 FDG PET/BT incelemede hem standart hem geç görüntülemeye bir hasta dışında tüm hastalarda primer tümör artmış FDG akümülyasyonu gösterdi. Grade 1 klasik tip endometriod adenokarsinoma sahip olan 78 yaşındaki hastanın (**Hasta No: 23-şekil 21**) primer tümör alanındaki SUVmaks değerleri, SUVmaks1: 1,94 ve

SUVmaks2: 1,79 idi. Diğer bütün olgularda primer tümör SUV maks değerleri kontrol grubundan yüksekti (30/31 , % 97) . Bu olgunun patolojik olarak makroskopisinde tümör izlenmezken, mikroskopik incelemesinde tümör, 4 mm kalınlığındaki miyometriumun 3 mm' sine invaze olarak değerlendirildi. Bu hasta MR incelemede de tümör yok olarak raporlanmıştı.

MR incelemede de 14 hastanın 13' ünde uterin lezyon endometrium kanseri olarak yorumlandı (% 93). Yukarıda bahsedilen hastada uterin kavitede tümör yok olarak raporlandı.

Kontrol grubunun uterus kavitelerinden ölçülen SUV değerleri ortalama SUVmax değeri 2,87±0,77 idi. Çalışmamızda normal endometriumun SUVmax değeri 2,87±2SD olarak kabul edildiğinde, hastaların 29/31' i bu değer (4,44) üzerinde bulunmuştur.

Hasta grubumuzda retansiyon indeksi ortalaması (*geçSUVmaks-erken SUVmaks / erken SUVmaks*) 0.35±0.35 (ortanca: 0.36, min: -0.44, maks: 1.12) idi. Kontrol grubumuzda retansiyon indeksi ortalaması -0.11±0.21 (ortanca: -0.12, min:-0.60, maks:0.35) idi. Hasta grubunda 5 hasta dışında tüm hastalarda geç görüntüleme SUVmaks değerlerinde artış saptandı. Beş hastanın 3' ünde RI değeri <-% 10; diğer iki hastada % 29 ve % 44 idi. Kontrol grubunda ise 9/32(%28) hasta dışında tüm hastalarda geç görüntüleme SUV maks değerlerinde düşme saptandı. Dokuz hastanın 4' ünde RI değeri < % 10; diğer 4 hastada RI değerleri <% 15 ve bir hastada % 35 düzeyindeydi. Primer kitle retansiyon indeksinde düşme saptanan 5 hastanın patoloji sonuçları: 4/5 hasta endometrioid tip adenokarsinom, grade I ve 1/5 hasta heterolog birleşimli müllerien adenokarsinom idi.

Cerrahi-patolojik evrelemede 10 hasta yüzeysel (skor1: evre 1A) , 14 hasta derin miyometrial invazyon (skor2: evre 1B); 6 hasta endoservikal tutulumla birlikte yüzeysel ya da derin invazyon (skor 3: evre1A/1B), 1 hasta da vajen- parametrium yayılımı (skor 6 -IIIB) gösterdi .

Standart PET/BT incelemede; 7 hasta yüzeysel (skor1: evre 1A), 16 hasta derin miyometrial invazyon (skor2: evre 1B); 6 hasta endoservikal tutulumla birlikte yüzeysel ya da derin invazyon (skor 3: evre1A/1B), 2 hasta da vajen- parametrium yayılımı gösterdi (skor 6-IIIB). Geç PET/BT incelemede; 6 hasta yüzeysel (skor1: evre 1A), 17

hasta derin miyometrial invazyon (skor2: evre 1B); 6 hasta endoservikal tutulumla birlikte yüzeysel ya da derin invazyon (skor 3: evre1A/1B), 2 hasta da vajen-parametrium yayılımı gösterdi (skor 6 -IIIB) .

MR incelemede; 11 hasta yüzeysel (skor1: evre 1A), 2 hasta derin miyometrial invazyon (skor2: evre 1B); 1 hasta da vajen- parametrium yayılımı gösterdi (skor 6 - IIIB) .

4.2.2. Patoloji, sPET/ BT, gPET/ BT ve MR uterus invazyonu, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz yönünden bölgesel bazda karşılaştırılması:

Patoloji sonuçları ile sPET/ BT sonuçları arasında tüm bölgelerde iyi derecede uyum saptandı (kappa: 0,68- 0,79; p<0,001) (Tablo XIV)

Tablo XIV: Bölge bazında semikantitatif skorlamada patoloji ve sPET/ BT sonuçlarının uyumu

Karşılaştırma	Bölge	Kappa	P
Patoloji –sPET/ BT	Uterus İnvazyonu	0.70	0.000
	Lenf Nodu	0.68	0.000
	Metastazı		
	Uzak metastaz	0.79	0.000

Tablo XV: Uterus invazyonu için sPET /BT ve cerrahi evreleme çapraz tablosu

Cerrahi Evreleme	sPET/BT Evreleme			
	1(IA)	2 (IB)	3(IA/B)	6 (IIIB)
1(IA)	6	4	0	0
2 (IB)	1	12	0	1
3(IA/B)	0	0	6	0
6(IIIB)	0	0	0	1

Skor1= evre 1A: Yüzeysel Miyometrial İnvazyon;

Skor2= evre 1B : Derin Miyometrial İnvazyon

Skor 3= evre1A/1B: Endoservikal tutulumla birlikte yüzeysel ya da derin invazyon

Skor 6=evre IIIB: Vajen- parametrium yayılımı

Uterus invazyonu değerlendirmesinde 25/ 31 hastada (% 81) tam uyum vardı (6 hasta skor 1; 12 hasta skor 2; 6 hasta skor 3 ve 6 hasta skor 1). Dört hasta cerrahi evrelemede skor 1 iken, sPET/BT evrelemede skor 2 olarak değerlendirildi. Bir hasta cerrahi evrelemede skor 2 alırken; sPET/BT evrelemede skor 1 olarak değerlendirildi. Bir hasta ise cerrahi evrelemede skor 2, sPET/BT evrelemede ise skor 6 olarak değerlendirildi.

Tablo XVI: A skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirmesinde sPET/BT - cerrahi evreleme çapraz tablosu.

Cerrahi Evreleme	sPET/BT Evreleme		
		1(LN-)	2 (IIC1)
1(LN-)	24	2	0
2 (IIC1)	0	1	0
3(IIC2)	1	0	3

Skor1= evre < IIC: LN metastazı yok.

Skor2= evre IIC1 : Pelvik bölge lenf nodu metastazı

Skor 3= evre IIC2: Paraaortik bölge lenf nodu metastazı (Pelvik lenf nodu metastazı var ya da yok).

Patoloji ile lenf nodu metastazında uyumlu olan hastalardaki lenf nodlarının en küçüğü 5x6 mm, en büyüğü 23x25mm (aksiyel eksen) boyutundadır (ort= 11±6) .Yalancı pozitif saptanan lenf nodlarının ise en küçüğünün boyutu 6x6 mm, en büyüğü 7x11 mm dir (ort= 10±3) .

Cerrahi evrelemede 26/31 hastada (%84) lenf nodu metastazı saptanmazken; 1 hastada pelvik, 4 hastada da paraaortik lenf nodlarında metastaz saptandı. 28/31 hastada (% 90) hastada tam uyum vardı (24 hasta skor 1; 1 hasta skor 2; 3 hasta skor 3). 24/31 hastada hem cerrahi hem de sPET/BT incelemede metastatik lenf nodu yoktu. Uyumsuz olan iki hastada cerrahi evrelemede lenf nodu saptanmazken, sPET/BT evrelemede ise pelvik lenf nodu pozitifliği vardı (Şekil 27). Bir hastada ise cerrahi evrelemede pozitif paraaotik lenf nodu saptanırken , sPET/BT evrelemede pozitif lenf nodu yoktu.

Tablo XVII: B skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde sPET/BT ve cerrahi evreleme çapraz tablosu

		sPET/BT Evreleme			
Cerrahi Evreleme		1 (LN-)	2 (IIC1)	3(IIC1)	6(IIC2)
	1 (LN-)	24	0	2	0
	2(IIC1)	0	1	0	0
	5(IIC2)	1	0	0	0
	6(IIC2)	0	0	0	3

Skor1= evre < IIC: LN metastazı yok.

Skor2= evre IIC1 : Sağ pelvik bölge lenf nodu metastazı

Skor 3= evre IIC1: Sol Pelvik bölge lenf nodu metastazı)

Skor 5= evre IIC2: Paraaortik lenf nodu metastazı (Pelvik lenf nodu metastazı var ya da yok)

Skor 6= evre IIC2 : Pelvik(sağ/sol) ve paraaortik lenf nodu

Ayrıntılı bölgesel değerlendirmede cerrahi ve sPET/BT karşılaştırmada; iki hasta cerrahi evrelemede skor 1 alırken sPET/BT evrelemede skor 3 (sol pelvik LN tutulumu) olarak değerlendirildi (şekil 27). Bir hasta cerrahi evrelemede skor 5 (paraaortik LN tutulumu) alırken, sPET/BT evrelemede skor 1 olarak değerlendirildi.

Ayrıntılı bölgesel değerlendirmede (lenf nodu metastazı saptamada); tüm metodlar arasında çapraz tablo oluşturmada simetrik skorlar elde edilemediğinden kapa değeri hesaplanamadı.

Tablo XVIII: Uzak metastaz değerlendirilmesinde sPET/BT ve cerrahi evreleme çapraz tablosu

		sPET/BT Evreleme		
Cerrahi Evreleme		1 (M-)	2 (IVA)	3(IVB)
	1 (M-)*	28	0	1
	2 (IVA)	0	1	0
	3(IVB)	0	0	1

Skor1= evre < IV: Uzak metastaz yok.

Skor2= evre IVA : Mesane ve/veya bağırsak mukozası tutulumu

Skor 3= evre IVB: Uzak metastaz mevcut

Uzak metastaz değerlendirmede 30/ 31 hastada (%97) tam uyum vardı. Bir hasta cerrahi evrelemede skor 1 alırken; sPET/BT evrelemede skor 3 olarak değerlendirildi.

Patoloji sonuçları ile gPET/ BT sonuçları arasında uterus invazyonu ve uzak metastaz değerlendirmesinde uyum iyi derecedeyken (kapp: 0,70- 0,79; p<0,001); lenf nodu metastazı incelemesinde orta derecede uyum saptandı (kapp: 0,58; p<0,001) (Tablo XIX).

Tablo XIX: Bölge bazında semikantitatif skorlamada patoloji ve gPET/BT sonuçlarının uyumu

Karşılaştırma	Bölge	Kappa	P
Patoloji –gPET/ BT	Uterus İnvazyonu	0.70	0.000
	Lenf Nodu	0.58	0.000
	Metastazı		
	Uzak metastaz	0.79	0.000

Tablo XX: Uterus invazyonu değerlendirmesinde gPET/BT ve cerrahi evreleme çapraz tablosu

Cerrahi Evreleme	gPET/BT Evreleme			
	1(IA)	2 (IB)	3(IA/B)	6 (IIIB)
1(IA)	6	4	0	0
2 (IB)	0	13	0	1
3(IA/B)	0	0	6	0
6 (IIIB)	0	0	0	1

Skor1= evre 1A: Yüzeysel Miyometrial İnvazyon

Skor2= evre 1B : Derin Miyometrial İnvazyon

Skor 3= evre1A/1B: Endoservikal tutulumla birlikte yüzeysel ya da derin invazyon

Skor 6=evre IIIB: Vajen- parametrium yayılımı

Uterus invazyonu değerlendirmesinde, cerrahi - gPET/BT karşılaştırmasında 26/ 31 hastada (% 84) tam uyum vardı. Dört hasta cerrahi evrelemede skor 1 alırken gPET/BT evrelemede skor 2 olarak değerlendirildi. Bir hasta cerrahi evrelemede skor 2 alırken, gPET/BT evrelemede skor 6 olarak değerlendirildi.

Tablo XXI: A skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirmesinde cerrahi ve gPET/BT evreleme çapraz tablosu

Cerrahi Evreleme	gPET/BT Evreleme			
		1 (LN-)	2 (IIC1)	3(IIC2)
1 (LN-)	24	1	1	
2 (3C1)	0	1	0	
3(IIC2)	1	1	2	

Skor1= evre < IIC: LN metastazı yok.

Skor2= evre IIC1 : Pelvik bölge lenf nodu metastazı

Skor 3= evre IIC2: Paraaortik bölge lenf nodu metastazı (Pelvik lenf nodu metastazı var ya da yok)

Tablo XXII: B skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirmesinde cerrahi ve gPET/BT evreleme çapraz tablosu

Cerrahi Evreleme	gPET/BT Evreleme					
		1 (LN-)	2 (IIC1)	3(IIC1)	5(IIC2)	6(IIC2)
1 (LN-)	24	0	1	1	0	
2(IIC1)	0	1	0	0	0	
5(IIC2)	1	0	0	0	0	
6(IIC2)	0	0	1	0	2	

Skor1= evre < IIC: LN metastazı yok.

Skor2= evre IIC1 : Sağ pelvik bölge lenf nodu metastazı

Skor 3= evre IIC1: Sol Pelvik bölge lenf nodu metastazı)

Skor 5= evre IIC2: Paraaortik lenf nodu metastazı (Pelvik lenf nodu metastazı var ya da yok)

Skor 6= evre IIC2 : Pelvik(sağ/sol) ve paraaortik lenf nodu

Lenf nodu metastazı değerlendirmesinde, cerrahi - gPET/BT karşılaştırmasında 27/31 hastada (% 81) hastada tam uyum vardı Bir hasta cerrahi evrelemede skor 1 alırken, gPET/BT evrelemede skor 2 olarak değerlendirildi. Bir hasta cerrahi evrelemede skor 1 alırken, g PET/BT evrelemede skor 3 olarak değerlendirildi. Bir hasta cerrahi evrelemede skor 3 alırken, gPET/BT evrelemede skor 1 olarak değerlendirildi. Bir hasta cerrahi evrelemede skor 3 alırken, gPET/BT evrelemede skor 2 olarak değerlendirildi.

Ayrıntılı bölgesel lenf nodu metastazı değerlendirmede bir hasta cerrahi evrelemede skor 1 alırken, gPET/BT evrelemede skor 3; bir hasta cerrahi evrelemede skor 1 alırken, g PET/BT evrelemede skor 5 olarak değerlendirildi. Bir hasta cerrahi evrelemede skor 5 alırken, gPET/BT evrelemede skor 1; bir hasta da cerrahi evrelemede skor 6 alırken, gPET/BT evrelemede skor 3 olarak değerlendirildi.

Tablo XXIII: Uzak Metastaz Açısından Cerrahi ve gPET/BT Evreleme Çapraz Tablosu

Cerrahi Evreleme	gPET/BT Evreleme		
	1 (M-)	2 (IVA)	3(IVB)
1 (M-)	28	0	1
2 (IVA)	0	1	0
3(IVB)	0	0	1

Skor1= evre < IV: Uzak metastaz yok.
Skor2= evre IVA : Mesane ve/ veya bağırsak mukozası metastazı
Skor 3= evre IVB: Uzak metastaz mevcut

Uzak metastaz değerlendirmesinde, cerrahi - gPET/BT karşılaştırmasında 30/31 hastada (% 97) tam uyum vardı. Bir hastada cerrahi evrelemede ekstrauterin yayılım izlenmezken gPET/BT evrelemede metataz pozitif olarak değerlendirildi.

Standart PET/ BT ile gPET/ BT sonuçları arasında uterus invazyonu ve uzak metastaz değerlendirmesinde uyum mükemmel derecedeyken (kappa: 0,95-1; p<0,001); lenf nodu metastazı incelemesinde iyi derecede uyum saptandı (kappa: 0,80; p<0,001) (Tablo XXIV).

Tablo XXIV: Bölge bazında semikantitatif skorlamada sPET/ BT ve gPET/ BT sonuçlarının uyumu

Karşılaştırma	Bölge	Kappa	p
sPET/ BT –gPET/ BT	Uterus İnvazyonu	0.95	0.000
	Lenf Nodu Metastazı	0.80	0.000
	Uzak metastaz	1	0.000

Tablo XXV: Uterus invazyonu açısından sPET/BT ve gPET/BT evreleme çapraz tablosu

s PET/BT Evreleme	gPET/BT Evreleme				
		1(IA)	2(İB)	3(İA/İB)	6(İİİB)
1(İA)		6	1	0	0
2(İB)		0	16	0	0
3(İA/İB)		0	0	6	0
6(İİİB)		0	0	0	2

Skor1= evre 1A: Yüzeysel Miyometrial İnvazyon

Skor2= evre 1B : Derin Miyometrial İnvazyon

Skor 3= evre1A/1B: Endoservikal tutulumla birlikte yüzeysel ya da derin invazyon

Skor 6=evre İİİB: Vajen- parametrium yayılımı

Uterus invazyonunu değerlendirmede, sPET/BT - gPET/BT karşılaştırmasında 30/ 31 hastada (% 97) hastada tam uyum vardı Bir hasta sPET/BT evrelemede skor 1 alırken, gPET/BT evrelemede skor 2 olarak değerlendirildi.

Tablo XXVI:A skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde sPET/BT ve gPET/BT evreleme karşılaştırma tablosu

s PET/BT Evreleme	gPET/BT Evreleme		
		1(LN-)	2 (IIC1)
1(LN-)	25	0	0
2 (IIC1)	0	2	1
3(IIC2)	0	1	2

Skor1= evre < IIC: LN metastazı yok.

Skor2= evre IIC1 : Pelvik bölge lenf nodu metastazı

Skor 3= evre IIC2: Paraaortik bölge lenf nodu metastazı (Pelvik lenf nodu metastazı var ya da yok)

Tablo XXVII: B skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde sPET/BT ve gPET/BT Evreleme Karşılaştırma Tablosu

sPET/BT Evreleme	gPET/BT Evreleme				
		1 (LN-)	2 (IIC1)	3(IIC1)	5(IIC2)
1 (LN-)	25	0	0	0	0
2 (IIC1)	0	1	0	0	0
3(IIC1)	0	0	1	1	0
6(IIC2)	0	0	1	0	2

Skor1= evre < IIC: LN metastazı yok.

Skor2= evre IIC1 : Sağ pelvik bölge lenf nodu metastazı

Skor 3= evre IIC1: Sol Pelvik bölge lenf nodu metastazı

Skor 5= evre IIC2: Paraaortik lenf nodu metastazı (Pelvik lenf nodu metastazı var ya da yok)

Skor 6= evre IIC2 : Pelvik(sağ/sol) ve paraaortik lenf nodu

Lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde, sPET/BT-gPET/BT karşılaştırmasında 29/ 31 hastada (% 94) hastada tam uyum vardı. Bir hasta sPET/BT evrelemede skor 2 alırken, gPET/BT evrelemede skor 3 olarak değerlendirildi. Bir hasta sPET/BT evrelemede skor 3 alırken, g PET/BT evrelemede skor 2 olarak değerlendirildi.

Ayrıntılı bölgesel lenf nodu metastazı değerlendirmede , sPET/BT-gPET/BT karşılaştırmasında 29/31(%94) hastada tam uyum vardı (25 hasta skor 1, 1 hasta skor 2, 1 hasta skor 3,2 hasta skor 6). Bir hasta sPET/BT evrelemede skor 1 alırken, gPET/BT evrelemede skor 3 olarak değerlendirildi.

Tablo XXVIII: Uzak metastaz açısından sPET/BT ve gPET/BT evreleme çapraz tablosu

s PET/BT Evreleme	gPET/BT Evreleme			
		1 (M-)	2 (IVA)	3(IVB)
1 (M-)		28	0	0
2 (IVA)		0	1	0
3(IVB)		0	0	2

Skor1= evre <IV: Uzak metastaz yok.

Skor2= evre IVA : Mesane ve/ veya bağırsak mukozası tutulumu

Skor 3= evre IVB: Uzak metastaz mevcut

Uzak metastaz değerlendirmesinde, sPET/BT - gPET/BT karşılaştırmasında 31/ 31 hastada (% 100) hastada tam uyum vardı (28 hasta skor 1; 1 hasta skor 2 ve 2 hasta skor 3).

Patoloji sonuçları ile MR sonuçları arasında bölgesel karşılaştırmada skorlamalar eşleşmediğinden kappa değeri hesaplanamadı.

Tablo XXIX: Uterus invazyonu açısından MR ve cerrahi evreleme çapraz tablosu

Cerrahi Evreleme	MR Evreleme			
		1 (IA)	2 (IB)	5(IIIA)
1 (IA)		5	1	0
2 (IB)		5	1	0
3(IA/IB)		1	0	1

Skor1= evre IA: Yüzeysel Miyometrial İnvazyon

Skor2= evre IB : Derin Miyometrial İnvazyon

Skor 3= evreIA/IB: Endoservikal tutulumla birlikte yüzeysel ya da derin invazyon

Skor 5=evre IIIA: Seroza ve/veya adeneksiyel tutulum

Cerrahi evreleme ve MR sonuçları karşılaştırıldığında, 6/ 14 (% 43) hastada tam uyum saptandı. Bir hasta cerrahi evrelemede skor 1 alırken MR evrelemede skor 2 olarak değerlendirildi. Beş hasta cerrahi evrelemede skor 2 alırken, MR evrelemede skor 1; 1 hasta cerrahi evrelemede skor 3 alırken MR ile evrelemede ise skor 1 ve 1 hasta cerrahi evrelemede skor 3 alırken, MR ile evrelemede skor 5 olarak değerlendirildi. 14 hastalık alt grupta miyometrial invazyon saptamada cerrahi-

sPET/BT arasında 11/14 hastada ($\kappa=0,65$, $p=0,01$) , cerrahi-gPET/BT arasında 12/14 hastada ($\kappa=0,77$, $p=0,000$) tam uyum saptandı.

