



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET



DIFUZIONA SEKVENCA MAGNETNE REZONANCIJE U DIJAGNOSTICI KARCINOMA ENDOMETRIJUMA

Doktorska disertacija

Mentori:

Prof. dr Olivera Nikolić
Prof. dr Ljiljana Mladenović Segedi

Kandidat:

dr Bojana Šćepanović

Novi Sad, 2023. godine

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА¹

| | |
|---|--|
| Врста рада: | Докторска дисертација |
| Име и презиме аутора: | Бојана Шћепановић |
| Ментор (титула, име, презиме, звање, институција) | Проф. др Оливера Николић, редовни професор, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Центар за радиологију, Клинички центар Војводине Проф. др Љиљана Младеновић Сегеди, ванредни професор, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Војводине |
| Наслов рада: | Дифузиона секвенца магнетне резонанције у дијагностици карцинома ендометријума |
| Језик публикације (писмо): | Српски (латиница) |
| Физички опис рада: | Унети број: Страница - 133 Поглавља - 9 Референци - 333 Табела - 9 Слика - 21 Графикона - 12 Прилога - 2 |
| Научна област: | медицина |
| Ужа научна област (научна дисциплина): | радиологија, гинекологија, онкологија |
| Кључне речи / предметна одредница: | магнетно резонантни имицинг; дифузиони магнетно резонантни имицинг; ендометријум; неоплазме ендометријума + патологија; дијагноза; сензитивност и специфичност |
| Резиме на језику рада: | Увод: Карцином ендометријума (КЕ) је тренутно у развијеним земљама света најчешћи гинеколошки тумор са инциденцом од 15-25 на 100.000 жена годишње. Магнетно-резонантни имицинг (МРИ) је неинвазивна дијагностичка метода избора за евалуацију и праћење болести органа женске карлице, а посебно материце. МРИ захваљујући својој |

¹ Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истоветности штампане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штампаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

функционалној техници, односно дифузионој секвенци (eng. diffusion-weighted imaging, DWI) и видљивом коефицијенту дифузије (eng. apparent diffusion coefficient, ADC) омогућава квалитативну анализу помоћу које је могуће повећати дијагностичку тачност у диференцијацији природе лезија ендометријума.

Циљ: Испитивање поузданости МРИ у диференцијацији малигнух лезија, односно КЕ од бенигнух промена ендометријума са посебним освртом на квантитативну анализу, односно ADC вредности, као и корелација са патохистолошким налазима. Додатни циљ је било одређивање ADC вредности за различите хистолошке градусе тумора у испитивању могућности њихове предикције.

Материјал и методе: Проспективна студија је обухватила 107 пацијенткиња са или без симптома вагиналног крварења које су на трансвагиналном ултразвучном прегледу имале суспектно патолошко задебљање ендометријума и које су затим упућене на МРИ преглед. У статистичку анализу је укључено њих 80, док је 27 пацијенткиња на основу критеријума искључено из истраживања. Пацијенткиње су на основу МРИ налаза биле подељене у групу која је обухватила 32 суспектно малигну лезије и групу од 48 суспектно бенигнух промена ендометријума. МРИ налази су упоређени са патохистолошким налазима на основу којих су малигну лезије потврђене у 23 случаја, док су остало биле бенигну промене.

Резултати: Просечне ADC вредности малигнух лезија су биле $0,822 \pm 0,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, а бенигнух лезија $1,349 \pm 0,24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. ADC вредности малигнух лезија су биле статистички сигнификантно ниже од бенигнух лезија ($p < 0.001$). Гранична вредност ADC је била $0,980 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ са израчунатом сензитивношћу од 95,7%, специфичношћу 93%, позитивном предиктивном вредношћу (ППВ) од 77,4% и негативном предиктивном вредношћу (НПВ) од 98,9%. Компарацијом МРИ са патохистолошким налазима у диференцијацији малигнух од бенигнух промена сензитивност је била 100%, специфичност 84,2%, ППВ је била 71,8% и НПВ је била 100%. Није постојала статистички значајна разлика у просечним ADC вредностима између различитих хистолошких градуса КЕ. Просечна ADC вредност за хистолошки градус 1 је била $0,856 \pm 0,07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, за градус 2 је била $0,772 \pm 0,10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ и за градус 3 је била $0,857 \pm 0,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Закључак: DWI са ADC вредностима представља корисно средство за потпунији увид у квантитативну МРИ анализу у диференцијацији малигнух од бенигнух лезија ендометријума што може значајно допринети унапређењу клиничке праксе. Одређивање граничне ADC вредности доприноси процентуално високој тачности у предикцији малигнух промена, односно КЕ са високом сензитивношћу и добром специфичношћу. У нашем истраживању на основу ADC вредности није била могућа диференцијација различитих хистолошких градуса КЕ.

| | |
|---|--|
| Датум прихватања теме од стране надлежног већа: | 1.2.2018. |
| Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба) | |
| Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција) | Председник: Члан: Члан: Члан: |
| Напомена: | |

KEY WORD DOCUMENTATION²

| | |
|--|--|
| Document type: | Doctoral dissertation |
| Author: | Bojana Šćepanović |
| Supervisor (title, first name, last name, position, institution) | Prof. dr Olivera Nikolić, Full Professor, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Center for Radiology, Clinical Center of Vojvodina Prof. dr Ljiljana Mladenović Segedi, Associate Professor, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Department of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Vojvodina |
| Thesis title: | Diffusion magnetic resonance imaging in the diagnosis of endometrial cancer |
| Language of text (script): | Serbian language (latin script) |
| Physical description: | Number of: Pages - 133 Chapters - 9 References - 333 Tables - 9 Illustrations - 21 Graphs - 12 Appendices - 2 |
| Scientific field: | Medicine |
| Scientific subfield (scientific discipline): | radiology, gynecology, oncology |
| Subject, Key words: | Magnetic Resonance Imaging; Diffusion Magnetic Resonance Imaging; Endometrium; Endometrial Neoplasms + pathology; Diagnosis; Sensitivity and Specificity |
| Abstract in English language: | Introduction: Endometrial cancer (EC) is currently the most common gynecological tumor in the developed countries with an annual incidence of 15-25 per 100,000 women. Magnetic resonance imaging (MRI) is the non-invasive diagnostic method of choice for evaluating and monitoring diseases of the female pelvic organs, especially the uterus. MRI with its functional technique, diffusion-weighted imaging (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC), enables a qualitative analysis that could significantly increase diagnostic accuracy in the differentiation between malignant and benign lesions of the endometrium. Aim: Determining the accuracy of MRI in differentiating malignant lesions, precisely EC from benign endometrial lesions with special attention on |

² The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5B – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

| | |
|---|---|
| | <p>quantitative analysis that include ADC values, as well as correlation with pathohistological findings. An additional aim was the determination of ADC values for different histological tumor grades and the possibility of their prediction.</p> <p>Material and Methods: The prospective study included 107 female patients with or without vaginal bleeding and pathological values of endometrial thickness measured on transvaginal ultrasound examination. Subsequently, all patients underwent MRI examination. Twenty-seven patients were excluded from the study based on the exclusion criteria and the total number of patients was 80. According to MRI reports the patients were divided into 32 suspicious malignant and 48 suspicious benign endometrial lesions. The MRI results were compared to the pathohistological evaluation, which confirmed 23 malignant lesions while the rest were benign.</p> <p>Results: The mean ADC value for malignant lesions was $0,822 \pm 0,11 \times 10^{-3}$ mm²/s and for benign lesions was $1,349 \pm 0,24 \times 10^{-3}$ mm²/s. The ADC values for malignant lesions were statistically significantly lower than those of benign lesions ($p < 0.001$). The calculated ADC cut-off value was $0,980 \times 10^{-3}$ mm²/s with a sensitivity of 95,7%, specificity of 93%, a positive predictive value (PPV) of 77,4%, and a negative predictive value (NPV) of 98,9%. In comparison with the pathohistological findings, the sensitivity of MRI was 100%, specificity was 84,2%, PPV was 71,8%, and NPV was 100%. There was no statistically significant difference in the mean ADC values between different histological tumor grades. The mean ADC value for histological grade 1 was $0,856 \pm 0,07 \times 10^{-3}$ mm²/s, for grade 2 was $0,772 \pm 0,10 \times 10^{-3}$ mm²/s and for grade 3 was $0,857 \pm 0,03 \times 10^{-3}$ mm²/s.</p> <p>Conclusion: DWI with ADC values is a useful tool for a more complete insight into quantitative MRI analysis in the differentiation between malignant and benign endometrial lesions, which can contribute to the improvement of clinical practice. Determining the ADC cut-off value contributes to a high percentage of accuracy in the prediction of malignant lesions, precisely EC, with high sensitivity and good specificity. The results in our study did not show the possibility in differentiating histological grades of EC on the basis of ADC values.</p> |
| Accepted on Scientific Board on: | 1.2.2018. |
| Defended: (Filled by the faculty service) | |
| Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution) | President: Member: Member: Member: |
| Note: | |

Prava snaga čoveka nije u nagonima nego u nepokolebljivoj, spokojnoj težnji prema dobru koje čovek određuje u mislima, izražava u rečima i sprovodi u delima.

(Lav N. Tolstoj)

Zahvalnica

Želim da izrazim posebnu zahvalnost svojim mentorkama, prof. dr Oliveri Nikolić i prof. dr Ljiljani Mladenović Segedi, na dragocenoj pomoći pri izradi doktorskog rada, koje su svojim znanjima, predlozima i sugestijama ispoljile plemenit odnos učitelja u najboljoj tradici Hipokratove zakletve.

Neizmerno se zahvaljujem cenjenom i dragom prof. dr Dušku Koziću na svesrdnoj pomoći i podršci koju mi je pružio u savladavanju izazova u naučno-istraživačkom radu.

Zahvaljujem se svojim kolegama i strukovnim medicinskim radiološkim tehničarima na Odeljenju magnetne rezonance Kliničkog centra Vojvodine na prijateljskoj pomoći i saradnji.

Doktorsku disertaciju posvećujem s ljubavlju i uz neizmernu zahvalnost svojim roditeljima, Miruni i Dušanu Šćepanović.

Sadržaj

| | |
|--|-----|
| 1 UVOD | 1 |
| 1.1 Definicija i epidemiologija karcinoma endometrijuma..... | 1 |
| 1.2 Tipovi karcinoma endometrijuma | 4 |
| 1.3 Klasifikacija karcinoma endometrijuma prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji..... | 6 |
| 1.4 Prognostički faktori (biomarkeri) karcinoma endometrijuma..... | 9 |
| 1.5 FIGO klasifikacija | 12 |
| 1.6 Faktori rizika | 16 |
| 1.7 Klinički simptomi..... | 20 |
| 1.8 Dijagnostika karcinoma endometrijuma | 22 |
| 1.9 MRI karlice i karcinoma endometrijuma | 27 |
| 1.10 Difuziona sekvenca magnetne rezonancije i koeficijent difuzije | 31 |
| 1.11 Terapija endometrijalnog karcinoma..... | 38 |
| 2 CILJEVI I HIPOTEZE | 41 |
| 2.1 Ciljevi istraživanja..... | 41 |
| 2.2 Hipoteze istraživanja | 41 |
| 3 MATERIJAL I METODE | 42 |
| 3.1 Definicija uzorka i kriterijumi za uključivanje i isključivanje iz istraživanja..... | 42 |
| 3.2 MRI pregled | 45 |
| 3.3 Radiološka analiza MRI pregleda karlice | 47 |
| 3.4 Merenja ADC vrednosti endometrijalnih lezija kroz primere | 49 |
| 3.5 Patohistološka evaluacija | 59 |
| 3.6 Statistička obrada podataka | 59 |
| 4 REZULTATI..... | 60 |
| 5 DISKUSIJA | 85 |
| 6 ZAKLJUČCI..... | 101 |
| 7 LITERATURA | 103 |
| 8 SPISAK SKRAĆENICA | 126 |
| 9 Prilozi..... | 128 |
| 9.1 Prilog 1. Informisani pristanak za učešće u istraživanju i Saglasnost za učestvovanje u istraživanju | 128 |
| 9.2 Prilog 2. Anketa o faktorima rizika | 131 |