Tablo XXX: A skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde MR ve cerrahi evreleme çapraz tablosu

		MR Evreleme	
Cerrahi Evreleme		1(LN-)	2 (IIC1)
	1(LN-)	12	0
	2 (IIC1)	0	1
	3(IIC1)	1	0

Skor1= evre < IIC: LN metastazı yok.

Skor2= evre IIC1 : Pelvik bölge lenf nodu metastazı

Skor 3= evre IIC2: Paraaortik bölge lenf nodu metastazı

Tablo XXXI: B skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde MR ve cerrahi evreleme çapraz tablosu

		MR Evreleme	
Cerrahi Evreleme		1(LN-)	2 (IIC1)
	1(LN-)	12	0
	2 (IIC1)	0	1
	5(IIC2)	1	0

Skor1= evre < IIC: LN metastazı yok.

Skor2= evre IIC1 : Sağ pelvik bölge lenf nodu metastazı

Skor 5= evre IIC2: Paraaortik lenf nodu metastazı (Pelvik lenf nodu metastazı var ya da yok)

Lenf nodu metastazını değerlendirmede cerrahi evreleme ile MR sonuçları karşılaştırıldığında; 13/ 14 (% 93) hastada tam uyum saptandı. Bir hasta cerrahi evrelemede skor 3 alırken MR evrelemede skor 1 olarak değerlendirildi. Ayrıntılı bölgesel değerlendirmede bir hasta cerrahi evrelemede skor 5 alırken, MR ile yapılan evrelemede skor 1 olarak değerlendirildi.

Manyetik rezonans incelemesi olan 14 kişilik alt grupta cerrahi ile uyumlu olarak MR' da da ekstrauterin metastaz saptanmadı.

Standart PET/BT ve gPET/BT ile MR sonuçları arasında bölgesel karşılaştırmada, patolojik lenf nodu öngörüsünde uyum tamdı (kappa: 1; p<0,001). Ancak sPET/BT ve gPET/BT ile MR sonuçları arasında bölgesel karşılaştırmada, uterus invazyonu ve uzak metastaz değerlendirmede simetrik çapraz tablo oluşturulamadığından kappa değerleri hesaplanamadı (Tablo XXXII- XXXVI).

Tablo XXXII: Bölge bazında semikantitatif skorlamada sPET/ BT ve MR sonuçlarının uyumu

Karşılaştırma	Bölge	Kappa	p
sPET/ BT-MR	Uterus İnvazyonu	*	*
	Lenf Nodu Metastazı	1	0.000
	Uzak metastaz	*	*

* Bölgesel karşılaştırmada skorlamalar eşleşmediğinden kapa değeri hesaplanamadı.

Tablo XXXIII: Uterus İnvazyonu Açısından MR ve sPET/BT Evreleme Çapraz Tablosu

sPET/BT	MR			
		1(IA)	2 (IB)	5(IIIA)
1(IA)		5	0	0
2 (IB)		5	2	0
3(IA/IB)		1	0	1

Skor1= evre 1A: Yüzeysel Miyometrial İnvazyon

Skor2= evre 1B : Derin Miyometrial İnvazyon

Skor 3= evre1A/1B: Endoservikal tutulumla birlikte yüzeysel ya da derin invazyon

Skor 5=evre IIIA: Seroza ve/veya adeneksiyel tutulum

Uterus invazyonu değerlendirmede sPET/BT evreleme ile MR sonuçları karşılaştırıldığında, 7/14 (% 50) hastada tam uyum saptandı. Beş hasta sPET/BT evrelemede skor 2 alırken; MR evrelemede skor 1 olarak değerlendirildi. Bir hasta sPET/BT evrelemede skor 3 alırken, MR evrelemede skor 1; 1 hastada sPET/BT olarak skor 3; MR evrelemede ise skor 5 olarak değerlendirildi.

Tablo XXXIV: A skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde MR ve sPET/BT Evreleme Çapraz Tablosu

sPET/BT evreleme	MR evreleme	
	1(LN-)	2 (IIC1)
1(LN-)	13	0
2 (IIC1)	0	1

Skor1= evre < IIC: LN metastazı yok.

Skor2= evre IIC1 : Pelvik bölge lenf nodu metastazı

Tablo XXXV: B skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde MR ve sPET/BT Evreleme Çapraz Tablosu

sPET/BT evreleme	MR evreleme	
	1(LN-)	2 (IIC1)
1(LN-)	13	0
2 (IIC1)	0	1

Skor1= evre < IIC: LN metastazı yok.

Skor2= evre IIC1 : Sağ pelvik bölge lenf nodu metastazı

Lenf nodu metastazı değerlendirmede sPET/BT evreleme ile MR evreleme sonuçları karşılaştırıldığında, 14/14 (%100) hastada tam uyum saptandı. Ayrıntılı bölgesel değerlendirmede de sPET/BT evreleme ile MR evreleme sonuçları arasında uyum tamdı.

Manyetik rezonans incelemesi olan cerrahi sonuçlarında da negatif olduğu 14 kişilik alt grupta hem standart hem de geç PET/BT inceleme ile uyumlu olarak da ekstraüterin metastaz saptanmadı .

Tablo XXXVI: Bölge bazında semikantitatif skorlamada gPET/BT ve MR sonuçlarının uyumu

Karşılaştırma	Bölge	Kappa	p
gPET/ BT-MR	Uterus İnvazyonu	*	
	Lenf Nodu Metastazı	1	0.000
	Uzak metastaz	*	*

* Bölgesel karşılaştırma skorlamasında simetrik çapraz tablo oluşmadığından kappa değeri hesaplanamadı.

Tablo XXXVII: Uterus invazyonu açısından MR ve gPET/BT Evreleme Çapraz Tablosu

gPET/BT	MR			
		1 (IA)	2 (IB)	5(IIIA)
1 (IA)		4	0	0
2 (IB)		6	2	0
3(IA/IB)		1	0	1

Skor1= evre IA: Yüzeysel Miyometrial İnvazyon

Skor2= evre IB : Derin Miyometrial İnvazyon

Skor 3= evreIA/IB: Endoservikal tutulumla birlikte yüzeysel ya da derin invazyon

Skor 5=evre IIIA: Seroza ve/veya adeneksiyel tutulum

Uterus invazyonu değerlendirmede gPET/BT evreleme ile MR sonuçları karşılaştırıldığında, 6/ 14 (%43) hastada tam uyum saptandı. Altı hasta gPET/BT evrelemede skor 2 alırken; MR evrelemede skor 1 olarak değerlendirildi. Bir hasta gPET/BT evrelemede skor 3 alırken, MR evrelemede skor 1; 1 hastada gPET/BT evrelemede skor 3; MR evrelemede ise skor 5 olarak değerlendirildi.

Tablo XXXVIII: A skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde MR ve gPET/BT evreleme çapraz tablosu

	MR evreleme		
gPET/BT evreleme		1 (LN-)	2 (IIC1)
1 (LN-)		13	0
2 (IIC1)		0	1

Skor1= evre < IIC: LN metastazı yok.

Skor2= evre IIC1 : Pelvik bölge lenf nodu metastazı

Tablo XXXIX: B Skorlaması kullanılarak yapılan lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde MR ve gPET/BT evreleme çapraz tablosu

	MR evreleme		
gPET/BT evreleme		1 (LN-)	2 (IIC1)
1 (LN-)		13	0
2 (IIC1)		0	1

Skor1= evre < IIC: LN metastazı yok.

Skor2= evre IIC1 : Sağ pelvik bölge lenf nodu metastazı

Lenf nodu metastazı değerlendirmede gPET/BT evreleme ile MR evreleme sonuçları karşılaştırıldığında, 14/14 (%100) hastada tam uyum saptandı. Ayrıntılı bölgesel değerlendirmede de gPET/BT evreleme ile MR evreleme sonuçları arasında uyum tamdı.

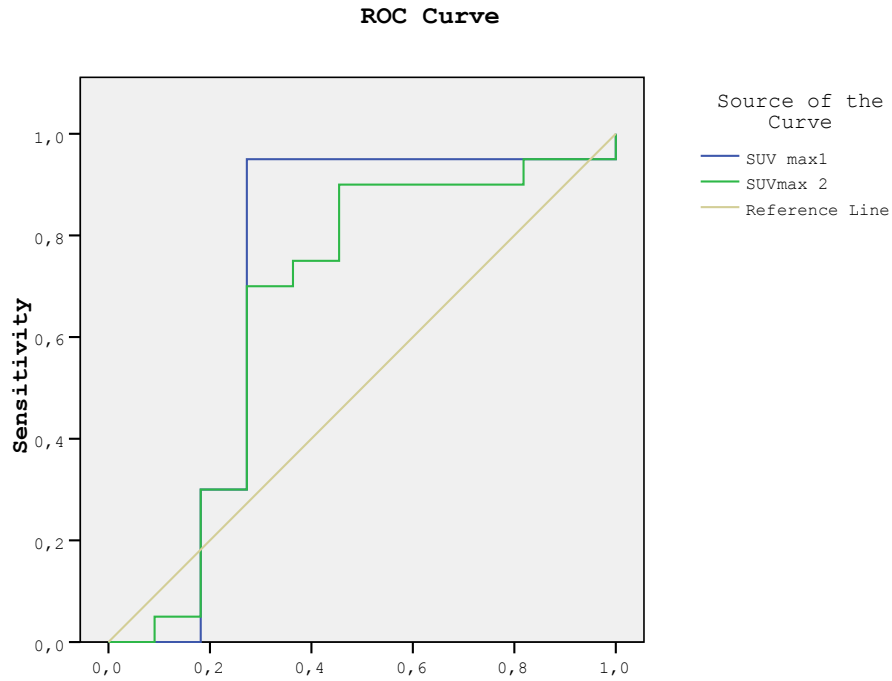
Tablo XL: Bölge bazında PET/ BT ve MR'ın derin miyometrial invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastazı saptamadaki duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluğu

		sPET/ BT	gPET/ BT	MR**
Miyometrial İnvazyon	Sensitivite(%)	95	100	29
	Spesifite (%)	64	64	86
	PPD (%)	83	83	67
	NPD (%)	88	100	55
	Doğruluk (%)	84	87	57
Lenf Nodu Metastazı	Sensitivite(%)	80	80	50
	Spesifite (%)	92	92	100
	PPD(%)	67	67	100
	NPD(%)	96	96	92
	Doğruluk (%)	90	90	93
Uzak Metastaz	Sensitivite(%)	100	100	*
	Spesifite (%)	97	97	100
	PPD(%)	67	67	*
	NPD(%)	100	100	100
	Doğruluk (%)	97	97	*

*14 kişilik alt grupta uzak metastaz olmadığından oranlar hesaplanamadı.

4.2.3. Derin Miyometrial İnvazyonu Saptamada SUVmaks Eşik Değerini Belirlemede ROC analizi

Patoloji sonuçlarına göre derin miyometrial invazyonu ($\geq 50\%$), yüzeysel miyometrial ($< 50\%$) invazyondan ayırt etmede **SUVmaks1** değerleri 9.6 olduğunda sensitivite %95, spesifisite ise %73 olmaktadır ; **SUVmaks2** değerleri 14,74 olduğunda sensitivite %75, spesifisite ise %64 olmaktadır. **SUVmaks2** değerleri 17,04 olduğunda sensitivite %70, spesifisite ise %73 olmaktadır(Tablo XLI).



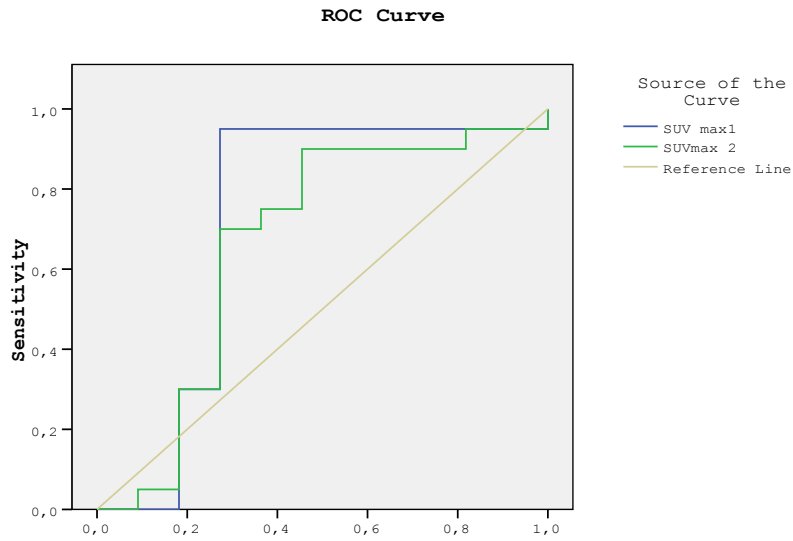
Şekil 18: Patoloji sonuçlarına göre derin miyometrial invazyonu saptamada SUVmaks eşik değeri ROC analizi

Tablo XLI: Miyometrial invazyonu belirlemede SUVmaks eşik değerleri

SUV maks	Eşik değeri	%Sensitivite	%Spesifisite
SUV maks1	9.6	95	73
SUVmaks2	14,74	75	64
SUVmaks2	17,04	70	73

4.2.4. Lenf nodu metastazını saptamada SUVmaks eşik değerini belirlemede ROC analizi

Patoloji sonuçlarına göre, lenf nodu metastazını saptamada **SUVmaks1** değerleri 14,5 olduğunda sensitivite %80, spesifisite ise %58; **SUVmaks2** değerleri 20,9 olduğunda sensitivite %60, spesifisite ise %62 olmaktadır (Tablo XLII).



Şekil 19: Lenf nodu metastazını saptamada SUVmaks eşik değeri ROC analizi

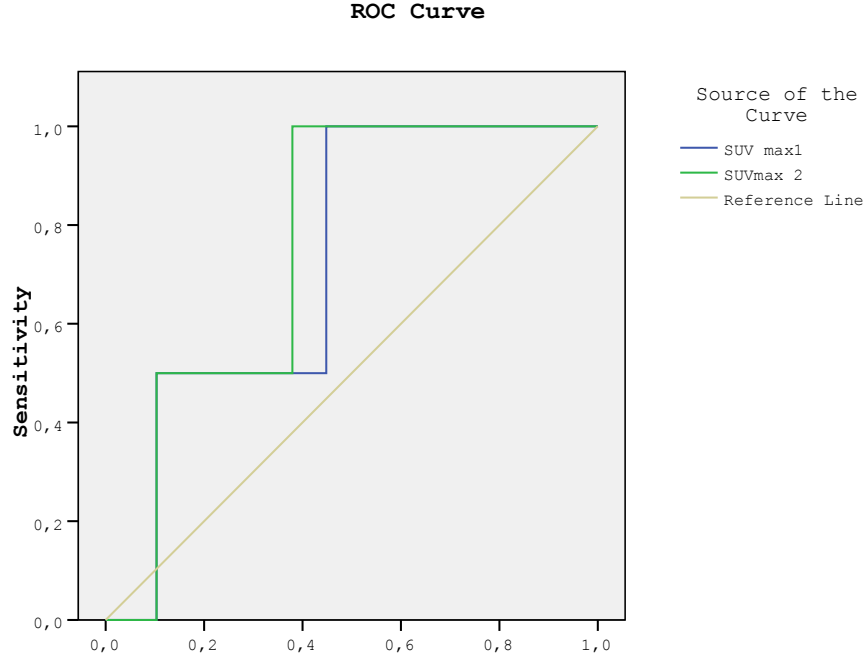
Tablo XLII: Lenf nodu metastazını belirlemede SUV maks eşik değerleri

	Eşik değer	%Sensitivite	%Spesifisite
SUV maks1	14,5	80	58
SUVmaks2	20,9	60	62

4.2.5. Uzak metastazı saptamada SUV maks eşik değerini belirlemede ROC analizi

Patoloji sonuçlarına göre; uzak metastaz saptamada **SUVmaks1** değeri 14.5 olduğunda sensitivite %100, spesifisite ise %50; **SUVmaks1** değeri 21 olduğunda sensitivite %50, spesifisite ise %90; **SUVmaks2** değeri 21 olduğunda sensitivite

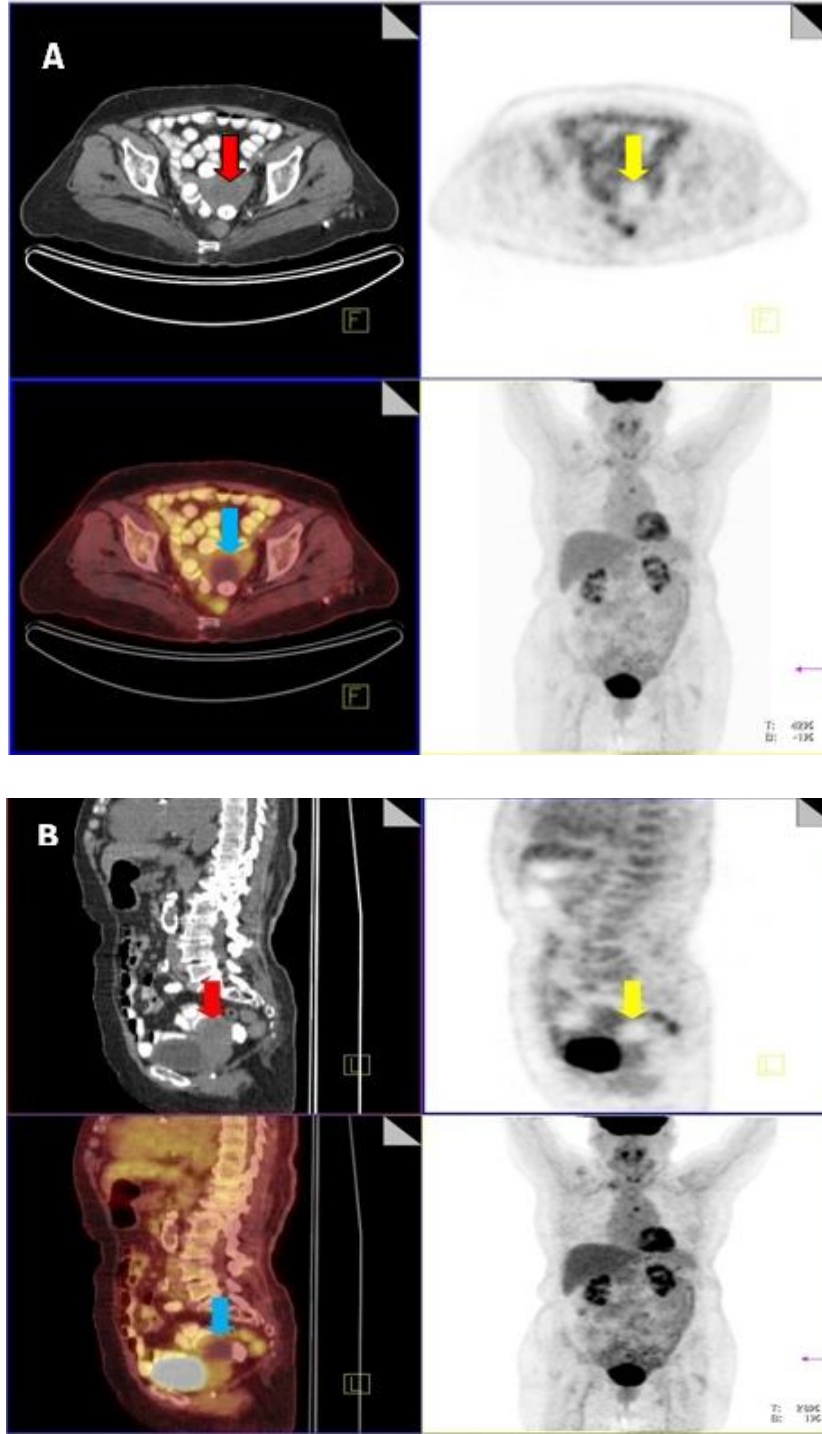
%100, spesifisite ise %62; 33 olduğunda ise sensitivite %50, spesifisite ise %90 olmaktadır (Tablo XLIII).



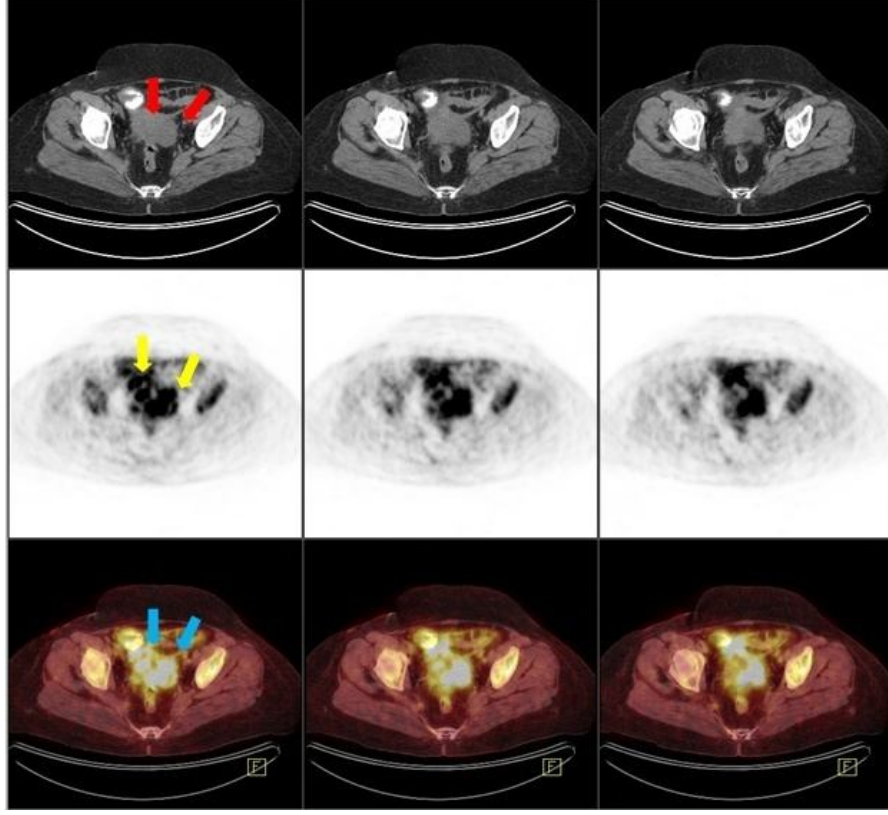
Şekil 20: Uzak metastaz saptamada SUVmaks eşik değeri ROC analizi

Tablo XLIII: Uzak metastaz saptamada SUV maks eşik değerleri ROC analizi

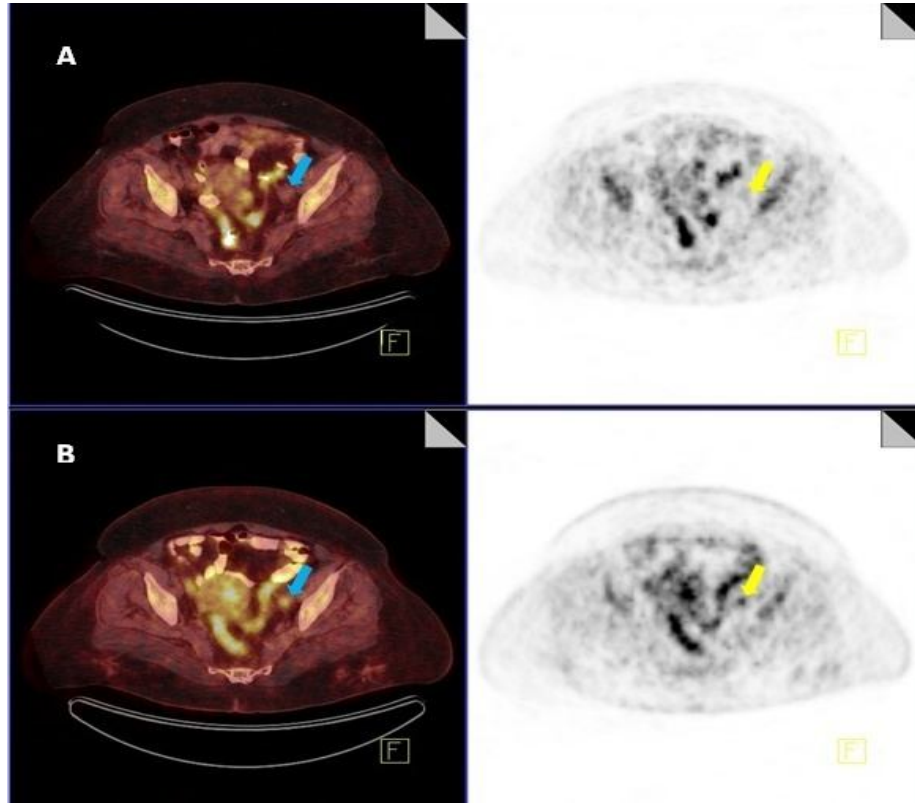
	Eşik değeri	%Sensitivite	%Spesifisite
SUV maks1	14.5	100	50
SUV maks1	21	50	90
SUVmaks2	21	100	62
SUVmaks2	33	50	90



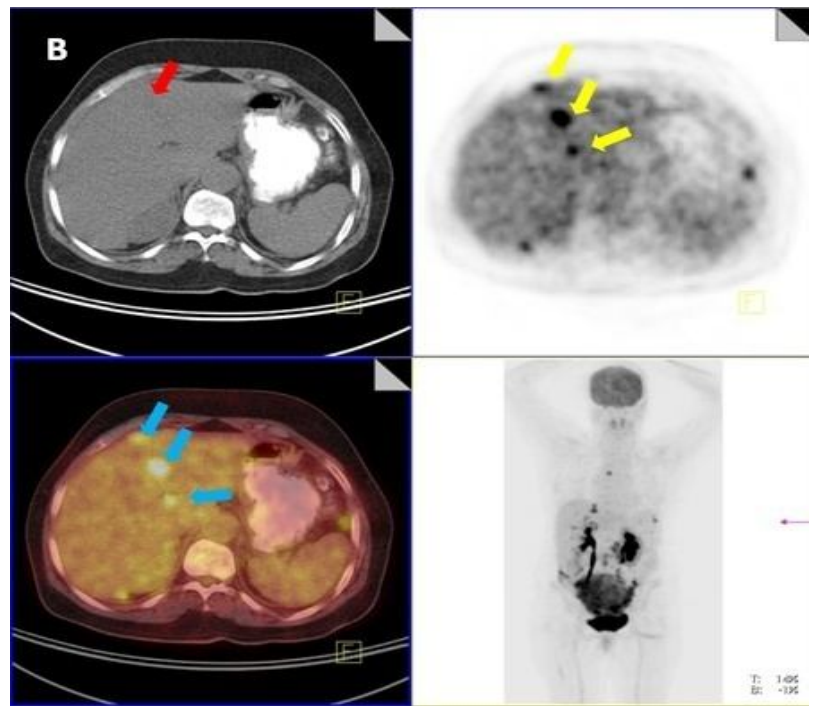
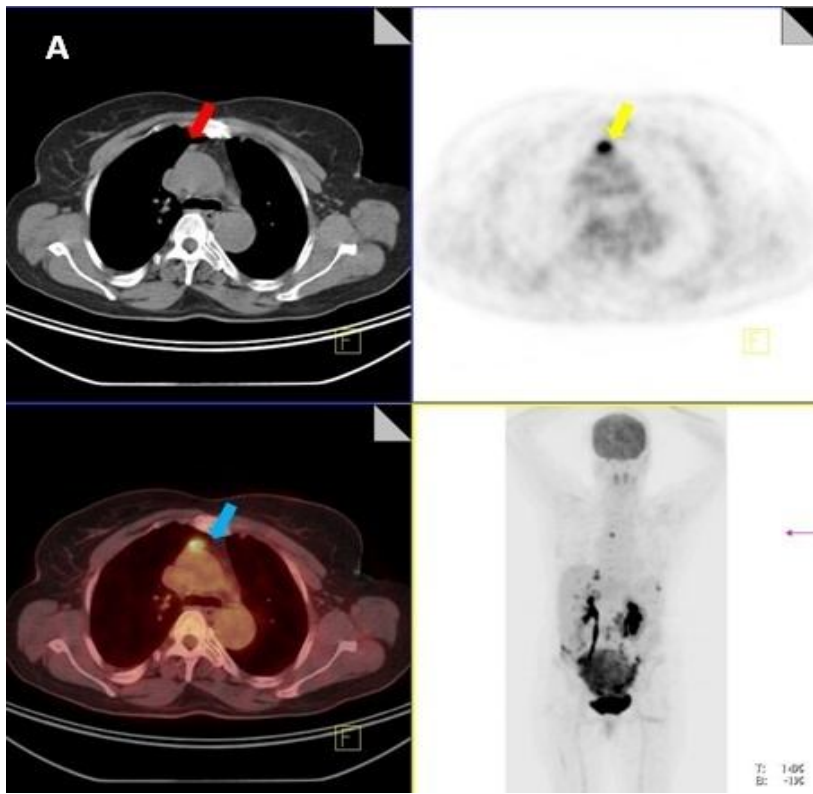
Şekil 21: Aksiyel (A) ve Sagittal (B) görüntülerde sPET/BT’de hipometabolik saptanan uterin lezyon (*Hasta No: 23*) Grade 1 klasik tip endometriod adenokarsinoma sahip olan 78 yaşındaki hastanın primer tümörü hipometabolik saptandı (primer tümör SUVmaks1: 1,94 ve SUVmaks2: 1,79, RI:-0,1 Ca-125:16,9)

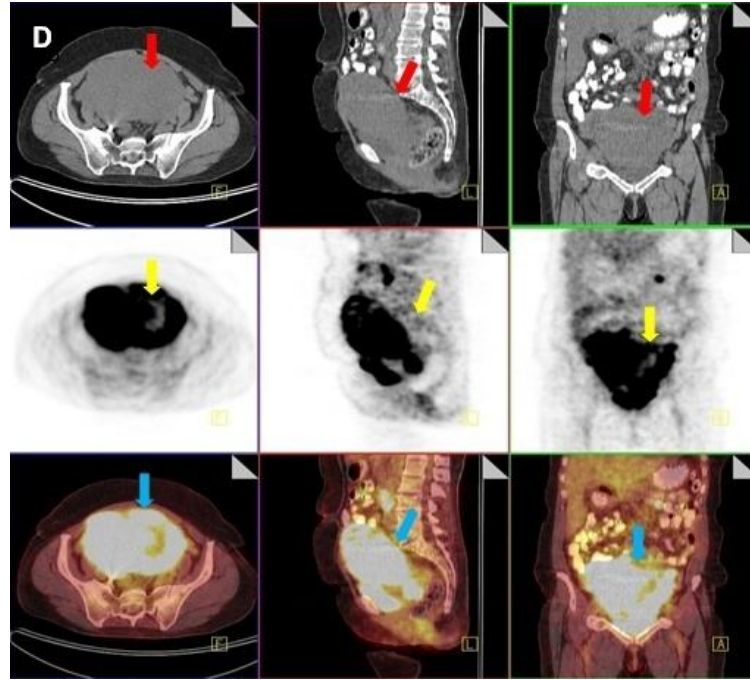
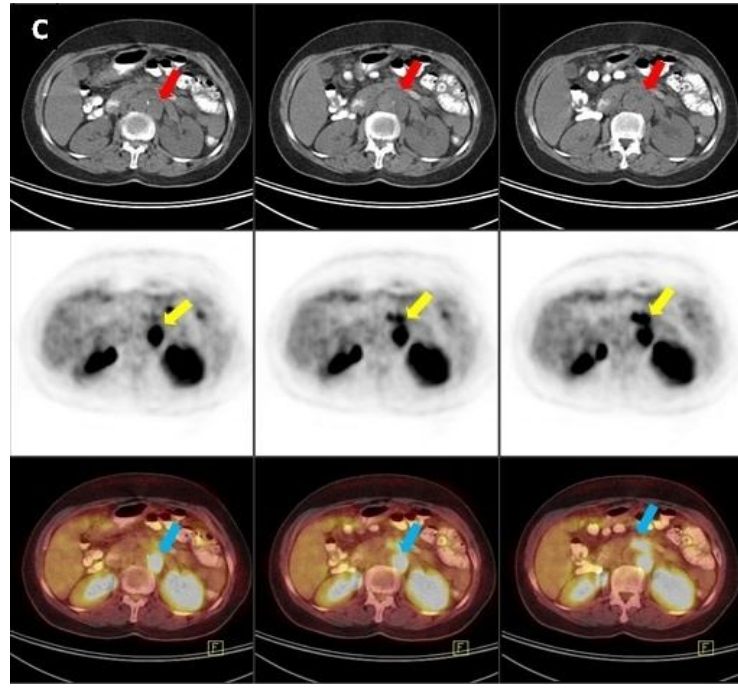


Şekil 22: PET/BT' de saptanan yalancı pozitif parametrial tutulum (*Hasta No:5*) : Grade 1 endometrioid tip adenokarsinoma sahip 61 yaşında hastada patolojik incelemede derin miyometrial invazyon saptanırken PET/BT incelemede parametrial tutulum pozitif olarak değerlendirildi; ancak hastanın geriye yönelik anamnezine bakıldığında patolojik olarak da desteklenen kronik aktif enfeksiyon bulgularına rastlandı (uterin kitle SUVmaks1: 12,63, SUVmaks2: 14,34, RI: 0,14, Ca-125: 85).



Şekil 23: Yalancı pozitif sol pelvik lenf nodu (*Hasta No:14*): Grade 2, iyi diferansiye endometrium adenokarsinomu ve low grade endometrial stromal sarkomu olan 77 yaşında hasta. Standart PET/BT incelemede (B) sol pelvik bölgede SUVmaks:3,95 olan lenf nodu pozitif olarak değerlendirildi. Patolojisi ise metastazla uyumlu değildi. Tanımlanan lenf nodunun SUVmaks değerinin geç çekimlerde (A) kaybolduğu izlendi (Ca-125: 8,3).





Şekil 24: Evre IVB hasta örneği (*Hasta No:4*): Grade 3 endometrial seröz adenokarsinomu olan 63 yaşında hastada PET/BT incelemede prevasküler (A), paraaortik lenf nodu pozitifliği (C), karaciğer metastazı(B) ve intraperitoneal metastaz (D) saptandı (primer kitle SUVmaks1: SUV maks2: ,Ca-125:40).

4.3. Hasta Bazında Cerrahi Evreleme, PET/ BT ve MR karşılaştırması

FIGO 2009 evrelemesine göre patoloji ve PET/ BT sonuçları arasında iyi derecede uyum saptandı.

Tablo XLIV: FIGO Evrelemesine göre Patoloji , PET /BT ve MR' ın Birbirleriyle Uyumu

Karşılaştırma	Kappa	p
Cerrahi- sPET/BT	0.62	0.000
Cerrahi - gPET/BT	0.61	0.000
Cerrahi -MR	*	*
sPET/BT- gPET/BT	0.86	0.000
sPET/BT- MR	*	*
gPET/BT- MR	*	*

* Evre skorlarında tam eşleşme olmadığından kappa değeri hesaplanamadı.

Tablo XLV: Cerrahi ve sPET/BT' nin birbiriyle çapraz uyum tablosu

sPET/BT	Cerrahi						
		1(IA)	2 (IB)	6 (IIC1)	7(IIC2)	8 (IVA)	9 (IVB)
1(IA)	6	1	0	1	0	0	
2 (IB)	3	12	0	0	0	0	
6 (IIC1)	1	1	1	0	0	0	
7(IIC2)	0	0	0	2	0	0	
8 (IVA)	0	0	0	0	1	0	
9 (IVB)	0	1	0	0	0	1	

Hasta bazında değerlendirildiğinde 23/31 hastada (%74) patoloji ve sPET/BT evrelemelerinde uyum tamdı. Bir hasta sPET/BT evrelemesinde evre IA iken, cerrahi evrelemede evre IB; 1 hasta sPET/BT evrelemede IA iken cerrahi evrelemede IIC2 olarak değerlendirildi. Üç hasta sPET/BT evrelemesinde IB; cerrahi evrelemede ise IA

olarak değerlendirildi. Bir hasta sPET/BT evrelemede IIC1 iken, cerrahi evrelemede IA; 1 hasta sPET/BT evrelemede IIC1 iken cerrahi evrelemede IB olarak değerlendirildi. Bir hasta sPET/BT evrelemede IVB iken, cerrahi evrelemede IB olarak değerlendirildi.

Tablo XLVI: Cerrahi ve gPET/BT' nin birbiriyle çapraz uyum tablosu

gPET/BT	Cerrahi						
		1 (IA)	2 (IB)	6 (IIC1)	7(IIC2)	8(IVA)	9 (IVB)
1(IA)	6	0	0	1	0	0	
2 (IB)	3	13	0	0	0	0	
6 (IIC1)	0	1	1	1	0	0	
7(IIC2)	1	0	0	1	0	0	
8 (IVA)	0	0	0	0	1	0	
9 (IVB)	0	1	0	0	0	1	

Hasta bazında değerlendirildiğinde 23/31 hastada (%74) patoloji ve gPET/BT evrelemelerinde uyum tamdı. Bir hasta gPET/BT evrelemede IA iken, cerrahi evrelemede IIC1; 3 hasta gPET/BT evrelemede IB iken cerrahi evrelemede IA olarak değerlendirildi. Bir hasta gPET/BT evrelemede IIC1; cerrahi evrelemede IB olarak değerlendirildi. Bir hasta gPET/BT evrelemede IIC1 iken, cerrahi evrelemede IIC2; 1 hasta gPET/BT evrelemede IIC2 iken cerrahi evrelemede IA olarak değerlendirildi. Bir hasta gPET/BT evrelemede IVB iken, cerrahi evrelemede IB olarak değerlendirildi.

Tablo XLVII :MR ve Cerrahi'nin birbiriyle çapraz uyum tablosu

	Cerrahi				
MR		1(IA)	2 (IB)	6 (III C1)	7 (III C2)
	0(T0)	0	1	0	0
	1(IA)	5	3	0	1
	2 (IB)	1	1	0	0
	4 (III A)	0	1	0	0
	6 (III C1)	0	0	1	0

Hasta bazında değerlendirildiğinde 7/14 hastada (%50) cerrahi ve MR evrelemelerinde uyum tamdı. Bir hasta MR evrelemesinde T0 iken, cerrahi evrelemede IB; 3 hasta MR evrelemede IA iken, cerrahi evrelemede IB olarak değerlendirildi. Bir hasta MR evrelemesinde IB; cerrahi evrelemede IA olarak değerlendirildi. Bir hasta MR evrelemesinde IB iken, cerrahi evrelemede IA olarak değerlendirildi. Bir hasta MR evrelemesinde IIIA iken, cerrahi evrelemede IB olarak değerlendirildi.

Tablo XLVIII: sPET/BT ve g PET/BT 'nin Birbiriyle Çapraz Uyum Tablosu

	g PET/BT						
s PET/BT		1(IA)	2 (IB)	6 (III C1)	7 (III C2)	8 (IVA)	9(IVB)
	1(IA)	7	1	0	0	0	0
	2 (IB)	0	15	0	0	0	0
	6 (III C1)	0	0	2	1	0	0
	7 (III C2)	0	0	1	1	0	0
	8 (IVA)	0	0	0	0	1	0
	9(IVB)	0	0	0	0	0	2

Hasta bazında değerlendirildiğinde 28/31 hastada (%90) sPET/BT ve gPET/BT evrelemelerinde uyum tamdı. Bir hasta sPET/BT evrelemesinde IA iken, gPET/BT

evrelemede IB; 1 hasta sPET/BT evrelemede IIC1 iken gPET/BT evrelemede IIC2 olarak değerlendirildi. Bir hasta sPET/BT evrelemede IIC2 alırken gPET/BT evrelemede IIC1 olarak değerlendirildi.

Tablo XLIX: MR ve sPET/BT ‘nin Birbiriyle Çapraz Uyum Tablosu

s PET/BT	MR					
		0(T0)	1(IA)	2 (IB)	4(IIIA)	6 (IIC1)
1(IA)		0	6	0	0	0
2 (IB)		1	3	2	1	0
6 (IIC1)		0	0	0	0	1

Hasta bazında değerlendirildiğinde 9/14 hastada (%64) sPET/BT ve MR evrelemelerinde uyum tamdı . Bir hasta sPET/BT evrelemesinde IB iken, MR evrelemede T0; 3 hasta sPET/BT evrelemede skor IB iken, MR evrelemede IA olarak değerlendirildi. Bir hasta sPET/BT evrelemede IB iken; MR evrelemede IIIA olarak değerlendirildi.

Tablo L: MR ve g PET/BT ‘nin Birbiriyle Çapraz Uyum Tablosu

gPET/BT	MR					
		0(T0)	1(IA)	2 (IB)	4(IIIA)	6 (IIC1)
1(IA)		0	5	0	0	0
2 (IB)		1	4	2	1	0
6 (IIC1)		0	0	0	0	1

Hasta bazında değerlendirildiğinde 8/14 hastada (%57) gPET/BT ve MR evrelemelerinde uyum tamdı. Bir hasta gPET/BT evrelemesinde IB iken, MR evrelemede T0; 4 hasta gPET/BT evrelemede IB iken, MR evrelemede IA olarak değerlendirildi. Bir hasta gPET/BT evrelemesinde IB iken, MR evrelemede IIIA olarak değerlendirildi.

Manyetik Rezonans görüntülemesi olan 14 hastalık grupta, sPET/BT - cerrahi ve gPET/BT- cerrahi evreleme arasında simetrik tablo oluşturulmadığı için Kappa değeri hesaplanamadı.

Tablo LI: MR incelemesi mevcut olan 14 hastada sPET/BT ve cerrahi çapraz tablosu

	Cerrahi				
sPET/BT		1(IA)	2 (IB)	6 (IIC1)	7 (IIC2)
	1(IA)	4	1	0	1
	2 (IB)	2	5	0	0
	6 (IIC1)	0	0	1	0

Hasta bazında değerlendirildiğinde 10/14 hastada (%71) sPET/BT ve cerrahi evrelemelerinde uyum tamdı. Bir hasta sPET/BT evrelemesinde IA iken, cerrahi evrelemede IB; 1 hasta sPET/BT evrelemede IA iken, cerrahi evrelemede IIC2 olarak değerlendirildi. İki hasta sPET/BT evrelemesinde IB iken, cerrahi evrelemede IA olarak değerlendirildi.