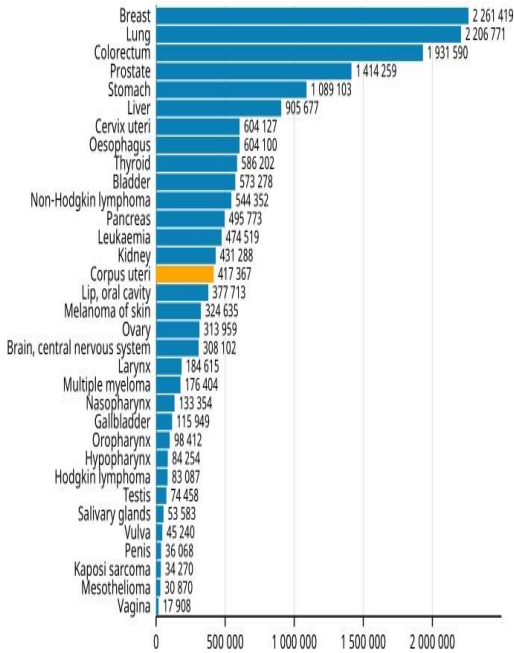
1 UVOD

1.1 Definicija i epidemiologija karcinoma endometrijuma

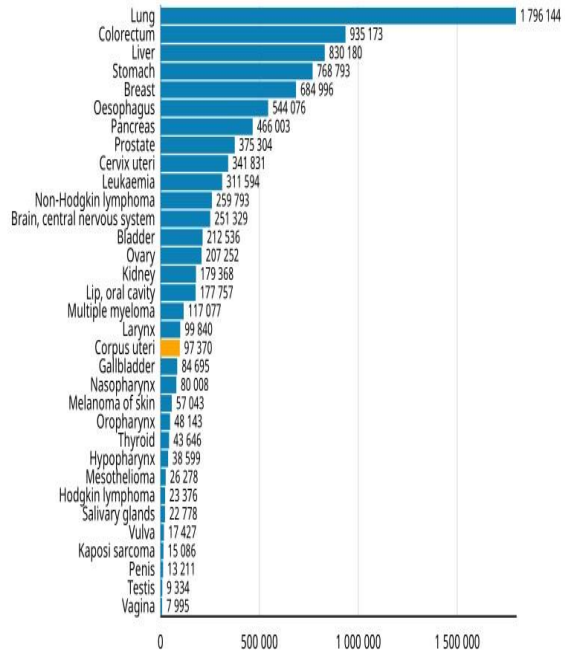
Odgovornost svake žene za sopstveno zdravlje, posebno kada je reč o polnim organima, trebalo bi da je posvećena ne samo u reproduktivnom periodu, već i u kasnijem životnom dobu, u postmenopauzi. Značajnu ulogu u tome može imati permanentan uticaj društva na svest žena da odlaze na redovne ginekološke preglede zbog čestih promena na genitalnim organima. Svedoci smo trenda porasta broja obolelih od malignih oboljenja ženskih polnih organa, naročito sa godinama života. Sama priroda maligne bolesti ukazuje na značaj mera prevencije i mogućnosti ranog otkrivanja oboljenja, a time i očekivano uspešnog ishoda u lečenju. Među najčešćim malignim promenama tela materice je karcinom endometrijuma (KE) sa zabeleženim stalnim porastom incidence u poslednjih 20 godina (1). On nastaje nekontrolisanim rastom ćelija unutrašnjeg sloja endometrijuma koji oblaže kavum materice (2).

KE je u razvijenim zemljama sveta najčešći ginekološki tumor sa godišnjom incidencom od 15-25 na 100.000 žena (3). U poslednjoj deceniji je za karcinom materice zabeležen porast od 1,7% u ukupnom mortalitetu (4). Prema podacima GLOBOCAN projekta (eng. Global burden of cancer study) Internacionalne agencije za istraživanje kancera (eng. International Agency for Research on Cancer, IARC) za 2020. godinu, karcinom materice je pored karcinoma dojke, cerviksa i ovarijuma svrstan u deset najčešćih tumora od kojih oboljevaju žene u svetu (5). Statistički podaci iz istog izvora pokazuju da je incidenca maligniteta tela materice u svetu iznosila 417.367, dok je mortalitet bio 97.370 žena (slika 1) (5, 6). Međutim, incidenca KE i mortalitet su nešto niže od navedenih vrednosti jer se u malignitete tela materice, osim KE, svrstavaju i sarkomi (7). Oni čine oko 10% malignih tumora materice (7). Procene IARC-a su da će incidenca KE u svetu porasti za više od 50% do 2040. godine (2).

Number of new cases in 2020, both sexes, all ages

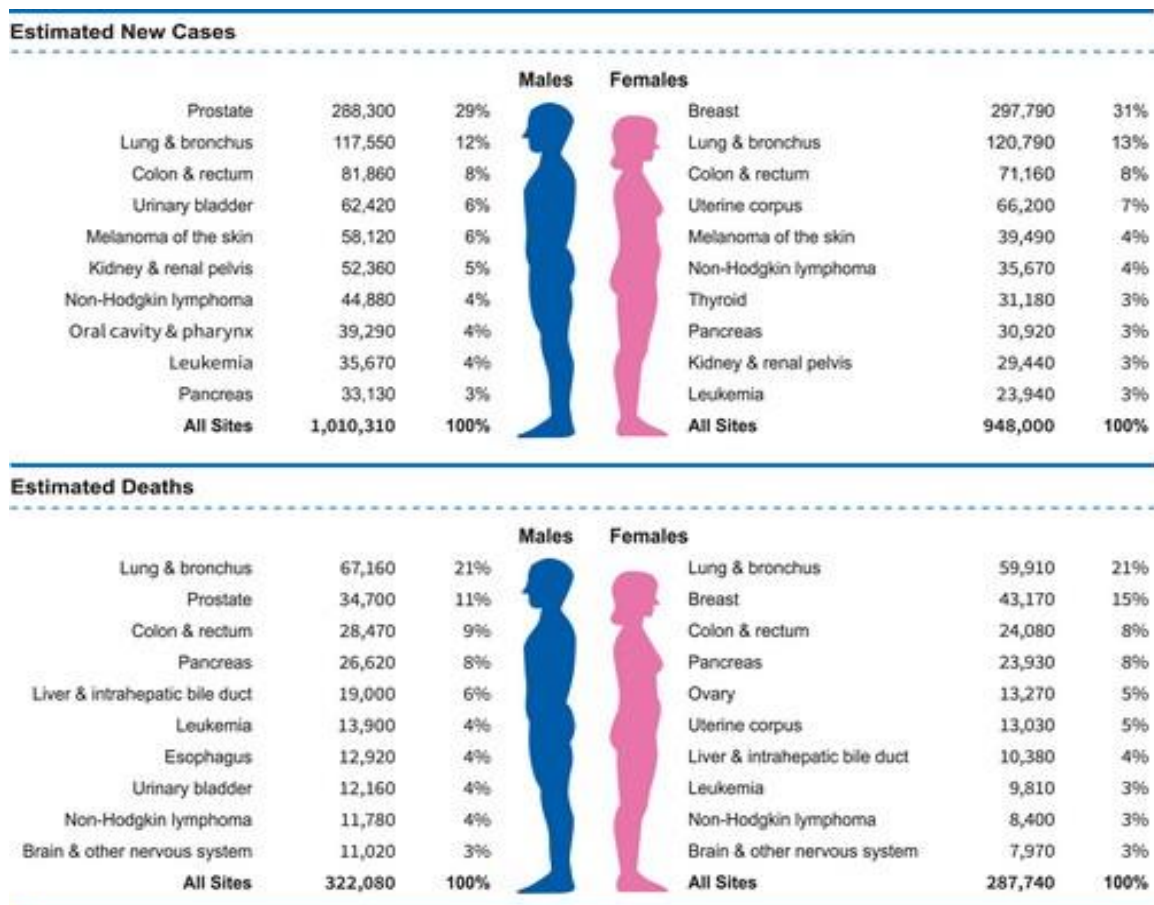


Number of deaths in 2020, both sexes, all ages



Slika 1. Incidenca i mortalitet od različitih karcinoma u svetu u 2020. godini prema podacima GLOBOCAN-a sa označenom incidencom i mortalitetom od karcinoma tela materice (6).

Na slici 2 su prikazani podaci procenjene incidence i mortaliteta od malignih bolesti u Sjedinjenim Američkim Državama za 2023. godinu, među kojima je KE najčešći karcinom ženskih genitalnih organa (7). Broj novoobolelih žena od maligniteta tela materice je procenjen na 66.200, a mortalitet na 13.030 žena (7). Vrednosti za KE su nešto manje od navedenih, s obziromna to da se podaci odnose na malignitet tela materice gde spadaju i procentualno manje zastupljeni sarkomi, kako je i ranije navedeno. Prema podacima iz istog izvora u 2022. godini procenjena incidenca za malignitet tela materice je bila 65.950, a mortalitet 12.550 žena (8).



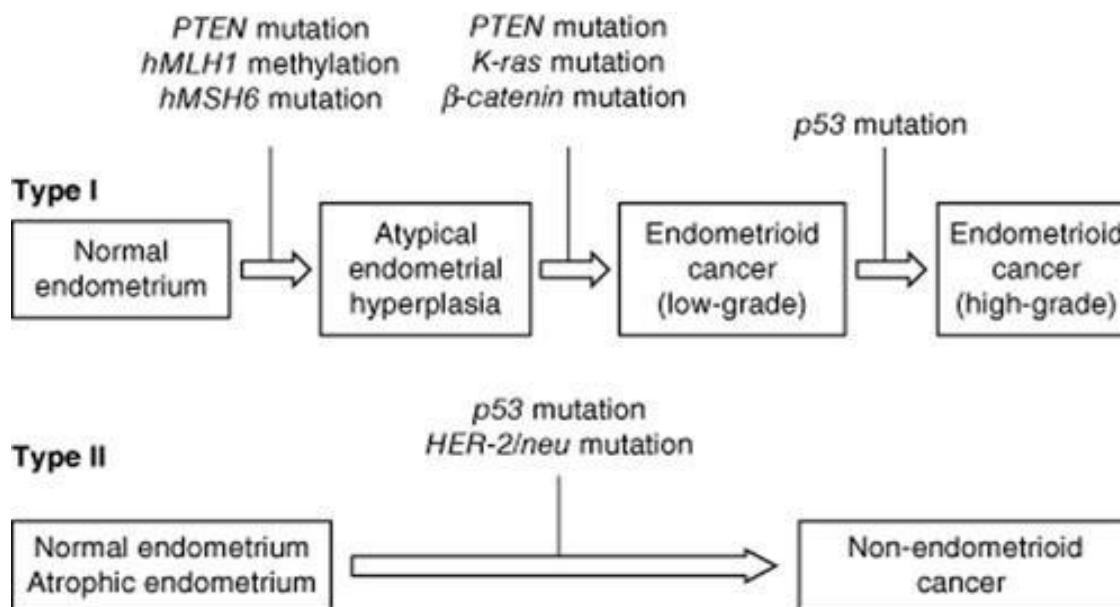
Slika 2. Procenjena incidenca i mortalitet od malignih tumora u Sjedinjenim Američkim Državama za 2023. godinu (7).

Prema poslednjim dostupnim podacima Registra za rak u Republici Srbiji za 2019. godinu Instituta za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”, rak materice sa udelom od 4,4% zauzima peto mesto među vodećim lokalizacijama u oboljevanju od maligniteta kod žena nakon raka dojke, pluća, kolorektalnog i karcinoma grlića materice, a prema mortalitetu je na devetom mestu i iznosi 3,1% (9). Ukupan broj novoobolelih žena od raka tela materice na teritoriji Srbije iznosio je 873, dok je na području Vojvodine bilo 242 obolele žene (9). Broj umrlih žena ukupno je bio 250, od kojih je 70 bilo na području Vojvodine (9). U 2020. godini prema podacima GLOBOCAN projekta koji se odnose na Republiku Srbiju, broj novoobolelih žena od raka materice je bio 1539, a broj umrlih 383 (10).

Incidenca KE zavisi od životne dobi i zastupljeniji je kod žena u postmenopauzi (11). U Srbiji je zabeleženo da najčešće oboljevaju žene starosne dobi između 60 i 65 godina života, dok je najveći broj umrlih stariji od 75 godina, a zatim su po broju umrlih žene između 50 i 55 godina (9). KE se predominantno otkriva kod žena u postmenopauzi, ali kod 10-15% se dijagnostikuje u perimenopauzi ili premenopauzalnom periodu, među kojima je 2-5% žena mlađe od 40 godina (12-14). Navedeni podaci nam ukazuju na značaj i potrebu istraživanja maligniteta tumora materice, naročito zbog prisutnog porasta obolelih, a posebno radi ranog otkrivanja, pravovremenog lečenja, a time i dobre prognoze bolesti.

1.2 Tipovi karcinoma endometrijuma

Osnovna podela KE je na tip I (estrogen zavisni) i tip II (estrogen nezavisni) između kojih postoji klinička, histološka, epidemiološka i patogenetska razlika (15-19). Ovaj dualistički model predložio je još 1983. godine Bokhman na osnovu observacije 366 žena sa KE (20-22). Tip I je zastupljeniji i čini oko 80-85% KE gde spadaju endometrioidni i mucinozni karcinomi (23). Smatra se da nastaje "klasičnim" patogenetskim putem kao posledica dugotrajne izloženosti endogenim ili egzogenim estrogenima, koji stimulišu brzu proliferaciju epitelnih ćelija, a da mu na tom putu prethodi atipična hiperplazija endometrijuma kao prekursora lezija (20, 24). U njegovom nastanku ulogu imaju i mutacije predominantno tumor supresorskog gena PTEN u sredinama bogatim estrogenom (25, 26). Na slici 3 je prikazan proces karcinogeneze za endometrioidne i neendometrioidne KE (27).