Tablo LII: MR incelemesi mevcut olan 14 hastada gPET/BT ve cerrahi çapraz tablosu

	Cerrahi				
gPET/BT		1(IA)	2 (IB)	6 (IIC1)	7(IIC2)
	1(IA)	4	0	0	1
	2 (IB)	2	6	0	0
	6 (IIC1)	0	0	1	0

Hasta bazında değerlendirildiğinde 11/14 hastada (%79) gPET/BT ve cerrahi evrelemelerinde uyum tamdı. Bir hasta gPET/BT evrelemesinde IA iken, cerrahi

evrelemede IIIC2 olarak; 2 hasta gPET/BT evrelemede IB iken, cerrahi evrelemede IA olarak değerlendirildi.

4.4.Korelasyon sonuçları

FIGO evrelemesine göre sonuçlar hasta bazında skorlandığında cerrahi evreleme ile hem standart hem de gPET/ BT arasında **güçlü** korelasyon saptandı. Ayrıca cerrahi evreleme ile tümör grade' i arasında da **güçlü** korelasyon vardı. Patolojik evreleme ile SUVmaks (SUVmaks1 ve SUV maks2) değerleri arasında zayıf- orta derecede ilişki saptanırken, PET/BT' nin hem standart hem de geç görüntülemede **güçlü** korelasyon izlendi. Ca-125 ile cerrahi evreleme arasında anlamlı ilişki saptanmazken, PET/ BT ve MR' daki FIGO evrelemesi ile zayıf-orta derecede ilişki saptandı. Retansiyon indeksi ile Ca-125 ve tümör grade'i arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Tümör grade' i ile SUVmaks1 arasında anlamlı ilişki yokken , SUV maks2 ile orta derecede ilişki saptandı (Tablo LIII).

Tablo LIII: FIGO evrelemesine göre patoloji , PET/BT ve MR' ın birbirleriyle ilişkisi

Yöntemler	Spearman Korelasyon %	P
Patoloji FIGO- sPET/BT FIGO	60	0,000
Patoloji FIGO- gPET/BT FIGO	60	0,000
Patoloji FIGO- MR FIGO	19	0,51
Patoloji FIGO-SUV maks1	29	0,111
Patoloji FIGO-SUV maks2	31	0,095
Patoloji FIGO-Ca-125	8	0,674
Patoloji FIGO-RI	13	0,481
Patoloji FIGO-Tmgrade	54**	0,002
sPET/BT FIGO- gPET/BT FIGO	97*	0,000
sPET/BT FIGO- MR FIGO	45	0,090
sPET/BT FIGO- SUV maks1	60**	0,000
sPET/BT FIGO--Ca-125	32	0,081
sPET/BT FIGO—RI	-0,2	0,992
sPET/BT FIGO—Tmgrade	28	0,134
gPET/BT FIGO- MR FIGO	43	0,109
gPET/BT FIGO - SUV maks2	53**	0,002
gPET/BT FIGO - Ca-125	26	0,165
gPET/BT FIGO – RI	2	0,921
gPET/BT FIGO – Tmgrade	29	0,119
MR FIGO-Ca-125	35	0,199
MR FIGO-Tmgrade	17	0,553
RI- Ca-125	-0,239	0,195
RI- Tmgrade	0,354	0,051
Ca-125- SUV maks1	0,078	0,675
Ca-125- SUV maks2	0,041	0,829
Tmgrade- SUV maks1	0,33	0,067

Tmgrade- SUV maks2	0,42	0,02
---------------------------	------	------

**Korelasyon 0,05 değerindeyken anlamlı (2- yönlü), **Korelasyon 0,01 değerindeyken anlamlı (2- yönlü)*

4.5. Miyometrial İnvazyon Derecesine Göre Patoloji, SUVmaks, Ca-125 ve RI değerlerinin karşılaştırılması

Patolojik Miyometrial İnvazyon Bulgularına Göre Gruplar Arası SUV maks1, SUV maks2, Ca-125 ve RI değerlerinin Karşılaştırılmasında iki grup arasında **SUVmaks1** değerlerinde anlamlı fark olduğu (p=0,048) saptandı.

Tablo LIV: Cerrahi Evrelemeye Göre Yüzeysel ve Derin Miyometrial İnvazyona Gösteren Grupların Karşılaştırılması

Parametre	Grup 1(<%50) N=10	Grup2 (≥%50) N=14	Mann Withney U
SUVmaks1 Median (Min- maks)	7,98 (3,58-31,85)	15,7 (1,9-23,7)	p=0,048
SUVmaks2 Median (Min- maks)	11,98 (4,69-45,97)	20,9 (18-44,9)	p=0,137
Ca-125 Median (Min- maks)	15 (6,4-106)	18,8 (8-101)	p=0,386
RI Median (Min- maks)	0,4 (-0,29-1,1)	0,29 (-0,44-1,12)	p=0,620

N:Hasta Sayısı

4.6. Patolojik Gradelere Göre Gruplar Arası SUVmaks1 , SUV maks2, Ca- 125 ve RI Değerlendirmesi

Patolojik grade'e göre oluşturulan gruplar arasında yalnızca SUV maks2 değerlerinde Grup 1 ile 3 arasında anlamlı fark saptandı(p=0,046). SUV maks1, Ca-125 ve RI değerlerinde gruplar arası anlamlı fark izlenmedi.

Tablo LV: Patoloji Sonuçları İle Tümör Grade' ine Göre Oluşturulan Grupların Karşılaştırması

Parametre	Grup 1 N= 14	Grup2 N= 7	Grup3 N= 10
SUVmaks1	10,4	14,4	15,7
Median (Min- maks)	(1,9-19,6)	(9,9-31,6)	(7,9-23,7)
SUVmaks2	11,3*	17,5	23*
Median (Min- maks)	(1,8-31,5)	(14,5-46)	(12-44,9)
Ca-125	16,2	20	16
Median (Min- maks)	(11-106)	(8,3-101)	(6,4-65)
RI	0,3	0,29	0,5
Median (Min- maks)	(-0,44-0,85)	(0,2-0,46)	(-0,06-1,12)

N:Hasta Sayısı ; * p=(p=0,046).

4.7. Lenfovasküler İnvazyona Göre Gruplar Arası SUV maks1, SUV maks2 ve Ca-125 değerlerinin karşılaştırılması

Lenfovasküler invazyon grupları arasında SUV maks1 , Ca-125 ve RI değerlerinde fark saptanmazken, yalnızca SUV maks2 (p=0,036) değerleri arasında anlamlı fark saptandı.

Tablo LVI: Patoloji Sonuçlarına Göre Lenfovasküler İnvazyon İçin Oluşturulan Grupların Karşılaştırması

Parametre	Grup 1(LVI-)	Grup2 (LVI+)	Mann Withney U
	N=25	N=6	
SUVmaks1	12,6 (1,9-31,9)	16,8 (14,6-22,3)	0,089
SUVmaks2	16,8 (1,8-46)	29 (15-33,5)	0,036
Ca-125	16,5(6,4-106)	25,8 (8-65)	0.453
RI	0,29 (-0,44-1,1)	0,51 (-0,06-1,12)	0,08

N:Hasta Sayısı

4.8.- Cerrahi-Patolojik FIGO Evresine göre Gruplar Arası SUVmaks 1-2, Ca-125 ve RI Değerlerinin Karşılaştırılması

Patolojik FIGO Evresine Göre Gruplar Arası Karşılaştırma;

Gruplar arasında karşılaştırmada SUV maks1 (p=0,245), SUV maks2 (p=0,256), Ca-125 (p=0,834) ve RI (p=0,459) değerlerinde anlamlı fark saptanmadı.

Tablo LVII: Cerrahi- Patoloji Sonuçlarına Göre Evreleme İçin Oluşturulan Grupların Karşılaştırılması

Parametre	Grup 1	Grup2	Grup3
	FIGO IA	FIGO IB	>FIGO II
	N=10	N=15	N=6
SUVmaks1	8,07	14,4	15,7
Median (Min-maks)	(3,6-31,9)	(1,9-23,7)	(7,9-22,3)
SUVmaks2	10,2	17,5	21,9
Median (Min-maks)	(4,7-46)	(1,8-44,9)	(15,02-33,6)
Ca-125	15,25	16,9	34
Median (Min-maks)	(8-106)	(8-101)	(6-65)
RI	0,39	0,29	0,47
Median (Min-maks)	(-0,29-0,85)	(-0,44-0,9)	(-0,07-1,12)

Grup oluşturmada hasta sayısı az olduğu için sayısal parametrelerin lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazına göre farklılığı değerlendirilememiştir.

5.TARTIŞMA

Endometrial kanseri evrelemesinde günümüzde standart kabul edilen FIGO sistemine dayanan cerrahi-patolojik evreleme erken ve geç ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Cerrahi öncesinde endometrium kanserini ve ekstrauterin metastazları doğru olarak belirleyebilecek invazif olmayan bir yöntem, tedavi planlamasında, postoperatif komplikasyonları azaltmada ve maliyeti düşürmede büyük katkılar sağlayabilir. Konvansiyonel yöntemlerden BT ve MR endometrium kanserinde hastalık yayılımını belirlemede orta derecede katkı sağlarlar. Patolojik değerlendirme genelde boyut artışına dayanan bu morfolojik görüntüleme modalitelerinin duyarlılığı genel olarak %20–65; özgüllüğü ise %73-99 arasında değişmektedir (Tablo LVIII) (256-261).

F-18 FDG PET/BT inceleme ile ilgili olarak jinekolojik tümörler arasında over ve serviks kanserine oranla endometrium kanserinde daha sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda genel olarak F-18 FDG PET/BT' nin lenf nodu ve uzak metastaz saptamadaki doğruluğu sırasıyla sırasıyla % 77,5-100 ve % 93-97 olarak bildirilmiştir (9,18,19, 24, 25-27,30, 253, 254,262).

Literatür taraması yapıldığında endometrium kanserinde cerrahi öncesinde çift –zamanlı (*dual-time*) F-18 PET/BT çalışmasına rastlamadık. Ayrıca çalışmalar genelde lenf nodu metastazı araştırması yönünde yoğunlaşmakta olup uterus invazyonunun PET/BT ile değerlendirmesine ait bir çalışma da bulunmamaktadır. Ek olarak FIGO sistemini kullanarak preoperatif dönemde direkt olarak PET/BT ile evreleme yapılarak cerrahi ve MR arasında uyumu inceleyen bir çalışma da mevcut değildir.

Bu zamana kadar endometrium kanserinde preoperatif dönemde F-18 FDG PET/BT ile yapılan çalışmalar ve önemli sonuçları Tablo LVIII 'de verilmiştir.

Tablo LVIII. Preoperatif dönemde F-18 FDG PET/ BT inceleme ile yapılan çalışmalar

No	Çalışma yılı ve Kaynak No	Hasta Sayısı	İncelenen Parametreler						Sonuçlar
			Uterus İnvazyonu	LN metastazı	Uzak metastaz	Primer kitle	Hasta Bazı	BT/MR karşılaştırma	
1	2008- 1	40	-	+	-	-	+	-	<u>LN metastazında:</u> Duyarlılık→%50,Özgüllük→%86.7, Doğruluk→%77.5
2	2007-6	30	-	+	+	+	-	+	<u>Pelvik LN Metastazında:</u> Duyarlılık; PET→%0 ;BT/MR→%40 Spesifite;PET→%100, BT/MR→%85.7 Doğruluk; PET→%80,8, BT/MR→%76,9; PPD; PET→%0, BT/MR→%40; NPD; PET→%80, BT/MR→ %85 <u>Paraaortik LN metastazında;</u> Duyarlılık;PET→ 0% ; BT/MR→100% Özgüllük; PET→100% BT/MR→%94; Doğruluk;PET→%94,7, BT/MRI →%94,7; PPD; PET→%0, BT/MR→ %50 NPD: PET→ %94,7, BT/MR→%100 <u>Uzak metastaz saptamada;</u> Duyarlılık;PET→ %83; BT/MR →%66,7; Özgüllük; PET→%100, BT/MR →%100; PPD; PET→%100 BT/MR → %100 NPD: PET→%96 BT/MR →%92,3
3	2008-10	53	-	+	+	+	-	+	<u>Primer lezyonda;</u> Duyarlılık; PET→%89, MR→%91; Özgüllük; PET→ %50.5, MR→%33.3; Doğruluk; PET→%85, MR→%85; PPD→PET→% 93.3, MR→%91.5; NPD→PET→%37.5, MR→ %33.3 <u>LN metastazında</u> Duyarlılık; PET→%69, MR→%46; Özgüllük; PET→%90, MR→%88 Doğruluk; PET→%88, MR→%84; PPD; PET→%43, MR→%29 ;NPD PET→%97, MR→%94. <u>PET' in uzak metastaz saptamada;</u> Duyarlılık;%100; Özgüllük; %94; Doğruluk;%93 ; PPD: %63 ;NPD:%100
4	2004-16	20	-	+	-	-	+	-	<u>LN bazında;</u> Duyarlılık: %60; Özgüllük: %98 <u>Hasta bazında;</u> Duyarlılık: %67; Özgüllük: 94%

5	2011(24)	40	-	+	+	+	+	-	Primer tümör saptamada; Duyarlılık: %83, Özgüllük: %100. <u>LN metastazı açısından;</u> Hasta bazında; Duyarlılık: %100, Özgüllük: %100. Bölge bazında; Duyarlılık: %81, Özgüllük: %100 Uzak metastaz lezyon bazında; Duyarlılık: %83.
6	2009(256)	37	-	+	-	-	-	-	Hasta bazında; Duyarlılık: %77,8; Özgüllük: %100; Doğruluk: %100; PPD: %91,3; NPD: %94,4 <u>Lenf nodu bazında;</u> Duyarlılık: %66,7; Özgüllük: %99,4; Doğruluk: %90,9 PPD: %97,2; NPD: %96,8
7	2010(25)	32	-	+	+	+	+	-	Primer tümör saptamada; Duyarlılık: %90,6 <u>LN metastazını saptamada;</u> Duyarlılık: %57,1, Özgüllük: %100, PPD: %100, NPD: %86,4, Doğruluk: %88,5 Uzak metastaz saptamada; Duyarlılık: %100, Özgüllük: %96 PPD: %87,5, NPD: %100, Doğruluk: %96,9
8	2010 (262)	44	-	+	-	-	-	-	<u>LN metastazını saptamada;</u> Duyarlılık: %71,4, Özgüllük: %94,6, PPD: %71,4%, NPD: %94,6, Doğruluk: %90,9
9	2012(263)	57	-	-	-	+	-	-	Primer tümörün SUVmaks değerinin prognostik faktörlerle olan ilişkisine bakılmış. SUVmaks değeri FIGO evresi, grade, myometrial invazyon, tümör boyutu ve lenf nodu metastazı ile korele bulunmuş.
10	2012(254)	243	-	+	-	-	-	-	<u>LN Metastazı Saptamada;</u> Duyarlılık: %63; Özgüllük: %94,7; Doğruluk: %89,5
11	2011(264)	40	-	+	-	-	+	+	PET/BT (düşük doz BT) kullanıldığında; <u>Bölge Bazında LN Metastazı;</u> Duyarlılık: %52,3, Özgüllük: %96,8, Doğruluk: %91,3 <u>Hasta Bazında LN metastazı;</u> Duyarlılık: %42,9, Özgüllük: %94,1, Doğruluk: %79,2
12	2011(30)	106	-	+	-	+	-	-	<u>Lenf nodu metastazını saptamada;</u> Duyarlılık → %96,8, Özgüllük → %69,2, PPD → %75,0, NPD → %95,7, Doğruluk → %93,4.
13	2013-Tez Çalışmamız	31	+	+	+	+	+	+	Primer tümör saptamada: %97 Hasta da doğru sonuç, Miyometrial invazyon; Duyarlılık: s PET/BT → %95, gPET/BT → %100, MR → %29, Özgüllük: s PET/BT → %64, gPET/BT → %64, MR → %86. <u>Lenf nodu metastazını saptamada;</u> Duyarlılık: s PET/BT → %80, gPET/BT → %80, MR → %50, Özgüllük: s PET/BT → %92, gPET/BT → %92, MR → %100 <u>Uzak metastaz saptamada;</u> Duyarlılık: s PET/BT → %100, g PET/BT → %100, Özgüllük: s PET/BT → %97, gPET/BT → %97.

5.1.Bölge bazında Patoloji, PET/ BT ve MR karşılaştırması

5.1.1.Primer Tümör ve Uterus İnvazyonu

F-18 FDG PET/BT incelemede bir hasta dışında tüm olgularda (% 97) endometrial tümörü hipermetabolik olarak tespit ettik. Atipik olarak endometrial lezyonu hipometabolik olarak saptanan 78 yaşındaki hasta Grade 1 klasik tip endometriod adenokarsinoma sahipti (**Hasta No:23-şekil 21**). Bu hastanın patolojik olarak makroskopisinde tümör izlenmezken, mikroskopik incelemesinde tümör 4 mm. kalınlığındaki miyometriyumun 3 mm' sine invaze olarak değerlendirildi (FIGO IB) . Bu hastanın MR incelemesinde de tümör saptanamamıştı. PET/BT sistemlerinde uzaysal rezolüzyonun en fazla 4 mm olduğu düşünüldüğünde (265) olgudaki tümöral lezyonun sistem rezolüzyonun altında kalması ve aynı zamanda düşük grade'e sahip olması lezyonun hipermetabolik olarak tespit edilememesinde rol oynamış olabilir.

Suzuki ve arkadaşlarının FDG PET/BT ve BT/MR ile primer tümörü saptayabilme duyarlılığını araştıran 30 kişilik endometrium kanserli hasta grubunda FDG PET' in duyarlılığı çalışmamıza benzer şekilde % 96,7; BT/MR' ın ise % 83,3 oranında raporlanmış (18). Jeong-Yeol ve arkadaşlarının MR ve PET/BT ile primer tümörü saptayabilme oranlarını karşılaştıran 53 hastalık bir çalışmada; PET/BT' nin duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla; % 89.4, %50.5, % 84.9, %93.3 ve % 37.5; MR'ın ise %91.5, %33.3, %84.9, %91.5 ve %33.3 olarak raporlanmış (19).

Hasta grubumuzda diğer bütün olgularda primer tümör SUV maks değerleri kontrol grubundan yüksekti (30/31, % 97 hastada). Hasta ve kontrol grubu arasında hem SUV maks1 hem de SUV maks2 değerleri arasında istatistiksel belirgin fark vardı (Δ SUV maks1 (hasta-kontrol) = 11,47, $p < 0,0001$; Δ SUV maks2 (hasta-kontrol)=17,08; $p < 0,0001$). Ayrıca hasta grubunda ortalama SUVmaks değerlerinde geç görüntülemeye anlamlı artış saptanırken , kontrol grubunda azalma olması idikkat çekiciydi. Hastaların çoğunda (26/31; % 84) primer tümör geç görüntülemeye FDG akümülyasyonunda standart görüntülemeye oranla artış gösterdi. Kalan 5 hastanın 3' ünde de retansiyon indeksinde %10' un altında azalma vardı. Hastaların 4' ünün histopatolojik tanısı düşük *grade*' li endometriod adenokarsinomu, bir diğeri de malign mix müllerien tümördü. SUVmaks hesaplamalarında %15'e kadar olan değişiklikler istatistiksel olarak stabil olarak kabul edildiğinde sadece 2 hastada (% 29 ve % 44; ikisi de grade 1 Endometriod adenokarsinom) anlamlı düşmeden bahsedebiliriz. Hasta grubumuzdaki bulgular endometrium kanserinin genel olarak hipermetabolik özellik

gösterdiği ve geç çekimlerde retansiyonun arttığı yönündedir. Düşük *grade*' li (*grade* 1) hastaların geç görüntüleme SUVmaks değerleri stabil yada düşme eğilimi gösterebilmektedir.

Literatürde meme lezyonları, akciğer nodülleri ve baş-boyun lezyonlarında FDG PET ile yapılan birçok çalışmada dual faz görüntülemenin hem duyarlılık hem de özgüllüğü düzelttiği bildirilmiştir. Bu durum normal dokulardaki FDG' nin hızlıca temizlenmesi ve tümör hücrelerinde izlenen FDG akümülyasyonunun devam etmesinden kaynaklanır (266). Aslında birçok tümör hücresi 130-500 dakikaya kadar maksimum SUV değerlerine ulaşamaz (267); bunun nedeni tümör hücrelerinin azalmış glikoz-6-fosfataz enzim aktivitesi ve glikozu tümör hücresine taşıyan glikoz transport proteini (GLUT)' un artması sonucunda F-18 FDG konsantre etme yeteneğidir (268). Glikoz-6-fosfataz tümör hücrelerinde hapsolan FDG' nin defosforile edilerek hücre dışına atılmasından sorumlu olan enzimdir. Suziki ve arkadaşları kronik inflamasyondan sorumlu mononükleer hücrelerde tümör hücrelerinin aksine artmış glikoz-6-fosfataz oranları olduğunu saptamışlardır (269). Tümör hücrelerinde uzamış FDG akümülyasyon periyodu inflamatuvar hücrelerde nadiren izlenir. Zhuang ve arkadaşlarının tümör hücreleri ve inflamasyon hücreleri arasında FDG uptake oranlarındaki farkları inceleyen in vitro bir çalışmada; tümör hücrelerinin hepsinde FDG akümülyasyonunun zamanla arttığı, mononükleer hücrelerin ise neredeyse tamamında (7/8) FDG akümülyasyonunun zamanla azaldığı izlenmiştir (270). Hamberg ve arkadaşları malign tümörlerde, plato fazından önce enjeksiyondan saatler sonraya kadar FDG akümülyasyonu izlenebileceğini bildirmişlerdir (271). Bu bilgiler ışığında dual faz FDG PET görüntülemenin malign lezyonları benign lezyonlardan ayırmada katkı sağlayan önemli, non-invaziv olmayan bir yöntem olduğu belirtilmiştir (268). Hasta grubumuzda da çoğu hastada primer endometrial tümörün geç görüntüleme SUVmaks değerinin artış göstermesi önceki çalışmalarla uyum içinde malign tümörü destekler niteliktedir. Düşük *grade* ve belki beraberinde olası peritümörel inflamatuvar lezyon geç görüntüleme bazı hastalarda FDG akümülyasyonundaki azalmadan sorumlu olabilir.

Düşük *grade*' li tümörlerde ve tümörlü hücre sayısı düşük olan bazı histolojik tiplerde düşük SUVmaks değerleri izlenebilir (272). Nakamura ve arkadaşlarının primer endometrium kanserli 44 hasta ile yaptığı bir çalışmada SUVmaks değerlerinin histolojik *grade* ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ($p < 0,001$) raporlamışlardır (273).

Kazuhiro ve arkadaşlarının endometrium kanserli 64 hasta ile, SUV maks ve prognostik faktörler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarında; SUVmaks değerlerinin yüksek FIGO evresi ($p=0.0015$), yüksek tümör *grade* ' i ($p= 0,0001$), miyometrial invazyon ($p=0,0020$), tümör boyutunun büyüklüğü ($p=0,0056$) ve lenf nodu metastazında arttığını ($p=0,027$) saptamışlardır (263) .

Literatürde endometrium kanserinde dual görüntüleme ile ilgili çalışma olmadığından bire bir karşılaştırma yapmak mümkün olmadı. Ancak farklı olarak hasta grubumuzda *grade* ve SUVmaks1 arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf ilişki vardı ($p> 0,005$). Geç görüntülemelerde SUVmaks değeri ile *grade* arasında ise orta derecede korelasyon saptandı. Patolojik *grade*'e göre oluşturulan gruplar arasında ise yalnızca SUV maks 2 değerlerinde Grup 1 ile 3 arasında anlamlı fark saptanırken ($p=0,046$), SUV maks1, Ca-125 ve RI değerleri anlamlı fark izlenmedi. Uyumsuzluk; grubun içerdiği hasta sayılarının azlığı ve dengesizliğinden kaynaklanmış olabilir .

Tümör volümünü yansıtan bir parametre olan miyometrial invazyon derinliği; nüks gelişimi, lenf nodu, metastaz sıklığı ve vasküler invazyon oranı ile ilişkilidir (73). Ne var ki miyometrial invazyonun varlığı ve derinliğinin preoperatif dönemde bilinmesi önceden tedavi planlaması için önem taşımakta (123,114) iken günümüzde endometrium kanserinde standart olan TAH-BSO ve lenf nodu diseksiyonu uygulanmaktadır.

Patoloji sonuçları ile PET/BT sonuçları uterus invazyonu yönünden karşılaştırıldığında; hem standart hem de geç görüntülemelerde patoloji sonuçları ile iyi derecede uyum saptandı ($kappa: 0,70$ $p<0,001$). Standart PET/BT ile % 81; gPET/BT ile % 84 hastada miyometrial invazyon doğru olarak belirlenebildi. Genel olarak bakıldığında uyumsuzluk, sPET/BT incelemede invazyonu olduğundan daha fazla olarak öngörme şeklindeydi. Dört hasta cerrahi evrelemede yüzeysel miyometrial invazyon varken, sPET/BT evrelemede derin invazyon şeklinde değerlendirildi. Yüzeysel invazyonun derin invazyon şeklinde öngörüldüğü 2 hastada invazyon, miyometriumun $\frac{1}{2}$ ' sine çok yakınken diğer hastada yüzeysel polipoid tümöral lezyon mevcuttu. Diğer uyumsuz hasta Villoglandüler Tip Adenokarsinom + Düşük Grade Endometrial Stromal Sarkom tanısı alan ve kronik servisini olan bir hastaydı (**Hasta No: 14**).Bu hastanın aynı zamanda eksize edilen 76 lenf nodunun patolojik incelemede tümü reaktifti. Standart PET/BT incelemede pelvik , gPET/BT incelemede ise paraaortik bir adet lenf nodu pozitif olarak değerlendirilmişti. Bir hastada

patolojik incelemede derin miyometrial invazyon saptanırken PET/BT incelemede vajen ve parametrial tutulum da var olarak değerlendirildi; ancak hastanın geriye yönelik anamnezine bakıldığında patolojik olarak da desteklenen kronik aktif enfeksiyon bulgularına rastlandı (**Hasta No: 5- Şekil 22**). Miyometrial invazyonu patolojik incelemede derinken, sPET/ BT inceleme ile yüzeysel olarak öngörülen hasta aynı zamanda sPET/BT inceleme ile gPET/BT inceleme arasında uyumsuzluğu oluşturan tek hasta idi. Geç PET/BT incelemede cerrahi ile uyumlu olarak derin miyometrial invazyon saptanmıştı (**Hasta No:7**). Bu hastanın MR değerlendirmesinde de invazyon derecesi yüzeyleydi. Hasta sonuçları ve özelliklerine bakıldığında miyometriumun 1/2' sine yakın olan invazyon dereceleri PET/ BT inceleme ile rezolüsyondaki sınırlılık nedeniyle invazyonu olduğundan çok ya da az öngörmeye neden olabilir. Tümör ve beraberinde aktif enfeksiyon bulguları uterus invazyonunun olduğundan daha fazla olarak yorumlanmasına neden olan faktörlerdendir.

Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda F-18 PET/BT inceleme ile uterus invazyonunu değerlendiren çalışmaya rastlamadık. PET incelemenin fonksiyonel bir görüntüleme olduğu dikkate alındığında başlangıçta böyle bir değerlendirmenin çok da doğru sonuçlar veremeyeceği düşünülebilir. Konvansiyonel SPECT incelemelerinden ya da rutinde değerlendirdiğimiz PET/ BT incelemelerinden de alışkın olduğumuz gibi parsiyel volüm etkisi ile milimetrik hatta füzyon BT' de morfolojik incelemede seçilemeyecek kadar mikrometrik boyutta ancak çok aktif lezyonlar, radyonüklid incelemede normalden çok daha büyükmüş gibi izlenirken; aktivitesi düşük lezyonlar da boyutları normalden daha küçükmüş gibi görülebilir. O nedenle sintigrafik değerlendirmelerde boyuttan bahsederken çok dikkatli olmak gerekir ve doğru değerlendirmek için mutlaka anatomik korelasyona ihtiyaç vardır. Çalışmamızda BT' den de faydalanarak görsel olarak tümörün uterus invazyonunu öngörmeye bazı hastalarda MR' ın da önüne geçerek oldukça başarılı sonuçlar elde edildiğini düşünmekteyiz.

Manyetik rezonans görüntüleme 14 hastalık grupta hastaların sadece (6/14) % 43'ünde miyometrial invazyonu doğru olarak tespit edebildi (Duyarlılık:% 29, Özgüllük:% 86, PPD: 67, NPD: % 55, Doğruluk :%57). PET/ BT incelemenin aksine MR miyometrial invazyonu olduğundan daha az öngörme eğiliminde olup duyarlılık oldukça düşüktü.

Chung ve arkadaşları, MR görüntüleme kullanılarak miyometrial invazyonu araştırmak için yaptıkları 120 hastalık bir çalışmada; MR, derin miyometrial invazyonu

yüzeysel miyometrial invazyondan ayırmada hastaların (100/120) % 83,3' ünü doğru tahmin edebilmiştir(274). Yine Sironi ve arkadaşlarının MR ile miyometrial invazyonu değerlendirmek için yaptıkları 65 kişilik bir çalışmada MR' ın yüzeysel miyometrial invazyonu belirlemede duyarlılık ve özgüllüğü % 74; derin miyometrial invazyonu saptamada duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %88-%85 olarak hesaplanmıştır (275). Rechichi ve arkadaşlarının yaptığı 47 hastalık bir çalışmada ise; difüzyon ağırlıklı MR'ın miyometrial invazyon saptamada duyarlılığı % 84.6, özgüllüğü %70.6, PPD' i % 52.4 ve NPD' i %92.3 idi (276). Çalışmamızda ise MR'ın miyometrial invazyonu belirlemedeki başarısı literatür değerlerin altındadır. Hasta grubumuzda MR incelemeye sahip hasta sayısının azlığı kısmi olarak sonucu etkilemiş olabilir.

Yüzeysel (<%50) ve derin (≥%50) miyometrial invazyonu ayırt etmede yaptığımız ROC analizinde **SUVmaks1** sonuçlarında daha yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine ulaşıldı. (**SUVmaks1** değeri 9. 6 olduğunda duyarlılık= % 95, Özgüllük = %73; **SUVmaks2** değeri= 14,74 olduğunda duyarlılık %75, özgüllük = % 64; 17,04 olduğunda duyarlılık %70, özgüllük ise %73 olmaktadır). Patolojide saptanan miyometrial invazyon bulgularına göre hastalar yüzeysel ve derin invazyon gösteren grup olarak iki gruba ayrıldıklarında SUV maks2 , Ca-125 ve RI değerlerinde fark izlenmezken; SUVmaks1 değerinin derin miyometrial invazyon gösteren grupta istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı. SUV maks2 ve Ca-125 değeri derin invazyon olan grupta daha yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

F-18 PET/BT incelemede SUVmaks eşik değerini kullanarak myometrial invazyon değerlendirme literatürde evre 1' de 22 hasta ile yapılan, retrospektif sadece bir çalışma bulunmaktadır. Torizuka ve arkadaşlarının ROI 1.2 (**1,2 x1,2 cm**) SUVmax=12 eşik değerini kullanarak eski FIGO evreleme sistemine göre hastaları vizüel olarak yüzeysel (evre IB) ve derin (evre IC) invazyon olarak gruplandırdıklarında invazyon saptamada PET' in duyarlılığı % 83.3, özgüllüğü %87.5, doğruluğu %86.4 olarak hesaplanmıştır. PET 22 hastanın 3'ünde yanlış sonuca neden olmuştur. MR için bu değer 5/22 olarak bildirilmiştir (277). Ancak bu çalışmada eşik değerini nasıl belirlediklerine dair bir açıklama mevcut değildir.

Bizim çalışmamızda ROC analiziyle saptadığımız SUVmaks eşik değeri daha düşük olmasına rağmen duyarlılık daha yüksek saptandı. Eşik değerlerini farklı yöntemlerle

belirleme ve hasta grupları arasındaki farklılıklar (grade, evre farklılıkları) sonuçlar arasındaki uyumsuzluk nedeni olabilir.

5.1.2.Lenf nodu metastazı

Hasta grubumuzun büyük çoğunluğunun (%84) patolojik incelemede lenf nodu metastazı olmayan hastaların oluşturması çalışmanın lenf nodu metastazı saptamadaki gücünü araştırmada zayıf kılarken, negatif prediktif değerini incelemede nispeten güçlü kılmaktadır. Standart PET/BT' nin lenf nodu metastazı saptamadaki duyarlılığı %80, özgüllüğü %92, PPD' i %67, NPD' i %96 ve doğruluğu % 90 olarak hesaplandı.

Endometrium kanseri hastalarının yaklaşık olarak % 75'i uterusu sınırlı olduğu evrede tanı (evre I) almaktadır. Genel olarak hastaların % 20 sinden azında lenf nodu metastazı bulunmaktadır. Miyometrium kalınlığının 1/2' den fazlasını infiltre eden tümörlerde %36,2 lenf nodu metastazı bildirilmiştir(125). Hastaların % 10-35' inde pelvik lenf nodu metastazı olmaksızın paraaortik lenf nodu tutulumu görülmüştür (114,203,278). Lenf nodu metastazı endometrium kanserli hastalarda sağ kalımı etkileyen önemli bir prognostik faktördür (279). Morrow ve arkadaşlarının lenf nodu metastazının prognozla olan ilişkisini inceleyen araştırmalarında; lenf nodu metastazı olmayan hastalarda 5 yıllık sağ kalımın % 90, pelvik bölge lenf nodu metastazı olanlarda %75, paraaortik lenf nodu metastazı olanlarda ise %38 olduğunu raporlamışlardır (280). Lurain ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise lenf nodu metastazı yokluğunda rekürrens oranının % 8-10.5 iken, pelvik lenf nodu pozitifliğinde % 45, paraaortik lenf nodu pozitifliğinde ise % 56-64 olarak saptanmıştır (131,281). Paraaortik lenf nodlarında metastaz olup olmaması ekstrauterin risk faktörleri arasında en önemli olanıdır (73,127). Pelvik-paraaortik lenf nodu metastazları tümörün miyometrial invazyon derinliği ve histolojik evresi ile doğru orantılıdır (130).

Çalışmamızda uterus invazyonu ve lenf nodu metastazı skorlaması arasında orta derecede pozitif korelasyon varken istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.09). Yüzeysel miyometrial invazyonu olan 1 hastada paraaortik , derin miyometrial invazyonu olan 3 hastada pelvik ve paraaortik, 1 hastada ise sağ pelvik lenf nodu metastazı saptandı.

Lenf nodu metastazı değerlendirmede sPET/BT sonuçları, cerrahi sonuçları ile karşılaştırıldığında; (28/31, %90) hastada tam uyum tamdı. Lenf nodu metastazı olmayan

hastalar 24/26 sını (%93) sPET/BT ile doğru olarak saptanabildi. Beş metastatik lenf nodundan 4' ünü saptarken (1 pelvik, 3 paraaortik) 1 lenf nodu görüntülenemedi. İki pelvik lenf nodunda ise yalancı pozitiflik vardı (**Hasta No:14-şekil-23; Hasta No:28**). Standart görüntüleme pozitif olan bu lenf nodlarının geç çekimlerde hastalardan birinde kaybolduğu birinde ise SUVmaks değerlerinde azalma olduğu saptandı. Bu hastalardan birinde geç görüntüleme pozitif hale gelen başka bir paraaortik lenf nodu saptanmıştı (**Hasta No:14**). Bir hastada ise cerrahi olarak saptanan metastatik paraaortik lenf nodu sPET/BT ile görüntülenemedi (**Hasta No:16**). Retrospektif olarak bakıldığında paraaortik lenf nodu bölgesinde patolojik boyut ve metabolik aktivitede herhangi bir lenf nodu tespit edilemedi. Aynı hastada gerek gPET/BT inceleme gerekse de MR' da da patolojik lenf nodu tanımlanmamıştı. Patolojik incelemede sadece mikrometastatik odakların varlığı görüntüleme tespit edilememesini açıklayabilir.

Patoloji ile lenf nodu metastazı uyumlu olan hastalardaki lenf nodlarının en küçüğü 5x6 mm, en büyüğü 23x25mm (aksiyel eksen) boyutundadır (ort= 11±6) .Yalancı pozitif saptanan lenf nodlarının ise en küçüğünün boyutu 6x6 mm, en büyüğü 7x11 mm dir (ort= 10±3) .

Kazuhiro ve arkadaşlarının 40 kişilik bir hasta grubunda FDG PET/BT ile lenf nodu metastazı tespiti ile ilgili yaptığı çalışmada; histopatolojik olarak 10 hastada lenf nodu pozitifliği raporlanmış. Lenf nodunda boyuttan bağımsız olarak fokal / çevre dokudan yüksek FDG akümüasyonu saptanması halinde diğer çalışmalarda olduğu gibi lenf nodu metastazı açısından pozitif kabul edilmiş. FDG PET/BT ile lenf nodu metastazı saptamada % 53.3 duyarlılık, % 99.6 özgüllük, ve % 97.8 doğruluk oranları saptanmış. Lenf nodunun boyutunun da metastaz tespitinde önemli olduğunu; 4 mm' den küçük lenf nodlarında PET' in duyarlılığı % 16; 5-9 mm arasında % 66 ve 10 mm' den büyük lenf nodlarında ise %93 duyarlığa sahip olduğunu raporlamışlar (9). Tsuyoshi ve arkadaşlarının yaptığı 30 hastalık çalışma grubunda 7 hastada lenf nodu metastazı tespit edilmiş. PET' in lenf nodu metastazı saptamada bölgesel bazda duyarlılığı %81, özgüllüğü %100 olarak bulunmuş (24). Mauro ve arkadaşlarının yüksek riskli erken evre endometriyum kanserli 37 hastada FDG PET' in lenf nodu metastazını araştıran çalışmasında 37 hastanın 9' unda histopatolojik olarak lenf nodu metastazı tespit edilmiş. FDG PET/BT' nin ise lenf nodu metastazı tespitindeki duyarlılığı, özgüllüğü, PPD, NPD ve doğruluğu sırasıyla %77.8, %100.0, %100.0, %93.1 and %94.4 olarak saptanmış (253).

Genel olarak bakıldığında günümüze kadar PET/BT' nin endometrium kanserli hastalarda lenf nodu metastazı tespiti ile ilgili literatürde yapılan çalışmalarda hasta grubunun evre özellikleri ve lenf nodlarının boyut farkından dolayı duyarlılık (% 0-96), özgüllük(% 62-100), doğruluk (%80-100) olarak çok değişken değerlerde raporlanmış (9,18,19,25, 26, 30, 253, 254,262) Çalışmamızda lenf nodu metastazlı hasta sayısı az olmasına rağmen sonuçlar literatürle paralellik göstermektedir.

Yalancı pozitiflik gösteren lenf nodlarının dual inceleme sırasında dinamiğine baktığımızda metabolik aktivitelerini ya kaybettiği ya da azaldığı dikkati çekmiştir ve geç görüntüleme belirginleşen lenf nodlarının hiç birinde cerrahide metastaz saptanmamıştır. O nedenle lenf nodu yorumunda standart ve geç görüntülemenin birlikte değerlendirmesinin metastatik lenf nodu ayırımına katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. Lenf nodu sayısı az olmakla birlikte bulgularımız ışığında geç görüntüleme metabolik aktivitesinde azalma gösteren ya da sadece geç görüntüleme hipermetabolik karakter alan lenf nodları daha çok reaktif olma özelliğini taşıma yönündedir sonucuna varabiliriz.

Manyetik Rezonans görüntüleme ile cerrahi sonuçları; lenf nodu metastazı açısından karşılaştırıldığında; 13 hastada tam uyum mevcuttu. On iki hastada lenf nodu metastazı izlenmezken, 1 hastada sağ pelvik bölgede lenf nodu metastazı saptandı. Bir hastada cerrahi olarak saptanan paraaortik lenf nodu metastazı MR ile görüntülenemedi. (**Hasta No:16**). Manyetik Rezonans' ın lenf nodu metastazı saptamadaki duyarlılığı %50, özgüllüğü %100, PPD' i %100, NPD' i %92 olarak hesaplandı. Manyetik Rezonans görüntüleme ile sPET/BT ve gPET/BT sonuçları lenf nodu metastazı açısından karşılaştırıldığında; 14 hastada tam uyum vardı. On üç hastada lenf nodu metastazı saptanmazken; 1 hastada ise her iki görüntüleme de sağ pelvik bölgede lenf nodu metastazı saptandı. LN metastazı saptamada Jeong-Yeol ve arkadaşlarının PET/BT ve MR' ı karşılaştırarak yaptığı bir çalışmada duyarlılık PET için %69, MR için %46; özgüllük ; PET için %90, MR için %88; doğruluk PET için %88, MR için %84; PPD PET için %43, MR için %29 ; NPD PET için %97, MR için ise %94 olarak saptanmış (19). MR ile lenf nodu metastazı tayininde elde edilen sonuçlar literatürle uyumludur. MR incelemenin de bulunduğu 14 kişilik alt grupta elde edilen değerler hasta sayısı ve lenf nodu pozitifliğinin sadece bir hastada olması nedeniyle karar vermede yeterli olmamakla birlikte PET/BT sonuçları günümüzde standart olarak MR sonuçları ile tam uyum göstermektedir.

Lenf nodu metastazını saptamada **SUVmaks1** eşik değeri 14,5 olduğunda duyarlılık % 80, özgüllük %58; **SUVmaks2** değerleri 20,9 olduğunda duyarlılık % 60, özgüllük ise % 62 olmaktadır. Duyarlılık ve özgüllüğün düşük saptanması hasta grubumuzdaki lenf nodu metastazına sahip hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Hasta grubumuzda metastatik lenf noduna sahip olgu sayısının az olması nedeniyle veriler karar vermede güvenilir değildir. Elde ettiğimiz sonuçlar metastatik lenf nodu saptamada **SUVmaks1= 14,5** eşik değerinin nisbeten yüksek duyarlılıkla olduğu yönündedir.