Slika 3. Genske mutacije i put karcinogeneze KE (27).

Tip I KE je češće prisutan kod žena u premenopauzi i perimenopauzi (19). Statistički podaci ukazuju na veću učestalost ovog karcinoma u Evropi i Sjedinjenim Američkim Državama (28). Opšte karakteristike su da je najčešće histološki dobro do umereno diferentovan tumor sa površinskom invazijom miomerijuma, može dobro reagovati na hormonsku terapiju i ima dobru prognozu (19, 29). Simptomi u vidu krvarenja iz materice su često prisutni već u ranom stadijumu bolesti, što u najvećem broju slučajeva omogućava pravovremenu dijagnostiku i lečenje. Mnogi faktori rizika su udruženi sa ovim tipom tumora, naročito stanja koja dovode do povećanog nivoa estrogena (30, 31).

Tip II KE je prisutan u 10-20% slučajeva i to kod žena u postmenopauzi, u šestoj i sedmoj deceniji života (32). U ovaj tip karcinoma se ubrajaju neendometrioidni tumori, kao što su serozni, clear cell i karcinosarkomi sa udelom oko 10%, 3% i manje od 2% (21, 33). Nastanak ovog karcinoma se vezuje za izmenjeno delovanje tumor supresorskog gena p53 usled mutacija (20, 26). Ona dovodi do promena u atrofičnom endometriju i razvoja estrogen nezavisnog karcinoma, što se naziva i kao “alternativni” put karcinogeneze (15, 20, 34). Interesantan je podatak da mutacije PTEN gena ukazuju na bolju prognozu bolesti i da su ređe kod žena crne rase u odnosu na žene bele rase (35). Nasuprot tome, mutacije p53 gena vezuju se za nepovoljniju prognozu

bolesti i češće su kod žena crne rase (21). Tip II je predominantno histološki visokogradusni tumor, često je prisutna veća invazija miometrijuma, agresivniji je i ima lošiju prognozu (19, 36). Njegovo biološko ponašanje se može uporediti sa karcinomom ovarijuma kada se prilikom određivanja stadijuma bolesti otkriju promene u sklopu peritonealne diseminacije bolesti (20, 23, 37).

Na osnovu podele KE na tip I i II, kao i njihovih opštih karakteristika, ne može se napraviti dovoljna razlika između KE. Istraživanja sprovedena poslednjih godina, naročito kada je reč o molekularnoj klasifikaciji KE, ukazuju na to je priroda ovih karcinoma znatno složenija i heterogenija (38). Upravo tu se nalazi objašnjenje zašto neke pacijentkinje sa tipom I karcinoma nemaju povoljan prognostički ishod. Podaci iz literature ukazuju na to da će kod 20% pacijentkinja sa tipom I KE nakon lečenja nastati recidiv obolenja, dok to neće biti slučaj kod oko 50% pacijentkinja sa tipom II KE (39). U novom izdanju klasifikacije tumora ženskih genitalnih organa predstavljene su novine u pogledu izmena u patohistološkoj podeli KE i podela na molekularne podtipove.

1.3 Klasifikacija karcinoma endometrijuma prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji

Patohistološka podela KE prikazana je u novom izdanju Klasifikacije tumora ženskih genitalnih organa koju je 2020. godine izdala Svetska zdravstvena organizacija (SZO) (17, 40). U prethodnom, četvrtom izdanju ove klasifikacije iz 2014. godine, osnovna podela KE je bazirana na histomorfološkim karakteristikama uz dodatno određivanje imunohistohemijskih markera i prognostičkih faktora, na osnovu čega se donosi odluka o potrebi za primenom adjuvantne terapije (41). Peto izdanje klasifikacije SZO za ginekološke tumore donelo je značajne novine, posebno kada je reč o KE, za koje se očekuje da će dovesti do preciznije prognoze bolesti i novih terapijskih mogućnosti.

Patohistološki podtipovi KE prema prethodnom i novom izdanju klasifikacije SZO su prikazani na slici 4 (17). Histološka podela je ostala najvećim delom nepromenjena. Novina je da su u klasifikaciju uvedeni retki histološki podtipovi tumora, kao što su mesonephric adenokarcinom, mesonephric-like adenokarcinom i mucinozni karcinom (intestinalni tip) (17, 40). Endometrioidni karcinomi sa mucinoznom diferencijacijom, kao i serozni endometrijalni intra-

epitelijalni karcinom, nisu više izdvojeni kao posebni histopatološki podtipovi, dok je za razliku od njih posebno izdvojen čisto skvamozni ćelijski karcinom (17, 40).

| Classification of endometrial carcinoma in WHO 2014 and WHO 2020 | |
|---|--|
| WHO 2014 classification of endometrial carcinoma | WHO 2020 classification of endometrial epithelial tumours |
| Endometrioid carcinoma | Endometrioid carcinoma |
| Squamous differentiation | <i>POLE</i> -ultramutated endometrioid carcinoma |
| Villoglandular | Mismatch repair-deficient endometrioid carcinoma |
| Secretory | P53-mutant endometrioid carcinoma |
| | No specific molecular profile (NSMP) endometrioid carcinoma |
| Mucinous carcinoma | |
| Serous endometrial intraepithelial carcinoma | Serous carcinoma NOS |
| Serous carcinoma | |
| Clear cell carcinoma | Clear cell adenocarcinoma NOS |
| Neuroendocrine tumours | |
| Low-grade | |
| High-grade | |
| Mixed cell adenocarcinoma | Mixed cell adenocarcinoma |
| Undifferentiated carcinoma | Carcinoma, undifferentiated, NOS |
| Dedifferentiated carcinoma | |
| | Squamous cell carcinoma NOS |
| | Mesonephric adenocarcinoma |
| | Mesonephric-like adenocarcinoma |
| | Mucinous carcinoma, intestinal type |
| | Carcinosarcoma NOS |

Slika 4. Podela KE prema Klasifikaciji SZO iz 2014. i 2020. godine (17).

U endometrijalne endometrioidne karcinome se ubrajaju različite varijacije koje sada obuhvataju karcinome sa skvamoznom i sekretornom diferencijacijom, mali nevilozni papilarni tip i mikroglandularni tip karcinoma, kao i karcinome sa vretenastim ćelijama, sex cord-like diferencijacijom i hijalinizovani tip (17, 40). Karcinosarkom, koji je od ranije bio poznat kao maligni mešoviti Müllerian tumor, uvršten je kao varijanta epitelijalnih KE sa prisustvom karci-

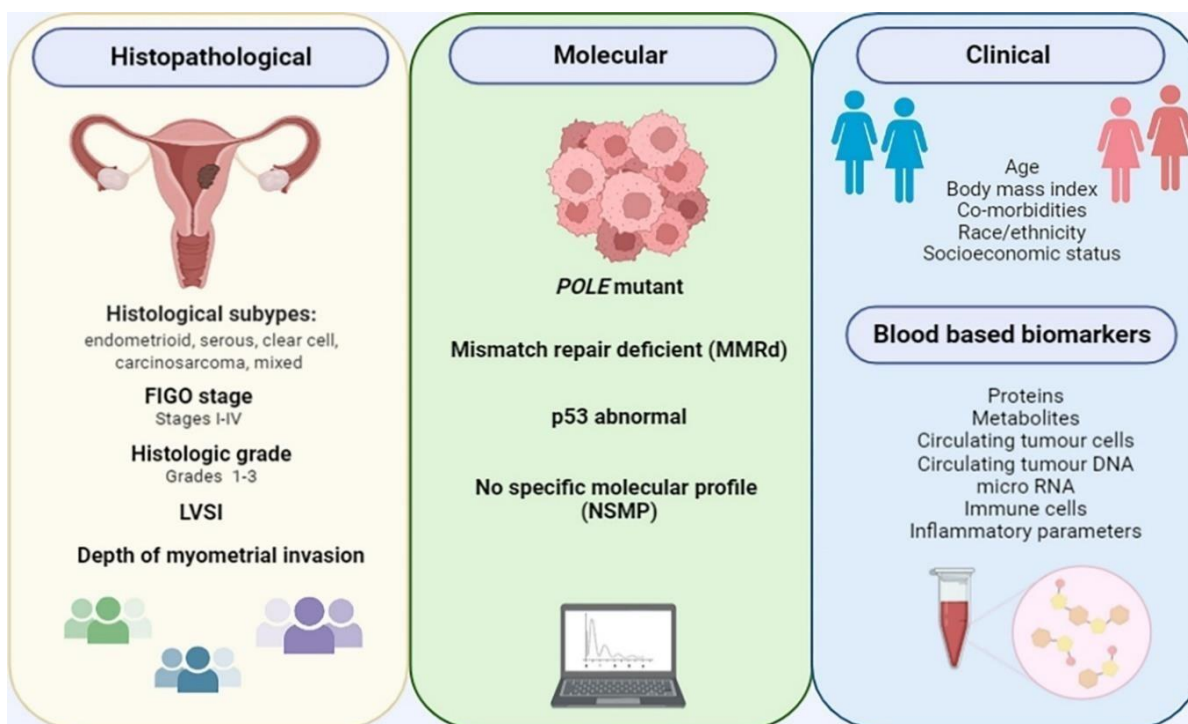
nomatozne i sarkomatozne komponente (42). Pored navedenih endometrijalnih epitelnih tumora, klasifikacija obuhvata i prekursorne lezije KE, a to su hiperplazija endometrijuma sa atipijom i endometrijalna intraepitelna neoplazija (EIN) (43). Dijagnostika ovih lezija je prema aktuelnoj klasifikaciji bazirana na osnovu promena u arhitektonici i citoloških izmena (40).

Novija istraživanja pokazuju da je KE kompleksno, multifaktorijalno oboljenje heterogene prirode (17, 44). Određivanje dodatnih karakteristika tumora i njihova molekularna klasifikacija omogućava dediferencijaciju histološki sličnih KE, a koji imaju različit prognostički ishod, naročito onih visokogradusnih tumora, čime se prevazilaze okviri dosadašnje tradicionalne podele na tip I i tip II KE (45). U poslednjem izdanju klasifikacije SZO istaknuta je nova era molekularne kategorizacije na osnovu koje su određeni “novi” podtipovi i preciznija podela KE (40). Osnova klasifikacije ostaje konvencionalna patologija uz pridavanje posebnog značaja integrisanju patohistoloških i molekularnih karakteristika tumora (40).

Nastanak KE je rezultat odvijanja multiplih genetskih mutacija, a većina nastaje usled mutacija somatske DNK, kao što mutacije PTEN, “mismatch repair” gena i TP53 gena (2). Ustanovljene su četiri podgrupe KE sa određenim karakteristikama na osnovu rezultata projekta Genomskog atlasa kancera (eng. The Cancer Genome Atlas, TCGA): 1) podgrupa sa ultramutacijama polimeraza epsilon egzonuklearnog domena DNK (*POLEmut*), 2) podgrupa sa nedostatkom tzv. “mismatch repair” gena zaduženih za popravku oštećene DNK (MMRd), 3) podgrupa sa mutacijom gen tumor supresorskog proteina p53 (p53abn) i 4) podgrupa nespecifičnog molekularnog profila (NSMP) (3, 17, 18, 40, 41, 45, 46). Njihov klinički značaj je potvrđen do sada u nekoliko studija (41, 47-49). Identifikacija genske potke tumora i njihova klasifikacija je otvorila mogućnosti za nove istraživačke poduhvate. Dizajnirane su kliničke studije u cilju ispitivanja novih terapijskih mogućnosti kao što su ciljane molekularna terapija i imuno checkpoint inhibitori u skladu sa različitim podtipovima KE (50, 51). Podgrupe koje su određene TCGA projektom pokazale su objektivniju procenu prognoze bolesti (2). Međutim, molekularna klasifikacija još uvek nije primenjiva u kliničkoj praksi na globalnom nivou. Ona je integrisana u glavne smernice za lečenje pacijentkinja sa KE i ubuduće je potrebno da lekari mogu analizirati ove rezultate u dijagnostici, prognostici i planiranju terapijskog postupka individualno prilagođenog pacijentu (42).

1.4 Prognostički faktori (biomarkeri) karcinoma endometrijuma

Prognostički biomarkeri predstavljaju različite kliničke i biološke karakteristike koje se mogu odrediti u cilju procene prognoze KE nezavisno od terapije (52). Oni se dele se na patohistološke, molekularne i kliničko-laboratorijske prognostike biomarkere koji su prikazani na slici 5 (21).



Slika 5. Prognostički biomarkeri za KE (21).

Važni patohistološki prognostički faktori KE u kliničkoj praksi su histološki tip tumora, histološki gradus tumora, stadijum bolesti, dubina tumorske invazije miometrijuma i prisustvo limfovaskularne invazije (21, 53-61). Smatra se da stepen invazije miometrijuma i histološki gradus tumora koreliraju sa visokim rizikom za prisustvo metastatski izmenjenih limfnih čvorova i ukupnim preživljavanjem pacijentkinja (61). Prognostički faktori su određeni prema Evropskom udruženju onkologa (eng. European Society of Medical Oncology, ESMO). Pacijentkinje se u

odnosu na njih i prema procenjenom riziku mogu svrstati u četiri različite grupe, i to grupu niskog, srednjeg, srednje-visokog i visokog rizika (3, 12, 62). ESMO, Evropsko udruženje za ginekološku onkologiju (eng. European Society of Gynecological Oncology, ESGO) i Evropsko udruženje za radioterapiju i onkologiju (eng. European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO) su ranije doneli koncenzus na osnovu koga se determiniše stratifikacija rizika i klinički procenjuje mogućnost recidiva bolesti i verovatnoća smrtnog ishoda (12). Međutim, u skladu sa poslednjom klasifikacijom tumora SZO izmenjenje su smernice u protokolu za KE na osnovu preporuka ESMO, ESGO i Evropskog udruženja patologa (eng. European Society of Pathology, ESP), kako bi se uključile i informacije o molekularnoj tipizaciji KE (63). Analiziranjem prognostičkih biomarkera mogu se izdvojiti pacijentkinje sa procenjenim visokim rizikom za nastanak recidiva bolesti (64). Takvim pacijentkinjama se individualno postavlja indikacija za odgovarajući adjuvantni terapijski tretman.

U prethodnom potpoglavlju su navedeni patohistološki podtipovi KE od kojih najveću učestalost imaju endometrijalni endometrioidni karcinomi sa udelom od oko 75% (65-67). Na drugom mestu po učestalosti je serozni karcinom endometrijuma (oko 10%), dok je treći po zastupljenosti endometrijalni clear cell karcinom sa udelom manjim od 6% (67).

Histološki gradus tumora predstavlja stepen histološke diferentovanosti maligne ćelije ukazujući na maligni potencijal (68). Histološki gradus se deli na gradus 1, 2 i 3, odnosno dobro, srednje i loše diferentovan. Međunarodna federacija ginekologije i akušerstva (eng. International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) uvelo je modifikovan sistem određivanja histološkog gradusa tumora:

-histološki gradus 1 (HG1) - manje od 5% tumora čine solidna, neskvamozna polja

-histološki gradus 2 (HG2) - 6-50% tumora čine solidna neglandularna, neskvamozna polja i

-histološki gradus 3 (HG3) - više od 50% tumora čine solidna neglandularna, neskvamozna polja (17, 28, 62, 63, 69, 70).

Ukoliko histološki gradus nije određen obeležava se sa Gx. Preporuke su da se gradus tumora povećava za jedan više ukoliko je prisutna izražena atipija u većini ćelija, osim kada je u pitanju serozni karcinom sa nukleranom atipijom koja nije srazmerna sa arhitekturom tumora (63)

Endometrioidni karcinomi sa nižim histološkim gradusom 1 ili 2 imaju povoljniju prognozu u odnosu na histološki gradus 3, koji se smatra agresivnom formom sa lošom prognozom (19, 62). Prema klasifikaciji SZO je predloženo da se tumori gradusa 1 i 2 svrstaju u niskogradusne, a oni sa gradusom 3 u visokogradusne (62, 63). Serozni i clear-cell KE su dominantno visokogradusni tumori i time prognostički nepovoljniji (70). U vreme kada se dijagnostikuju ovi tumori su često već lokalno uznapredovali, šireći se van tela materice. Prema podacima iz literature prilikom dijagnostike seroznog KE, bolest je u oko 45% slučajeva u uznapredovalom stadijumu (67, 71).

Osim histološkog gradusa, može se odrediti i nuklearni gradus. Na osnovu izgleda, oblika i veličine jedara tumorskih ćelija, izgleda jedarca i stepena tumorske mitoze oni se dele na:

-nuklearni gradus 1 (NG1) - jedra tumorskih ćelija su podjednake veličine, ovalna ili okrugla sa ravnomerno prisutnom distribucijom hromatina, jedarca su neupadljiva i prisitno je malo mitoz;

-nuklearni gradus 2 (NG2) – jedra su nepravilnija, ovalnog oblika sa grupisanim hromatinom i jedarcima umerene veličine i

-nuklearni gradus 3 (NG3) - jedra tumorskih ćelija su velika i pleomorfna, sa grubim hromatinom i uvećanim jedarcima, a mitoze su česte (72-74).

Smatra se da je tumorska invazija miometrijuma zida materice prognostički faktor koji je u korelaciji sa stepenom diferentovanosti tumora (75, 76). Manji stepen diferentovanosti tumora ukazuje na to da tumor ima agresivniji potencijal, a time i veću infiltraciju miometrijuma (77). Ovakvi tumori su povezani sa rizikom za prisustvo metastaza u limfnim nodusima i samim tim lošijom prognozom (78). Invazija miometrijuma usled KE se deli na invaziju manju od 50% debljine zida materice i duboku koja predstavlja invaziju veću od 50% miometrijuma materice (78). Prema podacima iz literature dubina tumorske invazije miometrijuma korelira sa mogućim prisustvom metastatski izmenjenih limfnih nodusa (3% kada je u pitanju površinska infiltracija i 46% u slučaju duboke invazije miometrijuma) (53, 61, 79). Važno je odrediti stepen invazije miometrijuma radi planiranja adekvatnog terapijskog pristupa, a u tome značajnu ulogu ima preoperativni radiološki pregled na uređaju magnetne rezonancije (MR) (63, 80).

Limfovaskularna invazija (LVI) tumora predstavlja prisustvo tumorskih ćelija KE unutar limfnih i/ili vaskularnih prostora u zidu materice i povezana je sa lošijom prognoznom bolesti.

(81). Ona je udružena je sa povećanim rizikom za prisustvo metastaza u limfnim čvorovima i recidivom bolesti (82, 83). LVI može biti fokalna kada se uočava solitarni fokus oko tumora i multifokalno raspoređena ili se tumorske ćelije registruju u više od pet limfovaskularnih prostora (2) (81). U novijoj Švedskoj studiji je pokazano da je stopa preživljavanja manja kada je prisutna LVI, iako nisu detektovane metastaze u limfnim čvorovima (84). Nekoliko studija je pokazalo značajnu korelaciju između LVI, metastaza u limfnim čvorovima u karličnim grupama i paraaortalno, kao i recidiva bolesti, dok u drugim istraživanjima LVI korelira sa veličinom tumora, histološkim gradusom i dubinom tumorske invazije miometrijuma (82, 85-89). Većina pacijentkinja kojima se dijagnostikuje KE su u prvom stadijumu bolesti i mogu se lečiti operativnim putem. Prema nekim podacima iz literature navodi se da LVI u ranom stadijumu bolesti može biti prisutna kod 3,2-35% pacijentkinja (81). Kada je u pitanju prvi stadijum bolesti, važan je podatak o prisustvu LVI, ne samo kao prognostičkog faktora, već i zbog odluke o daljem lečenju i adjuvatnoj radioterapiji kako bi se predupredio nastanak recidiva.

Stadijum bolesti se određuje prema hirurško-patološkoj klasifikaciji o kojoj će biti reči u posebnom potpoglavlju.

U novijem istraživanju se kao potencijalni biomarker navodi mikro RNK (miRNK) (3). Ona je značajna kao regulator ekspresije određenih gena u genomu i smatra se da ima važnu ulogu u ćelijskim procesima kao što su ćelijski rast i apoptoza (3). Uočena je različita i neregulisana ekspesija miRNK u KE u poređenju sa zdravim tkivom endometrijuma i smatra se da ona može uticati na proliferaciju ćelija tumora, njegovu invazivnost i angiogenezu (90).

1.5 FIGO klasifikacija

Stadijum karcinoma endometrijuma se određuje prema klasifikaciji koju je izdalo Međunarodno udruženje za ginekologiju i opstetriciju (FIGO) (91). Ova klasifikacija se primenjuje od 1988. godine, a od 2009. godine u upotrebi je revidirana hirurško-patološka FIGO klasifikacija (91, 92). FIGO stadijum bolesti se procenjuje na osnovu nekoliko važnih faktora od kojih zavisi dalje lečenje i prognoza. To su dubina invazije tumora u miometrijum, proširenost tumora na cerviks, prisustvo limfnih nodusa i distalnih metastaza (93, 94). U sklopu preoperativne dijagno-

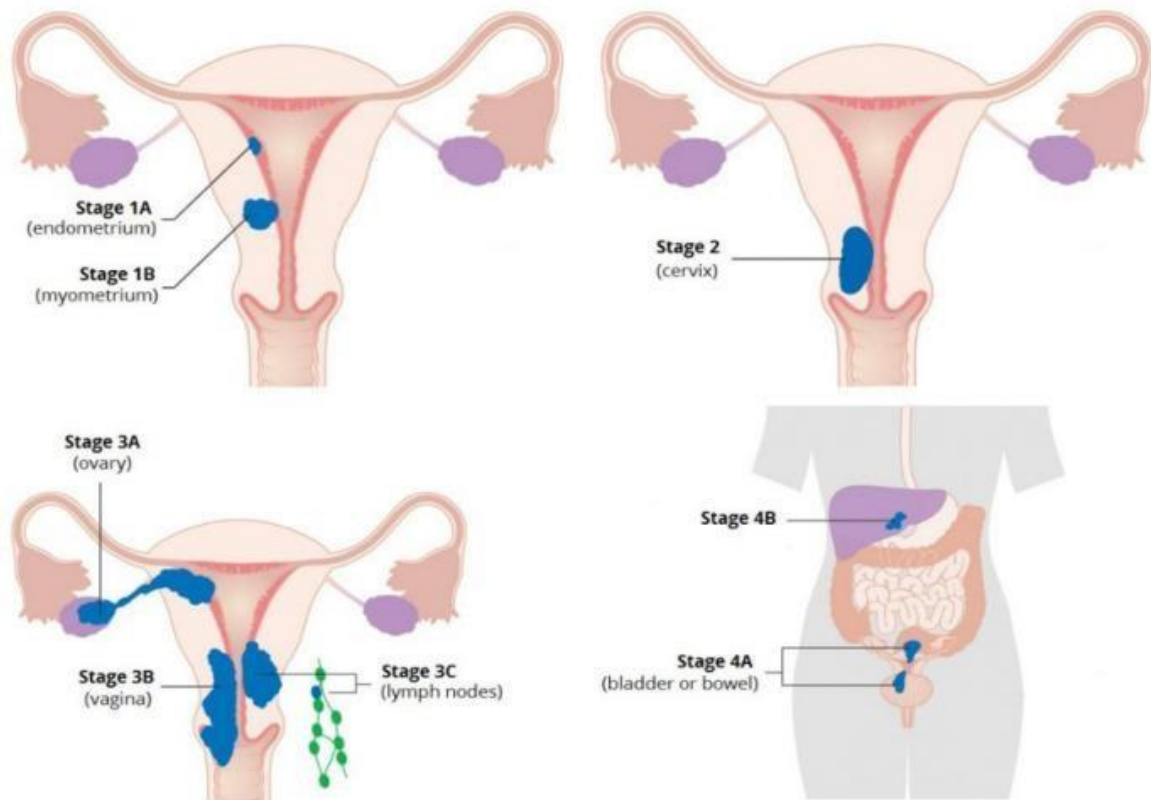
stike stadijum KE se procenjuje na magnetno-rezonatnom imidžingu (eng. magneticresonance imaging, MRI) u skladu sa ovom klasifikacijom prikazanoj u tabeli 1, dok su stadijumiboilesti slikovno prikazani na slici 6. (92, 95-97). Procena ukupnog petogodišnjeg preživljavanja pacijentkinja zavisi od određenog stadijuma bolesti i za IA stadijum je 90-96%, za IB 78-87%, za II stadijum 48-56%, za III stadijum je 48-60% i za IV stadijum je približno 20% (98).

Tabela 1. FIGO stadijumi KE (92).

| | FIGO stadijum |
|---------------------|---|
| Stadijum I | Tumor ograničen na telo uterusa |
| A | Odustvo invazije ili invazija miometrijuma manja od 50% |
| B | Invazija miometrijuma jednaka ili veća od 50% |
| Stadijum II | Infiltracija strome cerviksa ali bez širenja izvan uterusa |
| Stadijum III | Lokalno i/ili regionalno širenje tumora |
| A | Zahvaćenost seroze i/ili adneksa |
| B | Zahvaćenost vagine i/ili parametrijuma |
| C | Metastaze u pelvičnim ili paraaortalnim limfnim čvorovima |
| C1 | Pozitivni pelvični limfni čvorovi |
| C2 | Pozitivni paraaortalni limfni čvorovi sa ili bez pozitivnih pelvičnih limfnih čvorova |
| Stadijum IV | Zahvaćenost mokraćne bešike i/ili mukoze creva i/ili prisustvo udaljenih metastaza |
| A | Zahvaćenost mokraćne bešike i/ili mukoze creva |
| B | Udaljene metastaze, uključujući metastaze u abdomen i/ili ingvinalnim limfnim čvorovima |

U skladu sa FIGO klasifikacijom stadijum bolesti se određuju nezavisno od HG1, HG2 i HG3 (2). Ukoliko se proliferacija endometrijuma širi iz korpusa uterusa na regiju cerviksa i ukoliko je zahvaćena samo sluznica endocervikalnog kanala određuje se I stadijum, dok infiltracijastrome cerviksa predstavlja II stadijum bolesti (2). FIGO stadijum se ne menja ukoliko je rezultatcitološke analize lavata peritonealne duplje pozitivan na prisustvo tumorskih ćelija (2).