5.1.3.Uzak metastaz

Standart PET/BT ve gPET/BT evreleme cerrahi evreleme ile uzak metastaz açısından karşılaştırıldıklarında; 30 hastada tam uyum saptandı. Yirmi sekiz hastada uzak metastaz saptanmazken, 1 hasta bağırsak metastazı (*Hasta No:9-şekil 13*), 1 hastada intraperitoneal alanda metastaz mevcuttu. Cerrahi evrelemede intraperitoneal tutulum gösteren hastanın PET/BT incelemesinde ek olarak prevasküler, yüksek mediastinal lenf nodlarında ve karaciğerinde de hipermetabolik metastatik odakları mevcuttu (*Hasta No:4-şekil 24*). Bu hastada olduğu gibi özellikle evre IVB hastalarda cerrahi evreleme, abdomen dışı alanlardaki uzak metastazı belirlemede yetersiz kaldığı görülmektedir. F-18 PET/BT inceleme özellikle ekstra abdominal metastaz şüphesi olan ileri evre hastalarda hem başlangıçta evrelemenin tam yapılabilmesi, hem de sonrasında özellikle kemoterapi alacak hastalarda tedaviye yanıtının değerlendirmesinde önemli yer tutmaktadır. Bir hastada cerrahi olarak uzak metastaz saptanmazken; s-gPET/BT ile parametrial tutulum pozitif olarak değerlendirildi. (*Hasta no:5-şekil 22*). Bu hasta anemnestik olarak ve patoloji sonuçları incelendiğinde kronik aktif enflamasyona sahip olduğu saptandı. F-18 FDG spesifik olmayan bir metabolik görüntüleme ajanı olduğundan; infektif/inflamatuar FDG akümülyasyonları FDG-PET’ teki yanlış pozitifliklerden sorumlu tutulabilir. O nedenle görüntüler değerlendirilirken hasta anemnezi, fizik muayene ve varsa diğer görüntüleme bulgularının bilinmesi yorumda büyük önem taşır.

Uzak metastaz saptamada s-g PET/BT’ nin yüksek duyarlılık %100, özgüllük %97, NPD %100 ve doğruluğa %97 sahip olduğu; PPD’nin ise % 67 olduğu izlendi. Bu oranlar literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermekteydi. Jeong-Yeol ve arkadaşlarının 53 hastalık bir çalışma grubu ile PET/BT’nin uzak metastaz saptamadaki duyarlılığı % 100, özgüllük % 94, doğruluğu %93, PPD’ i %63 ve NPD’ i %100 oranlarındaydı (19). Maria ve arkadaşlarının yüksek grade endometrium kanserli 32 hastalık çalışma grubunda PET/BT’

nin uzak metastaz saptamada, çalışmamıza benzer şekilde duyarlılığı %100, özgüllüğü %96, PPD'i % 87.5 , NPD' i %100 ve Doğruluğu %96.9 idi. (25).

Manyetik rezonans görüntüleme ile cerrahi, sPET/BT ve gPET/BT evreleme uzak metastaz açısından karşılaştırıldıklarında MR' ı olan 14 hastalık alt grupta hiçbir olguda uzak metastaz saptanmadı; o nedenle PET/ BT ile karşılaştırma mümkün olmadı.

Patoloji sonuçlarına göre uzak metastaz saptamada düşük SUVmaks 1-2 değerlerinde duyarlılık yüksekken, özgüllük düşük; daha yüksek SUV maks1-2 değerlerinde ise özgüllük yüksekken, duyarlılığın azaldığını saptadık. **SUVmaks1** değeri 14.5 olduğunda duyarlılık %100, spesifisite %50; **SUVmaks1** değeri 21 olduğunda duyarlılık %50, özgüllük %90; **SUVmaks2** değerleri 21 olduğunda duyarlılık %100, özgüllük % 62; **SUVmaks2** değeri 33 olduğunda duyarlılık %50, özgüllük ise %90 olmaktadır. Değerlerdeki paradoks hasta grubunda uzak metastaza sahip olan hasta sayısının az olması ilişkili olup, karar vermede yeterli değildir.

Standart PET/BT sonuçları ile uzak metastaz saptamada **SUVmaks1** değerleri 15 olduğunda sensitivite %67, spesifisite ise %54; gPET/BT sonuçlarına göre ise **SUVmaks2** değerleri 20,9 olduğunda sensitivite %67, spesifisite ise %60 olmaktadır. Saptanan eşik SUV değerlerinin hasta grubunda uzak metastaza sahip sadece bir hasta olması nedeni ile güvenilir olmadığını düşünmekteyiz.

5.2.Hasta bazında Patoloji, PET/ BT ve MR karşılaştırması

5.2.1.FIGO evrelemesi

FIGO evrelemesine hasta bazında cerrahi evreleme ile hem standart hem de geç PET/ BT arasında **güçlü** korelasyon saptandı (R= % 60; p= 0,000). Cerrahi ve sPET/BT evreleme hasta bazında değerlendirildiğinde uyum güçlü olup 23/31 hastada (% 74) tam uyum saptandı. Bu hastalardan erken evrede olan 18 hastadan 6 olgu evre IA, 12 olgu evre IB evre idi. 1 hasta evre IIIC1, 2 hasta evre IIIC2, 1 hasta evre IVA, 1 hasta evre IVB olarak hem patolojik hemde sPET/BT ile FIGO sistemine göre evrelendirilmişti. Evrelemedeki uyumsuzluk yukarıda da bölgesel bazda ayrıntılarıyla verdiğimiz gibi, 4 hastada uterus

invazyonu değerlendirmesinde, 4 hastada da lenf nodu değerlendirmesindeki uyumsuzluktan kaynaklanmaktaydı.

Cerrahi ve gPET/BT evreleme hasta bazında değerlendirildiğinde; yine 23 hastada tam uyum saptandı. Erken evrede olan 19 hastadan 6 olgu evre IA, 13 olgu evre IB, 1 olgu evre IIIC1, 1 olgu evre IIIC2, 1 olgu evre IVA, 1 olgu evre IVB olarak değerlendirildi. Evrelemedeki uyumsuzluk yukarıda da yine bölgesel bazda ayrıntılarıyla verdiğimiz gibi, 3 hastada uterus invazyonu değerlendirmesinde, 5 hastada da lenf nodu değerlendirmesindeki uyumsuzluktan kaynaklanmaktaydı. Standart inceleme ile geç görüntüleme sunuları birbirine çok yakinken sonuçlardan da anlaşılacağı gibi bir hastada uterus invazyonu değerlendirmedeki farklılıktan, bir diğer hastada da metastatik lenf nodu değerlendirmesindeki farklılıktan kaynaklanmaktaydı. Patolojik evrelemede derin miyometrial invazyonu olan hasta (evre IB), geç incelemede doğru olarak saptanırken (evre IB) standart incelemede bu hastanın invazyon derecesi yüzeyel olarak değerlendirilmişti (evre IA) (**Hasta No: 7**). Bu hastanın MR incemede de evresi 1A olarak yorumlanmışti. Bu hastanın patolojik incelemede 11 mm' lik miyometriumun 6 mm' sine invazyon söz konusuydu. Sınırdaki miyometriumun ½ sine yakın olan invazyonlar rezolüsyon nedeniyle F-18 FDG PET incelemede hatalı sonuçlara verebildiğinden değerlendirmede dikkatli olunmalıdır. Evre değişikliğinde en fazla farkı yaratan yukarıda da bahsedildiği gibi cerrahi evrelemede derin miyometrial invazyon gösteren yaygın kronik aktif enfeksiyonu nedeniyle PET/BT incelemede intraperitoneal hastalık pozitifliği Şeklinde yorumlanan hasta idi (**Hasta No: 5**).

Lenf nod tutulumları yorumu nedeniyle farklılık gösteren ve bu nedenle evre değişikliğine yol açan hastaların ayrıntıları yukarıda verilmişti. Standart PET/BT evrelemesine göre evre IIIC1 olarak değerlendirilen 1 hastanın sadece gPET/BT incelemede belirginleşen paraaortik lenf nodu nedeni ile evre IIIC2 olarak değerlendirilmişti (**Hasta No:14-Şekil 23**). Standart PET/BT evrelemeden farklı olarak 1 hasta cerrahi olarak evre IIIC2 iken, gPET/BT evrelemesine göre IIIC1 olarak evrelendirildi (**Hasta No: 15**). Milimetrik boyutlu paraaortik lenf nodunun geç ekimlerde FDG akümülasyonu göstermemesi nedeni ile negatif olarak değerlendirildi. Cerrahi olarak evre IA 1 hasta, gPET/BT evrelemesine göre evre IIIC2 olarak evrelendirilmişti (**Hasta No : 14**) Bu hastada paraaortik bölge lenf nodunda sPET/BT incelemede FDG akümülasyonu izlenmezken

gPET/BT çekimlerinde belirgin FDG akümüasyonu izlenmesi nedeni ile lenf nodu metastazı açısından pozitif olarak kabul edilmişti.

Manyetik Rezonans ve cerrahi evreleme hasta bazında karşılaştırıldıklarında; anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Yedi hastada tam uyum saptandı. Beş hasta her iki yöntemde evre IA, 1 hasta evre IB, 1 hasta da evre IIIC1 olarak değerlendirildi. Uyumsuzluk daha çok MR incelemenin miyometrial invazyonu olduğundan daha az düzeyde yorumlamasından kaynaklanıyordu. Bir hastada MR' da tümör izlenmezken, cerrahi olarak evre IB olarak değerlendirildi. Manyetik Rezonans ile evre IA olarak değerlendirilirken 4 hasta cerrahi olarak evre IB idi. İki hastada MR, miyometrial invazyonu olduğundan fazla olarak yorumladı. Manyetik Rezonans ile evre IB olarak değerlendirilirken 1 hasta cerrahi olarak evre IA; evre IB olarak değerlendirilirken, 1 hasta cerrahi olarak evre IIIA olarak evrelendirilmişti. MR incelemesi olan alt grupta sadece bir hastada PET/BT'de de görüntülenemeyen bir adet yalancı negatif paraaortik lenf nodu pozitifliği vardı. Manyetik Rezonans inceleme ile PET/BT hasta bazında karşılaştırıldıklarında cerrahi ile olduğundan daha fazla sayıda hasta ile uyum göstermişti (cerrahi, sPET/BT ve gPET/BT ile uyum sırasıyla: 7/ 14; 9/ 14 ve 8/ 14 hasta). Manyetik Rezonans incelemenin standart PET/BT inceleme ile g PET/BT ile olduğundan fazladan bir hastadaki uyum, patolojik incelemede derin miyometrial invazyon gösteren bir hastanın hem sPET inceleme hem de MR incelemede yüzeysel olarak değerlendirilmesinden kaynaklanmaktaydı. Yine patoloji sonuçları ile karşılaştırmada olduğu gibi uyumsuzluk daha çok miyometrial invazyonu değerlendirmedeydi. Retrospektif olarak bakıldığında uyumsuzluk görülen bu hastaların genel olarak sınırda miyometrial invazyonlarının olduğu görüldü. Uyumsuzluğun daha çok miyometrial invazyonu değerlendirmede olması sistem rezolüsyonundaki farklılıklar ve hasta grubunda lenf nodu metastazı olan hasta sayısının az sayıdan kaynaklanmış olabilir. Cerrahi, standart ve gPET / BT incelemede derin miyometrial invazyonu olan bir hasta (FIGO Evre 1 B) MR incelemede seroza tutulumu pozitif şeklinde yorumlanmıştı (**Hasta No: 27**) (FIGO Evre IIIA) . Ondört hastalık alt grupta PET/ BT nin cerrahi ile uyumu daha iyiydi (10/14 hasta: sPET/BT - cerrahi; 11/14 hasta: gPET/BT-cerrahi)

Ca-125 ile cerrahi evreleme arasında anlamlı ilişki saptanmazken, PET/ BT ve MR' daki FIGO evrelemesi ile zayıf-orta derecede ilişki saptandı. Retansiyon indeksi ile Ca-125 ve tm grade'i arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca Ca-125 ve SUV maks 1 ve SUV maks 2 değerleri arasında da ilişki yoktu ($p > 0,05$). Keiichiro ve arkadaşlarının yaptığı, primer

tümörün SUV maks değeri ve Ca-125 'in prognostik faktörler üzerine etkisini araştıran 106 hastalık bir çalışmada; primer tümörün SUV maks değeri ile FIGO evresi ($P=0.030$), histoloji ($P=0.025$), derin myometrial invazyon($P=0.031$) ve maksimum tümör boyutu ($P=0.001$) korele bulunmuş . (30). Ca-125 endometriun kanserinde takipte kullanımı kabul edilen edilen çok güçlü bir parametre değildir ayrıca bulgular arasındaki farklılıklar, kısmi olarak çalışma grupları arasındaki farklılıklardan kaynaklanamış olabilir.

Cerrahi evreleme ile tümör grade' i arasında da güçlü korelasyon varken($R=0.54$, $p=0.002$); PET/ BT'deki FIGO evreleme ile tümör grade' i arasında da zayıf-orta derecede korelasyon saptandı ($R_1=0.28$, $p_1=0.134$; $R_2=0.29$, $p_2=0.114$). Patolojik evreleme ile SUVmaks (SUVmaks 1 ve SUV maks 2) değerleri arasında zayıf- orta derecede istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki saptanırken ($R_1=0.29$, $p_1=0.111$; $R_2=0.31$, $p_2=0.095$), PET/ BT' nin hem standart hem de geç görüntülemesinde güçlü korelasyon ($R_1=0.60$, $p_1=0.000$; $R_2=0.53$, $p=0.002$) izlendi. Patolojik FIGO evresine göre, gruplar arasında karşılaştırmada SUV maks1, SUV maks2, Ca-125 ve RI değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. Gruplardaki hasta sayısının azlığı ve heterojenitesi bu sonuçlara etken olmuş olabilir. Tümörün grade' i, myometrial invazyon, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı ile ilgili olduğu gibi adneksial metastaz, pozitif peritoneal sitoloji, lokal rekürrens ve hematojen yayılım ile de direkt ilgili bulunmuştur (119). Creasman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; histolojik grade lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur. Pelvik lenf nodu metastazı iyi diferansiye tümörlerde (Grade I) %3, orta diferansiye tümörlerde (Grade II) %9, indiferansiye tümörlerde (Grade III) %18 oranındadır. Paraaortik lenf nodu metastazı ise sırasıyla %2 , %5 , %11 oranında görülür (114). Hasta grubumuzda da bulgular grade' i yüksek olan hastalarda ileri evre olma olasılığını ve kötü prognozu destekler niteliktedir.

5.2.3-Lenfovasküler İnvazyona Göre;

Endometrioid adenokarsinomlarda vasküler invazyon nadir olmasına rağmen sıklığı derin myometrial invazyon, agresif hücre tipleri ve azalmış histolojik diferansiasyonla birlikte artmaktadır. Lenfatik invazyon, miyometrial invazyon derinliği ve histolojik grade, bağımsız olarak rekürrens ve tümöre bağlı ölümün güçlü bir göstergesidir (77, 128).

Lenfovasküler invazyon grupları arasında SUV maks1, Ca-125 ve RI değerlerinde fark saptanmazken, yalnızca **SUV maks2** değerleri arasında anlamlı fark saptandı. Literatürde lenfovasküler invazyon bulgularına göre oluşturulmuş gruplarla yapılan

çalışmaya rastlamadık. Fakat Lee ve arkadaşlarının yaptığı 60 hastalık çalışmada SUVmaks değerlerinin FIGO evresi, grade, lenfovasküler invazyon ve maksimum tümör boyutu ile korele olduğu ($p<0,001$, $r=0,843$) saptanmış (282).

5.3.Sınırlamalar

Çalışmamızdaki sınırlamalardan ilki hasta sayısının az olması idi. İkincisi ise hasta dağılımının özellikle evre I de yoğunlaşması (25 hasta evre I, çoğu histolojik tip endometrioid adenokarsinom). Ancak endometrium kanseri erken evre tanı konulabilen bir malignensi olduğundan çok sayıda ileri evre hasta sayısına sahip olmak için çok uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda ileri evrede ve lenf nodu metastazına sahip hasta sayısının az olması nedeni ile uzak metastaz ve lenf nodu metastazı tespitindeki F-18 FDG PET/BT' nin başarısını tam olarak yansıtmayabilir; ancak sonuçlarımız genel olarak literatür bulgularıyla uyum içindeydi.

Bir diğer kısıtlama ise çalışma grubundaki hastaların ancak yarısına yakınının MR incelemesinin olması ve bu hastaların da büyük kısmında uzak metastaz ve lenf nodu metastazı olmaması PET/ BT ile özellikle bu yöndeki karşılaştırma sonuçları sınırlı düzeyde bilgi verici olmuştur.

5.4.SONUÇLAR:

1. Endometrium kanseri genel olarak çift zamanlı F-18 PET/BT incelemede geç görüntülemelerde metabolik aktivitesinde artış gösteren hipermetabolik özellikte bir tümördür. Düşük gradeli (grade 1) tümöre sahip hastaların geç görüntüleme SUVmaks değerleri stabil yada düşme eğilimi gösterebilmektedir.
2. Patolojik inceleme ile F-18 FDG PET/BT miyometrial invazyonu değerlendirmede genel olarak güçlü uyum içinde olmakla birlikte; miyometriyumun 1/ 2' sine yakın olan invazyon dereceleri PET/BT inceleme ile rezolüsyondaki sınırlılık nedeniyle invazyonu olduğundan az ya da özellikle çok öngörmeye neden olabilir. Tümör ve beraberindeki aktif enfeksiyon bulguları uterus invazyonunu olduğundan daha fazla olarak yorumlanmasına neden olan faktörlerdendir.
3. Yüzeysel ve derin miyometrial invazyonu ayırmada SUV maks1' in SUV maks2' den daha değerli olduğu söylenebilir.
4. Lenf nodu yorumunda standart ve geç görüntülemenin birlikte değerlendirmesi metastatik lenf nodu ayırımına katkıda bulunabilir. Geç görüntülemelerde metabolik aktivitesinde azalma gösteren ya da sadece geç görüntüleme ile

hipermetabolik karakter alan lenf nodları daha çok reaktif özellikte olma yönündedir.

5. F-18 PET/BT inceleme özellikle ekstraabdominal metastaz şüphesi olan ileri evre hastalarda hem başlangıçta doğru evrelemede, hem de sonrasında özellikle sistemik tedavi alacak hastalarda tüm vücudun incelenebilmesi nedeniyle tedaviye yanıtının değerlendirmesinde etkin bir yöntem olarak kullanılabilir.
6. Tümör grade'i yüksek olan hastalarda ileri evre olma olasılığı yüksektir.

Sonuç olarak, F-18 FDG PET/BT inceleme çalışma grubumuzda hasta bazında endometrium kanserli hastalarda cerrahi evreleme ile güçlü uyum içindedir. Bölge bazında uterus invazyonunu değerlendirmede MR sonuçlarından daha iyi uyum göstermiştir. Metastatik lenf nodlarının değerlendirmesinde negatif prediktif değerinin yüksek olması nedeniyle cerrahi evreleme öncesinde hasta seçiminde, tüm vücudun değerlendirmesine olanak vermesi nedeniyle de hem evrelemenin tamamlanması hem etkin olarak tedavi yanıtının değerlendirilmesi yönünden ileri evre hastalarda da kullanılabilir etkin bir görüntüleme modalitesidir.

6.KAYNAKLAR

- 1- Silverberg E, Boring CC, Squires BA: Cancer statistics. 1990; 90: 40.
- 2-Gusberg SB. Diagnosis and principles of treatment of cancer of the endometrium. In: Gusberg SB, Shingleton HM, Deppe G (eds). Female genital cancer. New York: Churchill.1988; 337.
- 3-Whitaker GK, Lee RB, Benson WL. Carcinoma of the endometrium in young women. Milit Med 1986; 151: 25.
- 4-Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. Obstet Gynecol 1984; 64: 417.
- 5-Sherman M. E, Devesa S. S. Analysis of racial differences in incidence, survival, and mortality for malignant tumors of the uterine corpus. Cancer 2003; 98: 176–86.
- 6-Plaxe SC, Saltzstein SL. Impact of ethnicity on the incidence of high-risk endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 1997; 65: 8–12.
- 7-National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Uterine Neoplasms -Version3.2012, NCCN.org
- 8-Oğuz A, Svetlana M. Imaging of uterine cancer. Radiologic Clinics of North America. 2007; 45: 167-182.
- 9-Kazuhiro Kitajima. Koji Murakami , Erena Yamasaki , Ichio Fukasawa, Noriyuki Inaba at al; Accuracy of 18F-FDG PET/CT in Detecting Pelvic and Paraaortic Lymph Node Metastasis in Patients with Endometrial Cancer; AJR 2008; 190:1652–1658.
- 10-Hardesty LA, Sumkin JH, et al. The ability of helical CT to preoperatively stage endometrial carcinoma. AJR Am J Roentgenol 2001; 176: 603-6.
- 11-A.C. Tsili, C. Tsampoulas, N. Dalkalitsis, D. Stefanou, E. Paraskevaidis at al; Local staging of endometrial carcinoma: role of multidetector CT; Eur Radiol; 2008; 18: 1043–1048.
- 12-Manfredi R, Mirk P, et al. Local –regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. Radiology 2004; 231: 372-8.
- 13-Manfredi R, Gui B, Maresca G, Fanfani F, Bonomo L ; Endometrial cancer: magnetic resonance imaging. Abdom Imaging ; 2005 ;30:626–636
- 14-Lien HH, Blomlie V, Trope C, Kaern J,Abeler YM; Cancer of the endometrium: value of MR imaging in determining the depth of invasion into the myometrium. AJR 1991; 157:1221–1223

- 15-Hricak H, Stern JL, Fisher MR, Shapeero LG, Winkler ML, Lacey CG, Endometrial carcinoma Staging by MR imaging. *Radiology* :1987; 162:297–305.
- 16-Manfredi R, Mirk P, Maresca G, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology* 2004; 231:372–378.
- 17-Seki H, Takano T, Sakai K. Value of dynamic MR imaging in assessing endometrial carcinoma involvement of the cervix. *AJR* 2000; 175:171–176.
- 18-Suzuki R, Miyagi E, Takahashi N, et al. Validity of positron emission tomography using fluoro-2-deoxyglucose for the preoperative evaluation of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17: 890–6.
- 19-Jeong-Yeol Park, Eyu Nyong Kim , Dae-Yeon Kim , Dae-Shik Suh , Jong-Hyeok Kim et al ; Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer; *Gynecologic Oncology*; 2008; 108; 486–492.
- 20-Yamashita Y, Harada M, Sawada T, Takahashi M, Miyazaki K, Okamura H. Normal uterus and FIGO stage I endometrial carcinoma: dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1993; 186:495–501.
- 21-Ito K, Matsumoto T, Nakada T, Nakanishi T, Fujita N, Yamashita H. Assessing myometrial invasion by endometrial carcinoma with dynamic MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18:77–86.
- 22-Seki H, Kimura M, Sakai K. Myometrial invasion of endometrial carcinoma: assessment with dynamic MR and contrast-enhanced T1-weighted images. *Clin Radiol* 1997; 52:18–23.
- 23-Sironi S, Colombo E, Villa G, et al. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: assessment with plain and gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*, 1992; 185:207–212.
- 24-Tsuyoshi Suga , Yuji Nakamoto , Tsuneo Saga , Tatsuya Higashi, Yasuyo Hamanaka et al; Clinical value of FDG-PET for preoperative evaluation of endometrial cancer; *Ann Nucl Med* ;2011;25:269–275.
- 25-Maria Picchio, Giorgia Mangili, Ana M. Samanes Gajate, Patrizia De Marzi, Elena G. Spinapolice, et al; High-grade endometrial cancer: value of [18F]FDG PET/CT in preoperative staging ; *Nuclear Medicine Communications*; 2010; 31:506–512.
- 26-Neil S. Horowitz, Farrokh Dehdashti, Thomas J. Herzog, Janet S. Rader, Matthew A. Powell et al; Prospective evaluation of FDG-PET for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastasis in uterine corpus cancer; *Gynecologic Oncology*; 2004; 95:546–551 .