KE se može širiti direktnim (per continuitatem), limfnim i hematogenim putem (28). Direktnim širenjem karcinom infiltriše zid materice, širi se prema grliću materice i vagini, potom u parametrija, jajovode i u jajnike (28). Limfnim putem metastaze se prvo mogu pojaviti u karličnim, zatim i u gornjim paraaortalnim grupama limfnih nodusa (28). Hematogena diseminacije bolesti se najčešće može dijagnostikovati u plućima, ali i u jetri (28). Takođe, mogu se dijagnostikovati i peritonealni tumorski depoziti u karlici u oko 2% slučajeva, a u regiji abdomena u oko 3% slučajeva (28).



Slika 6. Slikovni prikaz FIGO stadijuma KE (97).

Pored FIGO stadijuma KE, u primeni je i TNM klasifikacija koju je izdao Američki zajednički komitet za karcinom (eng. American Joint Committee on Cancer, AJCC) (2). U tabeli 2 su prikazani stadijumi prema FIGO klasifikaciji u komparaciji sa TNM klasifikacijom (2). Ona podrazumeva procenu proširenosti bolesti na osnovu evaluacije tumora (T - tumor), odnosno njegove veličine i lokalne proširenosti, odsustva ili prisutna metastatskih limfnih čvorova (N - limfni nodusi) i odsustva ili prisustva udaljenih metastaza (M - metastaze) (2). Ukoliko nisu prisutni metastatski limfni čvorovi dodeljuje se obeležje N0, a ukoliko se to ne može odrediti označava se sa Nx. Kada su regionalni pelvični limfni nodusi pozitivni na prisustvo metastaza obeležavaju se sa N1, a kada su pozitivni paraaortalni limfni nodusi obeležavaju se sa N2. Pri proceni udaljenih metastaza sa M0 se označava da one nisu prisutne, sa M1 se potvrđuje njihovo prisustvo, a u slučaju kada se to ne može proceniti označava se sa Mx.

Tabela 2. Korelacija FIGO stadijuma KE sa TNM klasifikacijom (2).

| FIGO stadijum | T (tumor) | N (limfni nodusi) | M (metastaze) |
|----------------------|------------------|--------------------------|----------------------|
| I | T1 | N0 | M0 |
| IA | T1a | N0 | M0 |
| IB | T1b | N0 | M0 |
| II | T2 | N0 | M0 |
| III | T3 | N0-N1 | M0 |
| IIIA | T3a | N0 | M0 |
| IIIB | T3b | N0 | M0 |
| IIIC1 | T1-T3 | N1 | M0 |
| IIIC2 | T1-T3 | N1 | M0 |
| IV | T4 | bilo koji N | M0 |
| IVA | bilo koji T4 | bilo koji N | M0 |
| IVB | bilo koji T4 | bilo koji N | M1 |

1.6 Faktori rizika

Dosadašnja istraživanja pokazuju da je nastanak KE povezan sa brojnim faktorima rizika. To su godine života, postmenopauzalni status, nuliparitet, rana menarha i kasna menopauza, policistični ovarijalni sindrom, gojaznost, dijabetes, arterijska hipertenzija, duža upotreba hormonskih estrogenskih preparata, primena leka tamoksifena u lečenju karcinoma dojke i nasledni faktori (31, 39, 80, 99-105).

Stanja koja dovode do izloženosti delovanju estrogena kao endometrijalnog faktora rasta, bilo endogenog ili egzogenog porekla, predstavljaju predispoziciju za nastanak hiperplazije endometrijuma i njegove maligne alteracije (1, 39, 104). Zajedničko za faktore rizika koji su svrstani u reproduktivne faktore kao što su rana menarha, kasna menopauza, nuliparitet, anovulatorni ili neregulisani menstrualni ciklusi je da usled dužeg, kumulativnog delovanja estrogena mogu doprineti nastanku hiperplazije endometrijuma i KE (39, 104). Nasuprot tome, veći broj trudnoća kod žena deluje kao protektivni faktor zbog placentalne produkcije progesterona (39, 105).

Mnoga istraživanja su ispitivala gojaznost koja se ističe kao važan faktor rizika u skoro 50% žena sa KE (99, 100, 106-108). Ona je značajno udružena sa incidencom i mortalitetom od EK (109). Prema podacima iz literature u skladu sa indeksom telesne težine (eng. body mass index - BMI) kod gojaznih pacijentkinja sa BMI između 30 i 35kg/m² rizik za nastanak KE je bio povećan 2,6 puta u odnosu na žene koje nisu bile gojazne, dok je kod pacijentkinja sa izraženom gojaznošću (BMI>35kg/m²) ovaj rizik bio za čak 4,7 puta veći (110). Istraživanje Calle i saradnika koje je obuhvatilo više od 495.000 žena je pokazalo da je značajno povećan mortalitet kod gojaznih žena sa KE tokom perioda praćena od 16 godina (111). Takođe rezultati iste studije su pokazali da je relativan rizik za mortalitet kod obolelih žena od KE zavisio od BMI i kod gojaznih žena (BMI između 30-34,9kg/m²) je bio 2,53, a kod značajno gojaznih (BMI veći od 40kg/m²) je bio 6,25 (111).

Glavni izvor estrogena kod žena u premenopauzalnom periodu su ovarijumi, a sa nastupanjem menopauze i u postmenopauzalnom periodu prirodno opada nivo estrogena i progesterona (112). Endometrijum materice podleže promenama i postaje atrofičan usled izostanka estrogenske stimulacije. Međutim, kod gojaznih žena masno tkivo u postmenopauzi je

bogat izvor enzima aromataze (104, 112, 113). Ona pretvara androgene u prekursore estrogena, estron i estradiol, koji stimulatивно deluju na endometrijum i u postmenopauzi tako što pospešuju proliferaciju ćelija endometrijuma, inhibišu apoptozu i stimulišu angiogenezu (113) (39) (114). Verovatnoća za genske mutacije su povećava tokom proliferacije, a usled izostale apoptoze ćelija dobijaju se nove mutacije koje pokreću proces karcinogeneze (115). Cauley i saradnici su pokazali da su kod gojaznih žena u postmenopauzi cirkulišući estron i estradiol bili povećani više od 40% u odnosu na negojazne žene (113). Osim toga, kod gojaznih osoba je prisutan smanjen nivo SHBG (eng. sex hormone binding globulin), odnosno proteina koji vezuje polne hormone estrogen i testosteron (104). U tom slučaju smanjena je inhibitorna aktivnost ovih hormona, odnosno dolazi do povećanja nivoa estrogena. Pretpostavlja se da gojaznost povećava rizik za KE i usled udružene insulinske rezistencije, hronične upale i adipokina (113).

U perimenopauzi i sa nastupanjem menopauze mogu se javiti različiti simptomi kod žena uzrokovani smanjenim nivoom estrogena, a koji u nekim slučajevima zahtevaju terapiju i mogu se ublažiti hormonskom susptitucionom terapijom (116). Ukoliko je ova terapija bazirana na estrogenima pokazano je da ona s druge strane može nepovoljno uticati na endometrijum materice i predstavljati rizik za razvoj hiperplazije endometrijuma i KE (104, 117). Ovaj rizik se održava čak i nekoliko godina po prestanku upotrebe terapije (116).

U premenopauzalnom periodu za normalno odvijanje menstrualnog ciklusa zaslužni su estrogen i progesteron. Uloga progesterona je da kao oponent estrogenu sprečava prekomeran rast endometrijuma izazavan estrogenom (118). U stanjima u kojima se može javiti poremećaj njihove ravnoteže, odnosno kada postoji deficit progesterona, endometrijum je izložen prekomernoj stimulaciji estrogena tako da će postojati povećan rizik za hiperplaziju endometrijuma i mogućnost maligne alteracije (1, 104, 113, 119). Policistični ovarijalni sindrom (PCOS) je endokrini i reproduktivni poremećaj koji se dijagnostikuje kod oko 4-10% žena u reproduktivnom dobu (120, 121). Karakterišu ga jajnici policistine morfologije, hirsutizam, akne, višak androgenih hormona, poremećaj menstrualnog ciklusa i anovulatorni ciklusi usled čega predstavlja čest uzrok steriliteta (120). Pacijentkinje sa PCOS su u oko 30-70% slučajeva gojazne, a osim toga često imaju udruženu insulinsku rezistenciju (113, 122). Anovulatorni ciklusi koji se javljaju u sklopu PCOS dovode do izlaganja endometrijuma materice delovanju estrogena uz istonak delovanja progesterona što može dovesti do hiperplazije endometrijuma i KE (104). Jedna australijska studija

je pokazala da su žene mlađe od 50 godina sa PCOS imale četiri puta veći rizik za nastanak KE u poređenju sa ženama koje nisu imale PCOS (113). U nekoliko drugih istraživanja je pokazano da je kod žena sa PCOS ovaj rizik trostruko povećan (123, 124).

Komorbiditeti najčešće udruženi sa gojaznošću su dijabetes melitus i arterijska hipertenzija, koji takođe doprinose povećanom riziku za nastanak KE. U istraživanjima je pokazano da su gojazne žene sa dijabetesom imale značajan rizik za razvoj KE (113). Dijabetes takođe predstavlja faktor rizika koji se vezuje za nastanak nekoliko vrsta karcinoma među kojima je i KE. Procenjeno je da pacijentkinje koje imaju dijabetes imaju dvostruko veću šansu za njegov razvoj i pretpostavka je da sredina bogata glukozom stimulatивно deluje na rast i invazivnost KE, što je udruženo sa lošijom prognozom bolesti, dok u insulinskoj rezistenciji povećan nivo insulina kao anaboličkog hormona stimuliše proliferaciju ćelija (22, 125-128). Prema podacima iz literature pacijentkinje sa dijabetes melitusom tip 2 u ranom stadijumu imaju rizik veći za 4,9% za KE (129). Dijabetes kao nezavisni faktor rizika može biti povezan osim sa povećanjem incidence i sa povećanim mortalitetom od KE (125).

Arterijska hipertenzija je kao faktor rizika ispitivana u nekoliko istraživanja koja su pokazala da ona povećava rizik za KE (130-132). U meta analizi više observacionih studija potvrđeno je da je arterijska hipertenzija faktor rizika za KE sa povećanjem relativnog rizika od 61% (132). Ovi rezultati se slažu i sa velikom studijom koja je bila sprovedena u Austriji, Norveškoj i Švedskoj koja je obuhvatila 290000 žena gde je interesantno pokazano da je povećan rizik od KE sa povećanjem dijastolnog, a posebno sistolnog krvnog pritiska (132). Nije poznato pouzdano objašnjenje odnosa između arterijske hipertenzije i KE, ali se pretpostavlja da arterijska hipertenzija može ali se pretpostavlja da povišen pritisak može ostvariti uticaj na na ćelijsko starenje i inhibiciju apoptoze (22).

Procenjuje se da je nasledna predispozicija za KE prisutna u oko 5% slučajeva i to najčešće u sklopu Linč sindroma (21, 115). Ovaj sindrom se drugačije naziva i nasledni nepolipozni karcinom debelog creva i povezan je sa rizikom za prisustvo drugih karcinoma među kojima je i KE (104, 133). U slučaju prisustva nekoliko sinhronih karcinoma može se postaviti sumnja da se radi o Linč sindromu. Nasleđuje se autozomno dominantno i povezan je sa promenama u „mismatch repair“ genima odgovornim za popravku oštećenih DNK (104). Takođe kao faktor rizika u literaturi se može naći i pozitivna porodična anamneza o KE ili kolorektalnom karcinomu.

KE može biti udružen sa drugim tumorima, kao što je karcinom dojke i sinhroni karcinom ovarijuma. Istraživanje Al Hilli i saradnika je pokazalo da oko 3% pacijentkinja sa primarnim KE ima istovremeno i ovarijalni tumor (134). Granuloza ćelijski tumori ovarijuma su stromalni tumori polne vrpce koji su su kao hormonski aktivni tumori udruženi sa sekrecijom estradiola i posledično prisutnim promenama endometrijuma kao što je hiperplazija endometrijuma i KE koje se manifestuju pojavom krvarenja iz materice (135). Ottolina i saradnici su pokazali da je 35,9% simptomatskih pacijentkinja sa granuloza ćelijskim tumorom ovarijuma imalo istovremeno i patološku promenu endometrijuma (135). Nekoliko istraživanja je pokazalo da se u oko 24-80% slučajeva javlja hiperplazija endometrijuma sa ćelijskom atipijom, a KE u približno 5% slučajeva (136, 137).

Žene koje su imale karcinom dojke imaju povećan rizik za nastanak KE koji se povezuje sa upotrebom leka tamoksifena koji se koristi u terapiji karcinoma dojke. Tamoksifen je selektivni modulator estrogenskih receptora (138). On deluje kao antagonist na estrogenske receptore u dojci zahvaljujući svom aktivnom metabolitu hidroksitamoksifenu, dok u drugim tkivima kao što je endometrijum deluje suprotno, odnosno kao agonist (139). Sa njegovom upotrebom uočena je veća pojava promena endometrijuma kao što su hiperplazija, ali i KE usled njegovog delovanja kao estrogena na endometrijalno tkivo (104, 140). Pacijentkinje koje koriste ovaj lek se redovno kontrolišu na ginekološkom pregledu. U retrospektivnoj studiji koja je obuhvatila 238 pacijentkinja lečenih sa tamoksifenom rizik za simpleks hiperplaziju endometrijuma je bio 12% i za kompleksnu hiperplaziju endometrijuma 3%, dok je KE bio prisutan u 2% slučajeva (138). Povećan rizik za nastanak hiperplazije endometrijuma, polipa i karcinoma uočen je u jednoj korejskoj kohornoj studiji koja je obuhvatila čak 78320 žena u postmenopauzi, koje su imale rak dojke i lečene su tamoksifenom (141). Nakon duže upotrebe ovog leka postoji rizik da će se kod pacijentkinja u postmenopauzi koje su ranije imale već neku promenu endometrijuma razviti KE (142). Tamoksifen povećava rizik za nastanak KE čak dva do sedam puta i uočeno je da su karcinomi kod ovih pacijentkinja sa prognostički lošijim ishodom (142). U prospektivnoj studiji kojom je obuhvaćeno 13388 žena sa povećanim rizikom za karcinom dojke koje su dobijale placebo ili tamoksifen tokom pet godina, nakon čega su rezultati pokazali da je tamoksifen smanjio rizik za invazivni karcinom dojke, dok je rizik za KE bio povećan (138).

Starosno doba je nezavistan prognostički faktor. Oko 85% KE se dijagnostikuje kod žena koje su starije od 55 godina (115). U starijem životnom dobu se češće dijagnostikuju agresivniji oblici KE tipa II koji su prognostički lošiji (143).

Osim navedenih faktora rizika koji su povezani sa nastankom KE, izdvajaju se i neki protektivni faktori. Naime, kombinovana oralna kontraceptivna terapija koja osim estrogena sadrži progestagene ima zaštitnu ulogu od nastanka KE za razliku od terapije koja sadrži samo estrogen (144). Smatra se da su progestageni hormoni oni koji inhibišu proces karcinogeneze i samim tim suprimišu nastanak KE (117). Više istraživanja je potvrdilo da su žene koje su koristile kombinovanu kontraceptivnu terapiju imale za 50% manji rizik od KE (113, 116, 144). Interesantno je da pušenje cigareta može delovati kao protektivni faktor usled ispoljenog antiestrogenog delovanja (39, 145). Neprikosnovenu uloga u prevenciji mnogih oboljenja, pa i KE, imaju zdrava ishrana i umerena fizička aktivnost čime se prevenira i gojaznost kao jedan od najznačajnijih faktora za nastanak KE (113). Gubitak telesne težine i orijentacija ka zdravoj ishrani doprinose smanjenju sinteze estrogena, dok prema podacima iz literature umerena fizička aktivnost za oko 33% smanjuje rizik za KE (113).

1.7 Klinički simptomi

U životu žene razlikuje se nekoliko perioda u kojima se može javiti simptom krvarenja iz genitalnih organa uzrokovano različitim stanjima i promenama benigne ili maligne prirode. Menopauza predstavlja period u životu žene koji nastupa nakon 12 meseci potpunog izostanka menstruacije (146). Između generativnog perioda i menopauze postoji prelazni period perimenopauza koji u proseku može trajati između četiri i jedanaest godina (147). Ona se karakteriše pojavom neredovnih, iregularnih menstrualnih ciklusa, hormonskim promenama i specifičnim kliničkim simptomima najavljući nastupajuću menopauzu (147, 148).

U generativnom, odnosno premenopauzalnom periodu žene, ciklične promene kojima podleže endometrijum materice se odvijaju usled delovanja estrogena i progesterona u toku menstrualnog ciklusa, koji obuhvata proliferativnu, sekretornu i menstrualnu fazu (149, 150). Estrogen deluje na proliferaciju ćelija, strome i žlezda endometrijuma u toku proliferativne faze

usled čega endometrijum normalno postaje zadebljan (1). Progesteron nasuprot estrogenu zaustavlja dalju proliferaciju i omogućava diferencijaciju ćelija kako bi se ukoliko dođe do oplodnje jajne ćelije omogućila njena implantacija (151). U slučaju izostanka trudnoće nastupa menstrualno krvarenje. U premenopauzi se može javiti abnormalno krvarenje, koje može biti u vidu teškog menstrualnog krvarenja, krvarenja između menstruacija i kao kombinovano teško i produženo menstrualno krvarenje (152).

Nastupanjem menopauze dolazi do značajnog pada nivoa cirkulišućih polnih hormona estrogena i progesterona usled čega nastupaju promene i na endometriju koji prirodnim sledom postaje atrofičan (146). U ovom periodu endometrijum može biti izložen delovaju estrogena, kao što je to na primer slučaj kod primene hormonske supstitucione terapije, kako bi se ublažili simptomi koji se javljaju sa menopauzom, a koji kod nekih žena mogu biti izraženiji i ometati svakodnevno funkcionisanje. Egzogeni estrogeni u takvom slučaju mogu uticati na endometrijum materice postičući proliferaciju, što dovodi do njegovog zadebljanja i moguće pojave postmenopauzalnog krvarenja (146). Najčešći simptom zbog koga se žene javljaju na pregled kod ginekologa je pojava krvarenja iz genitalnog trakta čiji je uzrok potrebno dalje brižljivo ispitati, bilo da se radi o postmenopauzalnom krvarenju ili abnormalnom krvarenju u premenopauzalnom periodu, naročito ako su prisutni i faktori rizika (153). Prema podacima iz literature u oko 10% slučajeva kao uzrok krvarenja dijagnostikuju se maligne ili prekancerone promene endometrijuma (146).

Najčešći simptom KE je krvarenje iz materice zbog čega se može rano otkriti, često u prvom stadijumu bolesti (100, 101, 154). Krvarenje može biti različito po trajanju i količini, a ponekad može biti veoma obilno što zahteva procenu za izvođenjem hitne intervencije ginekologa. Drugi simptomi mogu biti bolovi u abdomenu ili karlici, distenzija stomaka, izmenjen vaginalni sekret, simptomi porekla urinarnog trakta i gubitak u telesnoj težini (115, 155). Kod žena koje imaju suženje grlića materice može izostati krvarenje iz materice u vaginu i tako nastati hematometra ili piometra praćena bolovima ili napetošću u donjem delu stomaka (156). Međutim, u 5-10% slučajeva simptomi izostaju, odnosno KE se javlja asimptomatski u postmenopauzi (157). Kod ovakvih pacijentkinja se na rutinskom ginekološkom pregledu usled suspektnog zadebljanja endometrijuma i ukoliko postoje i faktori rizika procenjuje indikacija za dalji dijagnostički postupak. Kao uzroci krvarenja iz materice znatno češće se dijagnostikuju benigne promene kao

što su hiperplazija endometrijuma i endometrijalni polip koje mogu maligno alterisati u KE (101, 154, 158, 159).

1.8 Dijagnostika karcinoma endometrijuma

U opštoj populaciji žena nije uspostavljen adekvatan skrining za KE (21, 160, 161). Ovaj karcinom najčešće daje simptom krvarenja tako da se često može otkriti u ranom stadijumu bolesti kada je moguće i efikasno lečenje (162). KE koji nisu praćeni simptomima imaju manju učestalost. Ipak, u budućnosti bi primena skrininga bila značajna za žene bez prisustva simptoma i one koje imaju prisutne faktore rizika za razvoj KE (115). Dijagnostika KE obuhvata anamnezu i ginekološki pregled, transvaginalni ultrazvučni pregled, metode kojima se dobija tkivo endometrijuma za patohistološki pregled, kao i radiološke dijagnostičke metode i dodatne laboratorijske analize (163).

Anamneza i ginekološki pregled

Dijagnostički postupak svakog oboljenja, pa tako i KE počinje pažljivo uzetim anamnestičkim podacima. Neophodno je ispitati glavne tegobe od kojih je izuzetno važan podatak o postmenopauzalnom krvarenju ili abnormalnom krvarenju kod mlađih žena, kao i detaljniji podaci kada se krvarenje javilo, koliko je učestalo i koliko je obilno (146). Važni su podaci i o prisustvu drugih simptoma, upotrebi određenih lekova koji se mogu dovesti u kauzalnu vezu sa krvarenjem, zatim podaci o ranije spomenutim faktorima rizika koji mogu uticati na razvoj KE i podatak o pozitivnoj porodičnoj anamnezi za karcinome (146).

Ginekološkim pregledom se pregledaju dostupni delovi genitalnih organa, utvrđuje lokalizacija i mogući uzrok krvarenja (164). Bimanuelnim pregledom se palpiraju zidovi vagine, grlić i telo materice, adneksa i parametrija na prisustvo palpabilnih promena ili suspektne patološkog uvećanja organa (163). Pod vaginalnim spekulom pregledaju se grlić materice, zidovi vagine i utvrđuju eventualne promene koje bi mogle biti uzrok krvarenja.

Ultrazvučni pregled

Ultrazvučni pregled vaginalnom sondom, odnosno transvaginalni ultrazvučni (TVUZ) pregled je najčešće inicijalna dijagnostička metoda za evaluaciju promena materice jer je danas široko dostupna, bezbedna, brza i visokosenzitivna metoda (165, 166). Takođe, TVUZ pregled je uz ginekološki pregled prva metoda izbora za pregled pacijentkinja sa simptomom krvarenja u postmenopauzi (167, 168). Ultrazvučni pregled se u poslednje dve decenije pokazao kao dobra neinvazivna dijagnostička metoda za evaluaciju endometrijuma i mogućnost rane dijagnostike KE (169). Ovim pregledom je moguća neinvazivna evaluacija unutrašnjeg sloja materice, endometrijuma, gde se može razlikovati njegov prednji i zadnji sloj i izmeriti njegova debljina, odnosno anteroposteriorni dijametar u sagitalnoj ravni ili u dužoj osi prikaza materice (80, 115, 158, 169). Na postojanje patološkog procesa endometrijuma može se posumnjati ukoliko se na TVUZ pregledu izmeri njegovo zadebljanje (170). Ne postoji konsenzus za precizno definisanu graničnu patološku vrednost debljine endometrijuma, a u literaturi postoje različiti podaci kada je u pitanju ova vrednost. Različite su preporuke za graničnu vrednost debljine endometrijuma koja se smatra patološkom kod žena sa postmenopauzalnim krvarenjem na šta ukazuju publikovane studije, od kojih neke ističu da je ta vrednost 5mm, dok druge pokazuju da je ova vrednost 4mm ili 3mm (80, 163, 170-173). Preporuke Britanskog društva za ginekološke tumore (eng. British Gynaecological Cancer Society, BGCS) su da se na TVUZ pregledu kao granična vrednost debljine endometrijuma razmatra vrednost koja je $\geq 4\text{mm}$ (60). Kada su u pitanju pacijentkinje u premenopauzi nije tačno definisano koja je to granična vrednost za patološku debljinu endometrijuma s obzirom da je kod njih endometrijum još uvek izložen cikličnom delovanju hormona, ali neke preporuke su da se uzima granična vrednost 16mm (163, 174, 175).