- 27-Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer. *Eur Radiol* 2009; 19: 1529–1536.
- 28-Ming-Che Chang, Jin-Hua Chen, Ji-An Liang , Kuang-Tao Yang , Kai-Yuan Cheng et al; 18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis; *European Journal of Radiology*; 2012; 81: 3511– 3517.
- 29-Feng-Yuan Liu a, Angel Chao b, Chyong-Huey Lai b, Hung-Hsueh Chou b, Tzu-Chen Yen et al; Metabolic tumor volume by 18 F-FDG PET/CT is prognostic for stage IVB endometrial carcinoma; *Gynecologic Oncology.*; 2012; 125: 566–571.
- 30-Keiichiro Nakamura , Atsushi Hongo, Junichi Kodama, Yuji; The measurement of SUVmax of the primary tumor is predictive of prognosis for patients with endometrial cancer ; *Gynecologic Oncology* ; 2011; 123: 82–87.
- 31-Sang-Young Ryu¹, Kidong Kim¹, Younha Kim¹, Sang-Il Park¹, Beob-Jong Kim¹, Detection of Recurrence by 18F-FDG PET in Patients with Endometrial Cancer Showing No Evidence of Disease; *J Korean Med Sci* 2010; 25: 1029-1033.
- 32-Kazuhiro Kitajima, Koji Murakami , Erena Yamasaki, Shingo Hagiwara, Ichio Fukasawa et al; Performance of FDG-PET/CT in the diagnosis of recurrent endometrial cancer; *Ann Nucl Med*; 2008; 22:103–109.
- 33-Hyun Hoon Chung & Won Jun Kang & Jae Weon Kim & Noh-Hyun Park & Yong-Sang Song et al; The clinical impact of [18F]FDG PET/CT for the management of recurrent endometrial cancer: correlation with clinical and histological findings; *Eur J Nucl Med Mol Imaging* ; 2008; 35:1081–1088.
- 34-Tarik Belhocine, Caroline De Barsey, Roland Hustinx, Jacqueline Willems-Foidart; Usefulness of 18F-FDG PET in the post-therapy surveillance of endometrial carcinoma; *Eur J Nucl Med*; 2002; 29:1132–1139.
- 35-Moore, Keith L.; Dalley, Arthur F.; *Clinically Oriented Anatomy*, 5th Edition, 2006; 410-429.
- 36-Gray H. The urogenital sistem. In: Goss CM, ed. *Anatomy of the human body*, 29 th ed. 1973; 1265-1339.
- 37-Jones S.W, Jones GS. *Anatomy*. In: Novak's textbook of Gynecology; 10 th ed. Baltimore: Williams, Wilkins, 1981; 1-6
- 38-Kayali H, Satiroglu G, Tasyurekli M. *insan Embriyolojisi*, istanbul 1992

- 39-Atasii T., Sahmay S., Jinekoloji, İstanbul 1996
- 40-Nussbaum A.R,Sanders R.C,Jones M.D, Neonatal uterine morphology as seen on real time US.Radiology ,1997; 125: 477.
- 41-Grimes C.K,Rosenbaum D.M,Kirkpatrick J.A. Jr: Pediatric gynecologic radiology.Semin Roentgenol 1982; 4: 284.
- 42-Sample W.F,Lippe B.M,Gyepes M.T, :Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis .Radiology 1977; 125: 477.
- 43-Yildirim M.Klinik Jinekoloji.Ankara 1992: 1-8
- 44-Mattingly R.F.,Normal pelvic anatomy In:The Linde's operative gynecology.1977; 25-43.
- 45-Nichols D.H, Pelvic anatomy of the living in.Vaginal surgery,2 nd ed.1983;1-40
- 46-Balfe DM,Peterson RR,Lee JKT.Normal abdominal anatomy.In.Lee JKT,Sagel SS;Stanley RJ,(eds).Computed body tomography.1983; 131-16.
- 47-Schwalm H.,Dubrauszky V.:The structure of musculature of human uterus:Muscles and connective tissue.Am J Obstet Gynecol. 1996; 94: 391- 404.
- 48-Pellerito J., Mc Carthy S., Doyle M., Glickman M.G., DeCherney A.H:Diagnosis of uterin anomalies:Relative accuracy of MR imaging; endovaginal sonography and hysterosalpingography.Radiology 1992; 183: 795-800.
- 49-Gordon M.D,İreland K., Patology of hiperplasia and carcinoma of the endometrium .Semin Oncol 1994; 21: 64-70.
- 50-Kurman R.J,Kaminski P.F, Norris H.J, The behavior of endometrial hyperplasia: a long term study of " untreated" hyperplasia in 170 patients.Cancer 1985; 56: 403-12.
- 51-Steth S.,Hamper U.M, Kurman R.J: Tickened endometrium in the postmenaposal woman .Sonographic-patologic corelation. Radiology. 1993; 187: 135-139.
- 52-Varner R.E., Sparks J.M, Cameron C.D, Roberts LL.,Soong S. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenoposal woman. Obstet Gynecol.1991; 78: 195-199.
- 53-Lin M.C, Gosink B.B, Wolf S.I, et al. Endometrial thckinnes after menapose.effect of hormon replacement. Radiology 1991; 180: 427-432.
- 54-Weinreb J.C, Barkoff N.D, Megibow A., Demopoulos R.: The value of MR imaging in distinguishing leiomyomas from other solid pelvic masses when sonography in indeterminate.AJR. 1990; 154: 295-299.
- 55-Ascher S.M,Arnold L.L,Patt R.H et al:Adenomyosis. Prospective comparison of MR iaging and transvaginal sonography.Radiology 1994; 190: 803-806.

- 56-Ayhan A, Durukan T, Günalp S, Gürkan T, Önderoğlu SL, Yaralı H ve ark. Editörler). Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi'nde. II. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2008;1241-68.
- 57-Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS. HPV screening for cervical cancer in rural India. *New England Journal of Medicine*. 2009; 360: 1385–94.
- 58-Berek JS, Fu YS, Hacker NF: Ovarian Cancer, in Berek JS, Adashi EY, Hillard P: Novak's Gynecology. Baltimore, Maryland. Williams & Wilkins 1996 p: 1 155. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997; 9 : 169-172.
- 59-Dunleavy R: Cervical cancer: a guide for nurses. John Wiley & Sons., 2009.
- 60-Wright TC, Cox JT, Massad LS, et al. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*; 2002; 287:212-80.
- 61-ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 61, April 2005. Human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 2005; 105:905-9.
- 62-Yardımcı T, Yüce K, Tuncer S, Ayhan A, Durukan T, Günalp S. Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi'nde. II. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2008; 1103: 30.
- 63-Denny L. The prevention of cervical cancer in developing countries. *BJOG* 2005; 112:1204-3.
- 64-Haberal A. Genital kanserlerin epidemiyolojisi. Çiçek MN, Mungan MT (Editörler). *Klinikte obstetrik ve jinekoloji'de*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2007;685-90.
- 65-J. Richard Smith , Jeremiah Healy , Giuseppe Del Priore; in *Gynecological Cancer*; Springer-Verlag London Limited 2008 ;1-21.
- 66-Berkman S, Topuz S. Vulva kanserinde prognoz ve yönetim. *TJOD- Uzmanlık Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler Dergisi* 2004;1: 58-64. 49
- 67-Ayhan A. Vulva kanserleri ve preinvazif vulval hastalıklar. Çiçek MN, Mungan MT (Editörler). *Klinikte obstetrik ve jinekoloji'de*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2007: 701-12.
- 68-Furniss K, Tomatoes, pap smears and tea? Adopting behaviors that may prevent reproductive cancers and improve health. *JOGNN* 2000; 29: 641-52.
- 69-Berkman S. Epitelyal over kanserleri. Çiçek MN, Mungan MT (Editörler). *Klinikte obstetrik ve jinekoloji'de*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2007: 779-93.
- 70-Rieck G, Fiander A. The effect of lifestyle factors on gynaecological cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20: 227-51, 45
- 71-Richard S, Healey J, Del Priore GP. *Atlas of Staging in Gynecological Cancer*. London, 2008;15-19

- 72-Topuz E, Aydiner A, Taş F. İstanbul Onkoloji Grubu Jinekolojik Tümörler Konsensus Paneli 2000; 24-25 .
- 73-Kurman RJ, Zaino RJ, Norris HJ. Endometrial Carcinoma. In. Bleistein's Pathology of the Female Genital Tract. 4.th ed. New York: Springer-Verlag, 1994: 439-486 .
- 74-Robert J, Kurman MD. Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings A Practical Approach.; 2005: 163-178 .
- 75-Deligidisch L, Cohen CJ. Histologic correlates and virulence implications of endometrial carcinoma associated with adenomatous hyperplasia. Cancer 1985; 56: 1452.
- 76-Smith M, McCartney AJ. Occult, high-risk endometrial cancer. Gynecol Oncol 1985; 22: 154.
- 77-Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ et al. Relationship between surgical Pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1991; 40: 55-65.
- 78-Reagan JW, Fu YS. Pathology of endometrial carcinoma. In Coppleson M. (ed): Gynecol Oncol. Churchill Livingstone, Edinburg 1981.
- 79-Pickel H. Endometrial cancer. In: Burghardt E (ed): Surgical Gynecol Oncol Georg Thieme Werlag Stuttgart New York. 1993; 334.
- 80-Rock JA, Thompson JD. Malignant Tumors of the Uterin Corpus, incidence. Te Linde's Operative Gynecology 1997; 50: 1503.
- 81-Turgay A, Sezai Ş: Uterusun Malign Hastalıkları, Endometrium Kanseri, Epidemiyoloji. Jinekoloji (Kadın Hastalıkları) 2000; 21: 299.
- 82-Mahboubi E, Eyler N, Wynder EL. Epidemiology of cancer of endometrium. Clin Obstet Gynecol 1982; 25: 5.
- 83-Rock JA, Thompson JD. Malignant Tumors of the Uterin Corpus, Cause and Risk Factors. Obesity, Hypertension. TeLinde's Operative Gynecol 1997; 50: 1504.
- 84-Onsrud M, Kolstad P, Normann T. Postoperative external pelvic irradiation in carcinoma of the corpus stage I: a controlled clinical trial. Gynecol Oncol 1976; 4: 222.
- 85-Kaplan SD, Cole P: Epidemiology of cancer of the endometrium, 1980.
- 86-Wynder EL, Escher GC, Mantel N. An epidemiological investigation of cancer of the endometrium. Cancer 1966; 19: 489.

- 87-Rock JA, Thompson JD. Malignant Tumors of the Uterin Corpus, Cause and Risk Factors. Syndromes of Increased Endogenous Estrogen Stimulation, Other Factors. Te Linde's Operative Gynecol 1999; 50: 1504.
- 88-Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS: Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. Obstet Gynecol 1983; 61: 403.
- 89-Hammond CB, Ory SJ: Endocrine problems in the menopause. Clin Obstet Gynecol 1982; 25: 19.
- 90-Lesko SM, Rosenberg L, Kaufman DW, et al: Endometrial cancer and age at last delivery: evidence for an association. Am J Epidemiol 1991; 133: 554.
- 91-Parazzini F, LaVecchia C, Negri E, et al: Reproductive factors and risk of endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 522.
- 92-Parazzini F, LaVecchia C, Negri E, et al: Smoking and risk of endometrial cancer: results from an Italian case-control study. Gynecol Oncol 1995; 56: 195.
- 93-Barbone F, Austin H, Partridge EE: Diet and endometrial cancer: a case-control study. Am J Epidemiol 1993; 137: 393.
- 94-Levi F, Franceschi S, Negri E, et al: Dietary factors and the risk of endometrial cancer. Cancer: Diagnosis, Treatment, Research 1993: 3575.
- 95-Stanford JL, Brinton LA, Berman ML, et al: Oral contraceptives and endometrial cancer: do other risk factors modify the association? Int J Cancer 1993; 54: 243.
- 96-Lyon FA: The development of adenocarcinoma of the endometrium in young women receiving long-term sequential oral contraception. Am J Obstet Gynecol 1975; 123: 293.
- 97-Rock JA, Thompson JD. Malignant Tumors of the Uterin Corpus, Exogenous Esrogens and Endometrial Cancer, Oral Contraceptives. TeLinde's Operative Gynecol 1997; 50: 1511 .
- 98-Gusberg SB: Tamoxifen for breast cancer: associated endometrial cancer. Cancer 1990; 65: 1463.
- 99-Assikis VJ, Jordan VC: Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Obstet 1995; 49: 241-57.
- 100-Bergeron C, Shah K, Daniel R, Ferenzy A: Search for human papilloma viruses in normal, lymphatic and neoplastic endometrium. Obstet Gynecol 1988; 72: 383.
- 101-BZiel HK: Estrogen's role in endometrial cancer. Obstet Gynecol 1982; 60: 509.

- 102-Ziel HK, Finkel W. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975; 293: 1167.
- 103-Nilson PA, Koller O. Carcinoma of the endometrium in Norway 1957- 1960 with special reference to treatment results. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1969; 105: 1099- 1109.
- 104-Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, et al. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1115- 1121.
- 105-Platz CE, Benda JA. Female Genital Tract Cancer. *Cancer* 1995; 75: 270–294.
- 106-Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, et el. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 418–426.
- 107-Fanning J, Evans MC, Peters AJ, et al. Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes: Clinical and pathologic profile. *Gynecol Oncol* 1989; 32: 291–299.
- 108-Christohenson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium. A clinicopathologic study of clear cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer* 1982; 49: 1511–1523.
- 109-Abeler WM, Kjorstad KE. Clear cell carcinoma of the endometrium a histopathological and clinical stufy of 97 cases. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 207– 217.
- 110-Ambros RA, Kurman RJ. Combined assesment of vascular and myometrial invasion as a model to predict prognosis in stage I endometrial adenocarcinoma of the uterine corpus. *Cancer* 1992; 69: 1424–1431.
- 111-Hacker N, Berek JS. Uterine Cancer in Practical Gynecologic Oncology, Second Edition, Williams & Wilkins, 1994; 285-319 .
- 112-Schink JC, Lurain JR, Wallermark CB. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet. Gynecol.* 1987; 70: 216- 219.
- 113-Franchi M, Chezzi F, Melpignono M. Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2000; 76: 357- 361.
- 114- Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heler PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 1987; 60: 2035- 2041.
- 115-Cowles TA, Magrina JF, Materson BJ, et al. Comparison of clinical and surgical staging in patients with endometrial carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 1985; 66: 413-416.
- 116-Chen SS. Extrauterin spread in endometrial carcinoma clinically confined to the uterus. *Gynecol. Oncol.* 1985; 21: 23- 31.

- 117-Vardi RJ, Tadros GH, Anselmo MT, et al. The value of exploratory laparotomy in patients with endometrial carcinoma according to the new International Federation of Gynecology and Obstetrics stagings. *Obstet. Gynecol.* 1992; 80: 204- 208.
- 118-Benedet JL, Bender H, Jones III H et al. Staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynaecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstetr* 2000; 70: 209-62.
- 119-Holland CM, Kitchener HC. The modern management of endometrial cancer. *Oncol Rev* 2007; 1: 103–119 .
- 120-Merrill JA, Creaman WT. Disorders of the Uterine Corpus in Sixth Edition, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 190; 1023-1054 .
- 121-Allen DC. Histopathology Reporting Guidelines for Surgical Cancer. London, 2006; 255-267 .
- 122-Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, et al. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of endometrium. *Obstet. Gynecol.* 1991; 78: 63- 69.
- 123-Chambers SK, Kapp DS, Peschel RE, et al: Prognostic factors and sites of failure in FIGO stage I, grade III endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1987; 27: 180.
- 124-Sironi S, Taccagni G, Garancini P, Myometrial invasion by endometrial carcinoma: assesment with MRI. *AJR* 1992; 158: 565– 569.
- 125-Currie JL. Malignant tumors of the uterine corpus. In: Thompson JD, Rock JA (Eds) the Linde’s Operative Gynecology. Lippincott Company Philadelphia. 1992; 1253–1302 .
- 126-Larson DM, Copeland LJ, Gallager HS, Wharton JT, Gershenson DM, Edwards CL, et al. Prognostic factors in stage II Endometrial Carcinoma. *Cancer* 1987; 60: 1358–1361.
- 127-Boente MP, Yordan EL, McIntosh DG, et al. Prognostic factors and long-term survival in endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 316–322.
- 128-Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RJ. Endometrial Karsinom in: , Kurman RJ Blaustein’s Pathology of the female genital tract. 5th. ed. USA:Spinger. 2002: 501-559.
- 129-Creasman WT, Rutledge FN. The prognostic value of peritoneal cytology in gynecologic malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 773.
- 130-Turner DA, Gershenson DM, Atkinson N, et al: The prognostic significance of peritoneal cytology for stage I endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 775.
- 131-DiSaia PJ, Creasman WT. Endometrial Carcinoma. In: DiSaia WT (ed). *Clinical Gynecologic Oncology Mosby-Year Book*, 1993; 156.

- 132-Jeon YT, Park I, Kim YB et al. Steroid receptor expression in endometrial cancer: Clinical significance and epidemiological implication. *Cancer Lett.* 2006;239:198-204.
- 133-Wheeler DJ, Bell KA, Kurman RJ et al. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathological correlation. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 797-806.
- 134-Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, et al. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 63–69.
- 135-- Moore DH, Fowler WC, Walton LA. Morbidity of lymph node sampling in cancer of uterine corpus and cervix. *Obstet. Gynecol.* 1989; 74: 180- 184.
- 136-Schink JC, Rademaker AW, Miller DS. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991; 67: 2791- 2794.
- 137-Geisenger KR, Homesley HD, Morgan TM, et al. Endometrial adenocarcinoma: a multiparameter clinicopathologic analysis including the DNA profile and sex hormone receptors. *Cancer* 1986; 58: 1518–1525.
- 138-Levent Dalar Uzmanlık Tezi. Tüberküloz Plörezi Tanısında Kanser Antijen 125 (CA 125)'in Değeri ve Önemi. 2006; 22-23.
- 139-Chechi PL, Desole S, Ruiu GA, et al. The value of serum CA–125 and the association CA 125 / CA 19–9 in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999; 20: 315–317.
- 140-Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996; 46: 5-28 .
- 141-Stefansson IM, Salvesen HB, Immervoll H, Akslen LA. Prognostic impact of histological grade and vascular invasion compared with tumour cell proliferation in endometrial carcinoma of endometrioid type. *Histopathology* 2004; 44: 472– 479.
- 142-Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Assessment of prognostic factors in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 86: 38–44.
- 143-Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the uterine corpus. In: Tavassoli FA, Devilee P. *World Health Organization Classification of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.* Germany: IARCPress, : 217-257, 2003
- 144-Rosai J. Female reproductive system. In: Rosai J. Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology.* Volume 2. 9th ed, China: Mosby 1483-1761; 2004.
- 145-Mizuuchi H, Nasim P, Kudo R, et al. Clinical implications of Kras mutations in malignant epithelial tumors of the endometrium. *Cancer Res* 1992; 52: 2777–2781.