KE se najčešće uočava kao zadebljanje endometrijuma ili promena slična masi (80). Međutim, uzroci zadebljanja su češće promene benigne prirode. Na TVUZ pregledu osim debljine endometrijuma potrebno je uočiti i njegove karakteristike na osnovu kojih se može posumnjati na malignitet (115). Prilikom opisivanja endometrijuma na TVUZ pregledu postoji standardizovana terminologija koju je ustanovila Međunarodna grupa za analizu tumora endometrijuma (eng. International Endometrial Tumor Analysis, IETA) (176). Izgled endometrijuma koji je heterogen sa cističnim zonama može ukazivati na patološki proces, kao i nejasna ili iregularna granica endometrijuma prema miometrijumu, izgled i vaskularizacija na color/power Doppler prikazu,

prisustvo tečnosti u kavumu materice i uvećana materica, kao i prisustvo slobodne intraperitonealne tečnosti u karlici (19, 177). U studiji koju su sproveli Opolskiene i autori pokazano je da heteroehogen prikaz endometrijuma uz nepravilnu vaskularizaciju značajno ukazuje na malignitet (158). Ultrazvučnim pregledom je moguće evaluirati tumorsku invaziju miometrijuma (19). Na osnovu TVUZ pregleda se procenjuje i postavlja indikacija za dalju dijagnostiku (115). Redovni ginekološki pregled kod pacijentkinja bez simptoma krvarenja ima veliki značaj u procenjivanju postojanja endometrijalne patologije s obzirom da nije uspostavljen skrining za KE i da se kod ovih žena on dijagnostikuje na rutinskom ginekološkom pregledu (160). TVUZ pregled se kod ovih pacijentkinja primenjuje u ispitivanja drugih tegoba kao što su na primer pelvični bol i sumnja na postojanje promena porekla adneksa, a zadebljanje endometrijuma se dijagnostikuje kao slučajan nalaz (169). Prema podacima iz literature smatra se da je granična vrednost debljine endometrijuma 11mm kod asimptomatskih pacijentkinja jer se kod njih KE dijagnostikuje u oko 6,7% slučajeva kada je debljina endometrijuma ≥ 11 mm, u odnosu na žene sa debljinom endometrijuma < 11 mm kod kojih se KE otkriva u 1,7% slučajeva (167, 178).

Sonohisterografija sa fiziloškim rastvorom

Sonohisterografija je dijagnostička metoda pomoću koje se može bolje vizualizovati kavum materice i promene u njemu ultrazvučnim pregledom nakon što se aplicira fiziloški rastvor pomoću koga se distendira kavum materice (146, 163, 179). Prema sistematskom pregledu sa metaanalizom koju su objavili Vroom i saradnici, procenjivana je dijagnostička preciznost sonohisterografije u otkrivanju patoloških promena endometrijuma na osnovu koje je senzitivnost bila 85,1%, a specifičnost 84,5% (180). Međutim ova metoda je ređe u upotrebi u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Pojedini podaci iz literature ukazuju na to da u slučaju postojanja tumorske promene može postojati mogućnost diseminacije malignih ćelija u peritonealnu šupljinu (80).

Metode kojima se dobija tkiva endometrijuma za patohistološki pregled

Definitivna dijagnoza KE se postavlja patohistološkim pregledom endometrijalnog tkiva što predstavlja zlatni standard (19, 163, 181). Patohistološki pregled tkiva endometrijuma neo-

phodan je radi potvrđivanja ili isključivanja postojanja premaligne ili maligne bolesti endometrijuma. U slučaju kada se verifikuje malignitet ima za cilj da se odredi histološki podtip i gradus tumora što je značajno za planiranje preoperativnog pristupa (182). Glavne metode dobijanja tkiva za patohistološku analizu su frakcionirana eksplorativna kiretaža i histeroskopija.

Frakcionirana eksplorativna kiretaža je klasična dijagnostička metoda koja se primenjuje kod žena sa krvarenjem iz materice u postmenopauzi (146). Metoda se naziva frakcionirana jer se posebno kiretira uzorak iz cervikalnog kanala nakon dilatacije i posebno iz kavuma materice i uzorci se posebno šalju na dalju patohistološku obradu. Kiretažom se uzorak tkiva uzima na slepo što može dovesti do toga da se ne dobije uzorak sa adekvatnog mesta ukoliko je lezija fokalna ili zauzima manje od 50% kavuma materice, što može dovesti do toga da se propuste male tumorske promene ili se dobije mala količina uzorka nedovoljna za postavljanje definitivne dijagnoze i u tom slučaju se preporučuje histeroskopija (115, 146, 183).

Histeroskopija je endoskopska metoda kojom se omogućuje direktna vizuelizacija materične šupljine nakon širenja i kao takva je senzitivnija u odnosu na biopsiju endometrijuma, kiretažu i TVUZ pregled (19, 184, 185). Histeroskopija ima prednost u odnosu na kiretažu s obzirom na senzitivnost od 99,2% i specifičnost od 86,4% u dijagnostici KE (186). Histeroskopski se može izvesti ciljane biopsije, a u nekim slučajevima ova metoda može biti terapijska kada se ukloni promena kao što je na primer polip (115). U randomiziranoj kliničkoj studiji koju su sprovedi van Hanegem i saradnici, pokazano je da je nakon načinjene histeroskopske polipektomije otkrivena prekanceroza ili karcinom u 6% slučajeva žena kod kojih prvobitno nije bio dijagnostikovano slepom biopsijom (187). Histeroskopija je indikovana u slučaju zadebljanja endometrijuma sa suspektnim karakteristikama na TVUZ pregledu, kod krvarenja koja se ponavljaju, u slučaju fokalne promena u kavumu materice, u slučaju prethodno histološki dijagnostikovane benigne promene sa recidivirajućim krvarenjem i kada se nakon slepe biopsije patohistološki ne može postaviti dijagnoza ili je uzorak nedovoljan (146, 171). Histeroskopija je u dijagnostici KE prema podacima dobijenim analizom 65 studija koje su uključile ukupno 26346 pacijentkinje imala senzitivnost 86,4% i specifičnost čak 99,2% u dijagnostici (186). Podaci iz literature pokazuju da se kao moguće komplikacije nakon ove procedure mogu javiti bol, krvarenje i infekcija, dok je najozbiljnija od njih perforacija koja se retko javlja (80, 188, 189). Iste komplikacije su očekivane i nakon kiretaže.

Radiološke metode

Kompjuterizovana tomografija (eng. computed tomography, CT) nije dijagnostička metoda izbora za lokalnu procenu KE zbog ograničene mekotkivne diferencijacije za razliku od MRI pregleda (80). Na CT pregledu se sumnja na KE može postaviti kada se uoči promena u kavumu uterusa koja je hipodenzna i hipovaskularna, međutim ovakav prikaz mogu dati i druge promene što umanjuje specifičnost CT-a (80). Za razliku od MRI pregleda CT ima manju senzitivnost i specifičnost u proceni tumorske invazivnosti miometrijuma, kao i u propagaciji na cerviks uterusa (80). Uloga CT-a pregleda je prevashodno u proširenosti bolesti, dok je za lokalnu evaluaciju KE radiološka metoda izbora MRI pregled. CT pregledom se preoperativno procenjuje diseminacija bolesti, odnosno prisustvo metastaza u udaljenim organima i limfnim nodusima (63).

S obzirom na to da je težište teme na MRI i difuzionoj sekvenci magnetne rezonancije, više o njima biće izloženo u posebnom potpoglavlju.

PET/CT pregled kao dijagnostička metoda iz oblasti nuklearne medicine predstavlja fuziju PET i CT pregleda zahvaljujući čemu se osim anatomskog prikaza pruža i informacija o metaoblizmu odnosno nakupljanju radioaktivnog obeleživača fluorodeoksiglukoze u organizmu (190). Ovaj radiofarmak pokazuje akumulaciju na mestima prisustva malignog tkiva čije ćelije imaju izražen afinitet za metabolizam glukoze (191). Studije su pokazale da KE pokazuje značajnu akumulaciju radionuklida i da preoperativno izmeren visoki SUVmax na PET/CT pregledu može imati prognostičku vrednost za recidiv bolesti i mortalitet (80). Međutim, PET/CT je ograničen u prostornoj rezoluciji i insuficijentan u detekciji malih lezija (191). Njegova uloga se ističe u registrovanju metastatskih limfnih nodusa, u prikazu diseminacije i recidiva bolesti, kao i u praćenju postterapijskog efekta (192). Pokazano je da PET/CT ima signifikatno bolju kako senzitivnost, tako i specifičnost u detekciji metastatskih limfnih nodusa u odnosu na MRI, što je značajno zbog planiranja terapije (193).

Dodatne dijagnostičke metode

Vrednosti tumorskog markera CA-125 u serumu mogu biti povišene u odmaklom stadijumu KE i ukazivati na lošu prognozu, dok su u ranom stadijumu vrednosti obično u

referentnim granicama tako da njegovo određivanje nije od pomoći za ranu detekciju KE (115). U dijagnostici KE, praćenju bolesti i otkrivanju recidiva mogu može biti od pomoći određivanje cirkulišućih tumorskih ćelija, tumorske DNK i miRNK (194).

1.9 MRI karlice i karcinoma endometrijuma

Radiološka dijagnostička metoda izbora za evaluaciju i praćenje bolesti organa ženske karlice, a posebno materice je MRI. Ona je neinvazivna dijagnostička metoda koja je usled odsustva zračenja pogodna za pregled naročito mlađih žena u premenopauzi. Magnetna rezonancija (MR) omogućava odličan multiplanarni prikaz anatomije i patomorfoloških promena organa karlice usled visoke mekotkivne kontrastne rezolucije (195). Ona je preoperativna metoda za detekciju KE, procenu invazije miometrijuma i stadijuma bolesti, planiranje hirurškog i radijacionog lečenja (196). Koristi se i za praćenje bolesti nakon sprovedene terapije i za otkrivanje lokalnog recidiva (196). Prema Američkom koledžu za radiologiju, ukoliko je dostupna, MRI je dijagnostička metoda izbora u planiranju lečenja (23).

Priprema za pregled, protokol snimanja i elementi radiološkog izveštaja

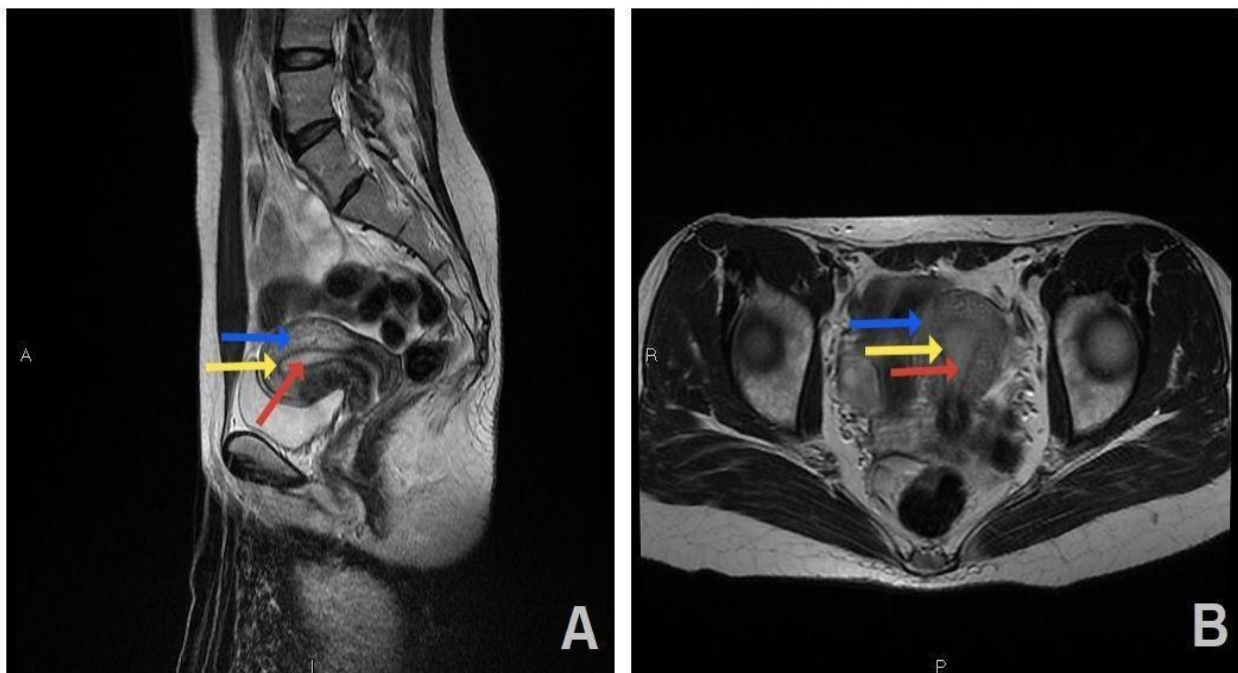
Pre MRI pregleda potrebno je pregledati dostupnu medicinsku dokumentaciju i dobiti anamnestičke podatke kojima će se isključiti eventualne kontraindikacije za ovaj pregled. U uputstvu pripreme za pregled, pacijentkinjama se savetuje gladovanje 4 do 6 sati pre pregleda osim ako ne boluju od dijabetesa. Pored toga, pacijentkinjama se može dati neki od antiperistaltičkih lekova kao što je buskopan kako bi se smanjili artefakti koji mogu nastati usled crevne peristaltike, osim u slučajevima kada je to kontraindikovano usled poznate alergijske reakcije (197). Poželjno je da pacijentkinja pre pregleda isprazni mokraćnu bešiku kako bi u toku snimanja bila samo delimično ispunjena, jer dobro distendirana mokraćna bešika može doprineti nastanku artefakata i uticati na kvalitet tomograma (197, 198). Kod žena u premenopauzi MRI pregled se radi nezavisno od menstrualnog ciklusa (198).