- 146-Fujimato I, Shimizu Y, Hirai Y, et al. Studies on Ras oncogene activation in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1993; 48: 196–202 .
- 147- Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Path* 2004; 35: 649-662.
- 148-Maxwell GL, Risinger JI, Alvarez AA, et al: Favorable survival associated with microsatellite instability in endometrioid endometrial cancers. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 417-422.
- 149-Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis.
- 150-Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280: 1510–1517.
- 151-Yamashita Y, Mizutani H, Torasima M, et al. Assessment of myometrial invasion by endometrial carcinoma: Transvaginal sonography and contrast enhanced MR imaging *AJR* 1993; 161: 595-599.
- 152-Connor JO, Andrews JI, Anderson B et al. Computed tomography in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 692-6.
- 153-Zerbe MJ, Bristow R, Grumbine FC et al. Inability of preoperative computed tomography scans to accurately predict the extent of myometrial invasion and extracorporeal spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 67-70.
- 154-Hardesty LA, Sumkin JH, Hakim C et al. The ability of helical CT to preoperatively stage endometrial carcinoma. *Am J Radiol* 2001; 176: 603-6.
- 155-Hamm B, Forstner R. MRI and CT of the Female Pelvis. Berlin 2007; 49-58 .
- 156-Hricak H, Stren JK, Fisher MR, et al. Endometrial carcinoma staging by MR imaging *Radiology*. 1987; 162: 297-305.
- 157-Demas BE, Hricak H, Jaffe RB. Uterine MR imaging. Effects of hormonal stimulation. *Radiology*. 1986; 159: 123-126.
- 158-Brown HK, Stoll BS, Nicosia SV, et al. Uterine junctional zone: Correlation between histologic findings and MR imaging. *Radiology*. 1991; 179: 409-413.
- 159-Ascher SM, Imaoka I, Hricak H. Diagnostic imaging techniques in gynecologic oncology. 2002; 40: 563-76.

- 160-Phelps M, Ter-Pogossian M. A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). *Radiology* 1975; 114: 89–98.
- 161-Chungani HT. The use of positron emission tomography in the clinical assessment of epilepsy. *Semin Nucl Med*; 1992; 22: 247-252.
- 162-Demir M. Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları. Ğ.Ü.Cerrahpaşa Tıp.Fakültesi İstanbul 2008; 95-96.
- 163-Özgüven MA, Öztürk E, Arslan N, Ilgan S, Günalp B, Karaçalıoğlu AÖ. Pozitron Emisyon Tomografisi Temel prensipler ve Klinik Uygulamalar, http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/nukleertip/dosya/pet_el_kitabi.pdf.
- 164-Workman RB, Coleman RE. PET/CT: Essentials for Clinical Practice,USA Springer ,2006; 1-104.
- 165-Maulard C,Housset M,Brunel P,et al. Postoperatif radiation therapy for cervical lymph node metastasis from an occult squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 1992;102:884–90.
- 166-Fahey FH. PET instrumentation. *Radiol Clin North Am.* 2001; 39: 919-29.
- 167- Knesarek K. New developments in PET instrumentation: quo vadis PET. *J Nucl Med.* 2001; 42: 1831-43.
- 168-Sönmezoğlu K. Pozitron Emisyon Tomografi Bülteni. 2001; 1: 5-8.
- 169-Demir B, Okutan M, Demir M. Pozitron Emisyon Tomografi ve radyoterapi tedavi planlama. *Türk Onkoloji Derg.* 2009; 24: 88–97.
- 170-Bailey DL. Transmission Scanning in Emission Tomography. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 774-787.
- 171-Nakamoto Y, et al. PET/CT: Comparison of Quantative Tracer Uptake between Germanium and CT Transmission Attenuation-Corrected Images. *J Nucl Med* 2002; 43: 1137-1143.
- 172-Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin’s lymphoma. *Oncogene.* 2004; 23:6524-34.
- 173-Ziessman H, O’Malley J. Nuclear Medicine The Requisites in Radiology. Third edition. 2006; 304.
- 174-Weber G. Biochemical Strategy of cancer and the design of chemotherapy. GHA Clowes Memorial Lecture *Cancer Res.*1983; 43: 3466-92.
- 175-Warburg O. The metabolism of tumors. NY. Smith RR, 1931 .
- 176-Delbeke D. Oncological application of FDG-PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *J Nucl Med.* 1999; 40: 591- 603.

- 177- Higashi K, Ueda Y, Sakuma T, et al. Comparison of (18F) FDG PET and 201 TI SPECT in evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med*. 2001; 42: 1489-96.
- 178-Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, et al. FDG-PET: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30: 115–124.
- 179-Dominique Delbeke, R. Edward Coleman, Milton J. Guiberteau, Manuel L. Brown, Henry D. Royal; The Society of Nuclear Medicine (SNM) Procedure Guideline for Tumor Imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0,2006; Erişim: (<http://www.snm.org/guidelines>) .
- 180-Wiest PW, Locken JA, Heintz PH, Mettler FA, Jr. CT scanning: a major source of radiation exposure. *Semin Ultrasound CT MR* 2002; 23: 402–410.
- 181-Hicks RJ, et al. Pattern of uptake and excretion of 18F-FDG in the lactating breast. *J Nucl Med* 2001; 42: 1238-1242.
- 182-Gallagher BM, Anasri A, Atkins M, et al. Radiopharmaceuticals XXVII. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose metabolism in vivo. Tissue distribution and imaging studies in animals. *J Nucl Med* 1977; 18: 990-996.
- 183-Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, et al. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: Some factors responsible for the distribution of (18F)2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med* 1978; 19: 1154-1161.
- 184-Turkington TG, Joshua MW, Wilson JM, Terence ZW. A Systematic Review of the Factors Affecting Accuracy of SUV Measurements. *AJR*,2010; 310-320.
- 185-186- Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel AB, et al. Guideline for Tumor Imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0, <http://www.snm.org/guidelines> (Son erişim tarihi 18.03.2010)
- 186- Yen TC, Lai CH. Positron emission tomography in gynecologic cancer. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 93-104.
- 187-Lentz SS. Endometrial carcinoma diagnosed by positron emission tomography: a case report. *Gynecol Onco*. 2002; 86: 223–224.
- 188-Ak I, Ozalp S, Yalçın OT, et al. Uptake of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-d-glucose in uterine leiomyoma: imaging of four patients by coincidence positron emission tomography. *Nucl Med Commun*. 2004; 25: 941–945.
- 189-Saga T, Higashi T, Ishimori T, et al. Clinical value of FDG PET in the follow up of post-operative patients with endometrial cancer. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 197-203.

- 190- Belhocine T, De Barsy C, Hustinx R, et al. Usefulness of (18) F-FDG PET in the post-therapy surveillance of endometrial carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1132-9.
- 191-Umesaki N, Tanaka T, Miyama M, et al. Positron emission tomography with 18)F-fluorodeoxyglucose of uterine sarcoma: a comparison with magnetic resonance imaging and power Doppler imaging. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 372–377.
- 192-Ho KC, Lai CH, Wu T-I, et al. 18-F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in uterine carcinosarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 484–492.
- 193-Murakami M, Tsukada H, Shida M, et al. Whole-body positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose for the detection of recurrence in uterine sarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 854–860.
- 194-Park JY, Kim EN, Kim DY, et al. Role of PET or PET/CT in the post-therapy surveillance of uterine sarcoma. *Gynecol Oncol*. 2008; 109: 255–262.
- 195-Chao A, Chang YC, Hsueh S, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of endometrial cancer. *Eur J Nucl Med* 2006; 33: 36–44.
- 196-Lapela M, Leskinen-Kallio S, Varpula M, et al. Imaging of uterine carcinoma by carbon-11-methionine and PET. *J Nucl Med*. 1994; 35: 1618 –1623.
- 197-Dokuz Eylül Jinekolojik Onkoloji Grubu (DEJOG) Tedavi protokolü. Dokuz Eylül Üniversitesi. 1995;28–40.
- 198-Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve p, et al. Carcinoma of corpus uteri. FIGO 26th Annual report on the results of Theratment in Gynekological cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95: 105-143.
- 199-2001 198- ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. [Obstet Gynecol](#). 2005; 106: 413-25.
- 200-New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. [Int J Gynaecol Obstet](#). 2009; 105: 110-1.
- 201-Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. [Gynecol Oncol](#). 2008;109 :11-8.
- 202-Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. [Lancet](#). 2010; 375: 1165-72.

- 203-[Hirahatake K](#), [Hareyama H](#), [Sakuragi N](#), [Nishiya M](#), [Makinoda S](#), [Fujimoto S](#). ;A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. [J Surg Oncol](#). 1997; 65:82-7.
- 204-Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. [J Natl Cancer Inst](#). 2008 ;100: 1707-16.
- 205-The role of comprehensive surgical staging in patients with endometrial cancer. [Cancer Control](#). 2009 ;16: 23-9.
- 206-Safety of ovarian preservation in premenopausal women with endometrial cancer. [J Clin Oncol](#). 2009; 27: 1214-9.
- 207-Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma with endometrium. [Gynecol Oncol](#). 1996; 61 :189-96.
- 208-High-dose-rate Rotte "Y" applicator brachytherapy for definitive treatment of medically inoperable endometrial cancer: 10-year results. [Int J Radiat Oncol Biol Phys](#). 2008 1;71: 779-83.
- 209-Long-term results of high-dose-rate brachytherapy in the primary treatment of medically inoperable stage I-II endometrial carcinoma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys](#). 2005; 63: 1108-13.
- 210-Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. [Radiology](#). 2004; 231: 372-8.
- 211-Imaging of uterine cancer. [Radiol Clin North Am](#). 2007 Jan;45:167-82.
- 212-Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. [J Clin Oncol](#). 2006;24:36-44.
- 213-A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. [Gynecol Oncol](#). 2009 ;112: 543-52.
- 214-A multicenter evaluation of sequential multimodality therapy and clinical outcome for the treatment of advanced endometrial cancer. [Gynecol Oncol](#). 2009;114: 442-7.

- 215-Wilson T.O, Podratz K.C., Gaffey T.A, Malkasian G.D.J, O'Brien P.C,Naessens J.M; Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma.Am J. Obstet Gynecol 1990; 162 :418-26,
- 216-Neville F.Hacker Uterin Cancer in, Jonathan S. Berek, Neville F. Hacker, Practical Gynecologic Oncology, Second Edition, Williams & Wilkins, 1994; 285-319.
- 217-219- Boss EA, Barentsz JO, Massuger LF et al. The role of MR imaging in invasive cervical carcinoma. Eur Radiol 2000;10:256–70.
- 218-Hricak H, Yu KK. Radiology in invasive cervical cancer. Am J Roentgenol 1996;167:1101–8.
- 219-Lehmann KJ. [Malignant neoplasms of the female pelvis]. Radiologe 2009;49:753–64; quiz 65–6.
- 220-Lehmann KJ, van der Molen AJ, Keberle M. Weibliches Becken. In: Prokop M (ed). Ganzkörper-Computertomographie: Spiral- und Multislice- CT. Stuttgart: Georg Thieme, 2006: 737–64.
- 221-Mitchell DG, Snyder B, Coakley F et al. Early invasive cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study. J Clin Oncol 2006; 24: 5687–94.
- 222-Radeleff B. Ovarien. In: Hallscheidt P, Haferkamp A (eds). Urogenitale Bildgebung. Berlin: Springer, 2011:303–46.
- 223-Saif MW, Tzannou I, Makrilia N et al. Role and cost effectiveness of PET/CT in management of patients with cancer. Yale J Biol Med 2010; 83: 53–65.
- 224-Kerstin A. Brocker, Celine D. Alt, Michael Eichbaum, Christof Sohn, Hans-Ulrich Kauczor, Peter Hallscheidt; Imaging of Female Pelvic Malignancies Regarding MRI, CT, and PET/CT, Strahlenther Onkol 2011;187:611–8.
- 225-Grigsby PW. The prognostic value of PETand PET/CT in cervical cancer. Cancer Imaging 2008; 8: 146–55.
- 226-Narayan K, Hicks RJ, Jobling T, et al. A comparison of MRI and PET scanning in surgically staged loco-regionally advanced cervical cancer: potential impact on treatment. Int J Gynecol Cancer 2001; 11: 263–71.
- 227-Singh AK, Grigsby PW, Dehdashti F, et al. FDG-PET lymph node staging and survival of patients with FIGO stage IIIb cervical carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56: 489–93.

- 228-Yeh LS, Hung YC, Shen YY, et al. Detecting para-aortic lymph nodal metastasis by positron emission tomography of 18F-fluorodeoxyglucose in advanced cervical cancer with negative magnetic resonance imaging findings. *Oncol Rep* 2002; 9:1289–92.
- 229-Yen TC, Ng KK, Ma SY, et al. Value of dual-phase 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in cervical cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3651–8.
- 230-Amit A, Beck D, Lowenstein L, et al. The role of hybrid PET/CT in the evaluation of patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 65–9.
- 231-Grigsby PW. PET/CT imaging to guide cervical cancer therapy. *Future Oncol* 2009; 5: 953–8.
- 232-Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, et al. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 41–5.
- 233-Wright JD, Dehdashti F, Herzog TJ, et al. Preoperative lymph node staging of early-stage cervical carcinoma by [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography. *Cancer* 2005; 104: 2484–91.
- 234-Amnon Amit, Julian Schink, Ari Reiss, Lior Lowenstein, PET/CT in Gynecologic Cancer: Present Applications and Future Prospects—A Clinician’s Perspective, *Obstet Gynecol Clin N Am* .2011; 38: 1–21.
- 235-Loft A, Berthelsen AK, Roed H, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 29–34.
- 236-Qiu JT, Ho KC, Lai CH, et al. Supraclavicular lymph node metastases in cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007; 28: 33–8.
- 237-Tsai CS, Chang TC, Lai CH, et al. Preliminary report of using FDG-PET to detect extrapelvic lesions in cervical cancer patients with enlarged pelvic lymph nodes on MRI/CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1506–12.
- 238-Belhocine T, De Barsey C, Hustinx R, et al. Usefulness of (18)F-FDG PET in the post-therapy surveillance of endometrial carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1132–9.
- 239-Brooks RA, Rader JS, Dehdashti F, et al. Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 104–9.
- 240-Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, et al. Posttherapy [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in carcinoma of the cervix: response and outcome. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2167–71.

- 241-Tran BN, Grigsby PW, Dehdashti F, et al. Occult supraclavicular lymph node metastasis identified by FDG-PET in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 572–6.
- 242-Risum S, Hogdall C, Loft A, et al. Does the use of diagnostic PET/CT cause stage migration in patients with primary advanced ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2010; 116: 395–8.
- 243-Risum S, Hogdall C, Loft A, et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer—a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;105: 145–9.
- 244-Gu P, Pan LL, Wu SQ, et al. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2009;71:164–74.
- 245-Moore RG, MacLaughlan S, Bast RC Jr. Current state of biomarker development for clinical application in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;116: 240–5.
- 246-Gupta JK, Chien PF, Voit D, et al. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 799–816.
- 247-Tabor A, Watt HC, Wald NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 663–70.
- 248-Hricak H, Rubinstein LV, Gherman GM, et al. MR imaging evaluation of endometrial carcinoma results of an NCI cooperative study. *Radiology* 1991;179: 829–32.
- 249-Connor JP, Andrews JI, Anderson B, et al. Computed tomography in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2000;95:692–6.
- 250-Manfredi R, Mirk P, Maresca G, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology* 2004;231: 372–8.
- 251-Rockall AG, Sohaib SA, Harisinghani MG, et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2813–21.
- 252-Sugiyama T, Nishida T, Ushijima K, et al. Detection of lymph node metastasis in ovarian carcinoma and uterine corpus carcinoma by preoperative computerized tomography or magnetic resonance imaging. *J Obstet Gynaecol (Tokyo 1995)* 1995;21:551–6.
- 253-Mauro Signorelli , Luca Guerra, Alessandro Buda, Maria Picchio, Giorgia Mangili et al; Role of the integrated FDG PET/CT in the surgical management of patients with high risk

clinical early stage endometrial cancer: Detection of pelvic nodal metastases; *Gynecologic Oncology* 2009;115 :231–235.

254-Ming-Che Chang, Jin-Hua Chen, Ji-An Liang , Kuang-Tao Yang , Kai-Yuan Cheng et al; 18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis; *European Journal of Radiology*; 2012; 81:3511– 3517.

255-Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Performance of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in the diagnosis of recurrent uterine cancer: comparison with PET and enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:362–72.

256-Hricak H, Rubinstein LV, Gherman GM, et al. MR imaging evaluation of endometrial cancer: results of an NCI cooperative study. *Radiology* 1991;179:829–32.

257- Sugiyama T, Nishida T, Ushijima K, et al. Detection of lymph node metastasis in ovarian carcinoma and uterine corpus carcinoma by preoperative computerized tomography or magnetic resonance imaging. *J Obstet Gynaecol* 1995;21:551–6.

258- Connor JP, Andrews JI, Anderson B, Buller RE. Computed tomography in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2000;95:692–6.

259- Manfredi R, Mirk P, Maresca G, et al. Local–regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology* 2004;231:372–8.

260- Rockall AG, Sohaib SA, Harisinghani MG, et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2813–21.

261-Rockall AG, Meroni R, Sohaib SA, et al. Evaluation of endometrial carcinoma on magnetic resonance imaging. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:188–96.

262-Keiichiro Nakamura, Junichi Kodama, Yoshihiro Okumura, Atsushi Hongo, Susumu Kanazawa et al; The SUVmax of 18F-FDG PET Correlates With Histological Grade in Endometrial Cancer; *Int J Gynecol Cancer* 2010;20: 110-115.

263-Kazuhiro Kitajima, Masato Kita, Kayo Suzuki, Michio Senda , Yuji Nakamoto ; Prognostic significance of SUVmax (maximum standardized uptake value) measured by [18F]FDG PET/CT in endometrial cancer ; *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 2012; 39:840–845.

264- Kazuhiro Kitajima, Kayo Suzuki , Michio Senda , Masato Kita et al Yuji Nakamoto ; Preoperative nodal staging of uterine cancer: is contrast-enhanced PET/CT more accurate than non-enhanced PET/CT or enhanced CT alone? *Ann Nucl Med*; 2011; 25:511–519.

- 265- K. Kitajima , K. Murakami, Y. Kaji, S. Sakamoto, K. Sugimura et al; Established, emerging and future applications of FDG-PET/CT in the uterine cancer; *Clinical Radiology* ; 2011: 297-307.
- 266-Sandip Basu & Abass Alavi Partial volume correction of standardized uptake values and the dual time point in FDG-PET imaging: should these be routinely employed in assessing patients with cancer?; *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 2007; 34: 1527–1529.
- 267-Hamberg LM, Hunter GJ, Alpert NM, et al. The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? *J Nucl Med* 1994;35: 1308-12.
- 268-X.-L. Lan, Y.-X. Zhang, Z.-J. Wu, Q. Jia, H. Wei, Z.-R. Gao ;The value of dual time point 18F-FDG PET imaging for the differentiation between malignant and benign lesions; *Clinical Radiology* ;2008;63, 756-764.
- 269-Suzuki S, Toyota T, Suzuki H, Goto Y. Partial purification from human mononuclear cells and placental plasma membranes of an insulin mediator which stimulates pyruvate dehydrogenase and suppresses glucose-6-phosphatase. *Arch Biochem Biophys*;1984;235:418–26.
- 270-Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES, et al. Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *J Nucl Med* 2001;42:1412-7.
- 271-Hamberg LM, Hunter GJ, Alpert NM, et al. The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or over simplification? *J Nucl Med* 1994;35:1308-12.
- 272- Ziessman H, O'Malley J. *Nuclear Medicine The Requisites in Radiology*. Third edition. 2006; 313.
- 273-Nakamura K, Kodama J, Okumura Y, Hongo A, Kanazawa S, Hiramatsu Y. The SUVmax of 18F-FDG PET correlates with histological grade in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20:110–5.
- 274- Hyun Hoon Chung, Soon-Beom Kang, Jeong Yeon Cho, Jae Weon Kim, Noh-Hyun Park et al accuracy of MR imaging for the prediction of myometrial invasion of endometrial carcinoma; [Gynecol Oncol](#). 2007;104:654-9.
- 275-Sandro sironi, Gianluca Taccagni, Paola Garancini, Carlo Belloni, Alessandro DelMaschio; Myometrial invasion by endometrial carcinoma assessment by MR imaging; *AJR* 1992; 158:565-569.

276-Rechichi G, Galimberti S, Signorelli M, Perego P, Valsecchi MG, Sironi S; Myometrial invasion in endometrial cancer: diagnostic performance of diffusion-weighted MR imaging at 1.5-T.; *Eur Radiol.* 2010;207:54-62.

277-Torizuka T, Nakamura F. FDG PET for the assessment of myometrial infiltration in clinical stage I uterine cancer. *Nuclear Medicine Communications.* 2006; 27: 481-87.

278-Chan Jk, Wu H, Cheung MK, et al. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 106:282-288.

279-Manetta A, Delgado G, Petrilli E, Hummel S, Barnes W. The significance of paraaortic node status in carcinoma of the cervix and endometrium. *Gynecol Oncol* 1986; 23:284–290

280-C. P. Morrow, B. N. Bundy, R. J. Kurman et al., “Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study,” *Gynecologic Oncology*, vol. 40, no. 1, pp. 55–65, 1991.

281-A. Mariani, M. J. Webb, L. Galli, and K. C. Podratz, “Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer,” *Gynecologic Oncology*, 2000; 76, 348–356.

282-[Lee HJ](#), [Ahn BC](#), [Hong CM](#), [Song BI](#), [Kim HW](#) et al; Preoperative risk stratification using (18)F-FDG PET/CT in women with endometrial cancer; [Nuklearmedizin](#). 2011;50:204-13.

EK 1:

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU


Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/ 145

02.10.2012

Sayın : Doç.Dr.Fevziye Canbaz Tosun

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Endometrium kanseri tanısı alan hastalarda cerrahi evreleme öncesi F-18 FDG PET-BT'nin önemi** başlıklı OMÜ KAEK 2012/67 Karar nolu **Nükleer tıp çalışması** nitelikli araştırma projeniz: Amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına; çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 26.07.2012 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.


Prof.Dr.Abdülkerim BEDİR
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Başkanı