Pacijentkinje sa indikacijom za evaluaciju i određivanje stadijuma KE se snimaju na MR uređajima jačine 1,5T ili 3T u ležećem stavu, odnosno u položaju supinacije, uz korišćenje odgovarajućeg kalema za karlicu (198). Standardni MRI protokol za KE dostupan je u ažuriranim smernicama Evropskog udruženja za urogenitalnu radiologiju (eng. European Society of Urogenital Radiology, ESUR) (198). On obuhvata T2W sekvencu u najmanje dve ravni ciljana na uterus (sagitalna ravan i aksijalna oblique, odnosno perpendikularno na kavum uterusa) i sa debljinom tomograma ≤ 4 mm, zatim difuziono naglašenu sekvencu (eng. diffusion-weighted imaging, DWI) preporučeno sa minimum dve b vrednosti 0 i 800-1000 s/mm² u najmanje jednoj ravni i postkontrastne sekvence (198, 199). Preporuke su da se nakon dva i po minuta od aplikacije kontrastnog sredstva načine triplanarne T1W sekvence sa saturacijom masti, koje bi trebalo da daju dobar kontrastni prikaz između KE i miometrijuma (198, 199). Osim toga, postkontrastno se mogu načiniti dinamičke kontrastne sekvence ili postkontrastna sekvenca u jednoj fazi u ciljanoj aksijalnoj oblique ravni, odnosno perpendikularno na kavum uterusa (198). Dodatno za evaluaciju limfonodalnog statusa preporučene su T2W i DWI sekvenca u aksijalnoj ravni od nivoa hilusa bubrega do pubične simfize (198, 199). Protokoli koji se primenjuju na nivou određenog radiološkog centra mogu biti prilagođeni u cilju poboljšanja pregleda u svakodnevnom kliničkom radu, kao i u naučno-istraživačkom radu.

Prema poslednjim ESUR preporukama kompletan radiološki izveštaj o KE bi trebalo da sadrži podatke o debljini endometrijuma, veličini tumorske promene i dubine njene invazije u miometrijum, podatak o širenju tumora na stromu cerviksa, serozu uterusa, parametrija, adneksa, vaginu, mokraćnu bešiku i rektum, podatak o limfonodalnom statusu i diseminaciji bolesti, kao i nalaz o prisustvu eventualnih benignih promena (198). Predložen je i strukturisani izveštaj za KE na MRI pregledu u kome su sumirane ključne kliničke informacije (198). Ovaj nalaz je koncipiran radi lakšeg pamćenja u vidu kratke mnemotehničke formule koja glasi: "Clinical and MRI Critical TEAM" (198). To znači da bi izveštaj trebalo da sadrži najvažnije kliničke informacije („clinical“), podatak o invaziji miometrijuma („MRI“), o prisustvu invazije cerviksa („CSI“), podatak o širenju tumora na serozu, parametrija, vaginu, mokraćnu bešiku i rektum („TE“), podatak o zahvatanju adneksa („A“) i prisustvu metastaza („M“) (198).

MRI sekvence u evaluaciji karcinoma endometrijuma

Ključna sekvenca za evaluaciju materice je T2W (23). Ovom sekvencom se dobijaju slike visoke rezolucije u sve tri ravni koje se koriste za prikaz anatomskih zona u materici i određivanje veličine, lokalizacije, oblika i dubine invazije KE (23). Kod žena u premenopauzi i perimenopauzi mogu se uočiti tri zone na T2W sekvenci u sklopu zonalne anatomije uterusa pri čemu je sagitalna ravan najpogodnija za orijentaciju (slika 7). Ove zone se u postmenopauzalnom periodu u nekim slučajevima otežano diferenciraju.



Slika 7. Prikaz zonalne anatomije uterusa u sagitalnoj (A) i aksijalnoj (B) ravni na T2W sekvenci MR pregleda: 1- endometrijum (crvena strelica), 2- junkciona zona (žuta strelica), 3- miometrijum (plava strelica).

Endometrijum se prikazuje kao zona locirana centralno u telu materice, koja je normalno visokog intenziteta signala u odnosu na okolni miometrijum (56). Zatim sledi zona niskog intenziteta signala (hipointenzna zona) između endometrijuma i spoljašnjeg miometrijuma koja pripada unutrašnjem sloju miometrijuma i predstavlja junkcionu zonu (56). Smanjena količina

vode i gusto raspoređene glatke mišićne ćelije u ovoj zoni mogu biti uzrok hipointenznog signala (76). Spoljašnji miometrijum predstavlja treću zonu i ima intermedijarni intenzitet signala posmatrano u odnosu na endometrijum i junkcionalnu zonu na T2W sekvenci (76). Cerviks materice najbolje se može pregledati u sagitalnoj i u aksijalnoj oblique ravni gde je kružnog oblika sa centralno povišenim intenzitetom signala što odgovara regiji endocervikalnog kanala koji je okružen hipointenznom cervikalnom stromom na T2W sekvenci (200).

Nakon intravenske aplikacije paramagnetnog kontrastnog sredstva miometrijum materice postkontrastno pojačava intenzitet signala, dok stroma cerviksa za razliku od njega ne pokazuje značajno postkontrastno pojačanje. Na dinamskim postkontrastnim sekvencama može se videti kasno umereno postkontrastno pojačanje signala miometrijuma (76).

Konvencionalne sekvence su dobre za prikaz KE i njegovog lokalnog statusa usled odličnog mekotkivnog kontrasta (195). KE se najčešće prikazuje kao zadebljanje endometrijuma ili kao masa koja ekspandira kavum posmatrano na konvencionalnoj T2W sekvenci u najmanje dve ravni (76). Njegove signalne karakteristike na T2W sekvenci mogu varirati od intermedijarnog do sniženog intenziteta signala posmatrano u odnosu na normalni endometrijum koji je hiperintenznog signala (80, 197). Međutim, KE se najčešće prezentuje kao lezija heterogenog intenziteta signala na T2W sekvenci (76, 80, 197). Na T1W sekvenci se posmatraju izgled materice i prisustvo eventualnog hemoragičnog sadržaja, a nije pogodna za evaluaciju karcinoma koji se lošije diferencira jer je često izointenzan u odnosu na miometrijum (56). Dubina tumorske invazije u miometrijum se posmatra na T2W sekvenci prema anatomskim zonama, kao i na postkontrastnim sekvencama i DWI sekvenci koje doprinose preciznijoj evaluaciji (23). Na dinamskim kontrastnim fazama moguće je vremenski pratiti prolazak kontrasta kroz tumorsko tkivo (76). Posmatrano kroz ove faze, junkciona zona se najbolje prikazuje u ranoj postkontrastnoj fazi, odnosno u prvoj minuti nakon aplikacije kontrasta jer prva pojačava intenzitet signala (76). U narednoj fazi, između drugog i trećeg minuta, očekuje se dobra delineacija KE za procenu invazije miometrijuma. Naime, KE pokazuje sporije i po intenzitetu slabije postkontrastno pojačanje IS u odnosu na očuvan miometrijum, a ranije u poređenju sa normalnim endometrijumom (76, 199). Propagacija KE na stromu grlića može se posmatrati u kasnoj postkontrastnoj fazi, odnosno na oko četiri minuta od aplikacije kontrasta (56).

DWI se kao funkcionalna MRI metoda koristi za prikaz karakteristika tkiva na osnovu difuzionog kretanja molekula vode čime se dobija kontrast u tkivu različit od kontrasta koji se vidi na T1W i T2W slikama (195, 201). Nacionalni institut za kancer (eng. National Cancer Institute, NCI) je 2008. godine doneo koncenzus o korišćenju DWI u MRI kao tumorskog biomarkera (202, 203). Procenjeno je da je tačnost DWI u detekciji promena endometrija između 90 i 100% (195). Različita istraživanja su pokazala da DWI ima visoku senzitivnost u otkrivanju KE, njegovoj proširenosti i evaluaciji metastatskih limfnih čvorova (80). Sekvenci difuzije se za procenu invazivnosti tumora pridružuje vidljivi koeficijent difuzije (eng. apparent diffusion coefficient, ADC) koji je kvantitativni pokazatelj difuzije (204). Informacije o ADC su sadržane na ADC mapama koje se dobijaju na osnovu DWI sekvence. KE se prikazuje kao hiperintenzan na DWI sekvenci sa visokim b vrednostima i pokazuje nizak intenzitet signala na ADC mapi (195, 197, 201, 205). DWI u poređenju sa kontrastnim MRI sekvencama pokazuje veću senzitivnost i specifičnost u određivanju tumorske invazije, dok je u odnosu na T2W manja (206). Procena dubine zahvaćenosti miometrija korelira sa metastazama u limfnim čvorovima, koji se mogu uočiti takođe zahvaljujući DWI (76). Smatra se da ukoliko je više od 50% debljine miometrija zahvaćeno, rizik za postojanje metastatski izmenjenih limfnih čvorova je do sedam puta veći u odnosu na to kad je invazija manja od 50% (206).

1.10 Difuziona sekvenca magnetne rezonancije i koeficijent difuzije

DWI predstavlja funkcionalnu MRI tehniku koja se zasniva na molekularnoj difuziji, odnosno Braunovom kretanju (eng. Brownian motion) nazvanom prema škotskom botaničaru Robert Brown koji ga je prvi dokazao (207-209). Ovo kretanje je prvi formalno opisao Ajnštajn 1905. godine (210). Molekularno kretanje je konstantno i neometano kretanje molekula vode pod uticajem toplotne energije (210, 211).

Prvobitnu primenu DWI je imala u neuroradiologiji za evaluaciju različitih oboljenja, pre svega cerebrovaskularnih, neurodegenerativnih i epilepsije. DWI tehnika upravo zahvaljujući registrovanju kretanja na molekularnom nivou ima mogućnost rane detekcije promena, dok one još ne pokažu svoj korelat na morfološkim slikama, što je u početku bilo značajno za otkrivanje rane faze cerebralnog infarkta (212). Međutim, očekivani napredak u razvoju tehnologije i softver-

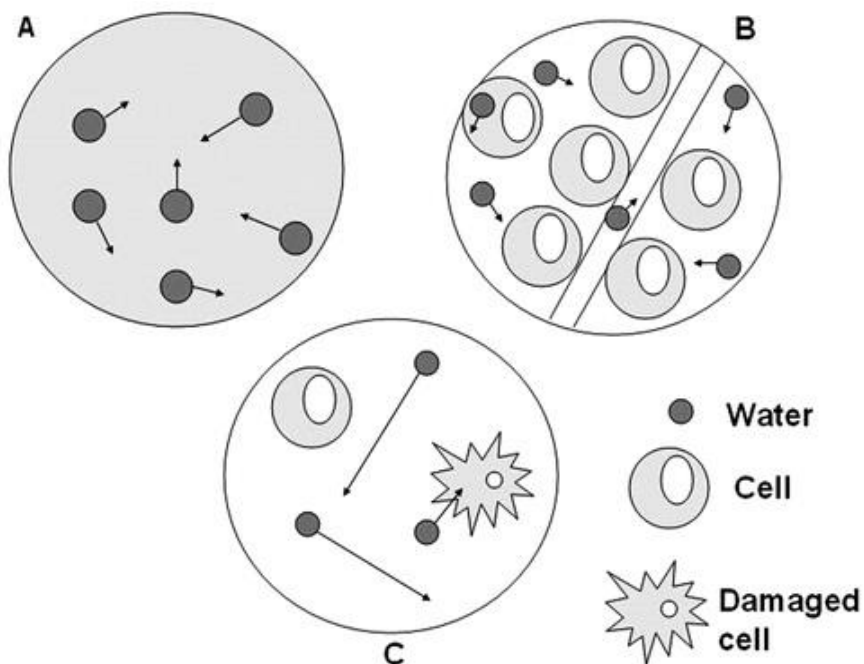
skih sistema doprineo je široj primeni DWI. Naime, ona je integrisana u protokole u sklopu MR pregleda abdomena i karlice što je proširilo dijagnostičke mogućnosti (207). Ovo je dalo poseban doprinos u onkološkom imidžingu.

DWI sekvenca ima relativno kratko vreme akvizicije i ne zahteva primenu egzogenih paramagnetnih kontrastnih sredstava što je posebno značajno kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom usled rizika za nastanak nefrogene sistemske fibroze, kao i kod pacijenata sa poznatom alergijskom osetljivošću na kontrast (213). Osim toga, ova sekvenca se ističe po tome što pruža mogućnost kako kvalitativne, tako i kvantitativne analize dobijenih tomograma, čime se mogu dobiti podaci o strukturi tkiva (207, 212). Međutim, ona se analizira zajedno sa ostalim konvencionalnim sekvencama, odnosno morfološkim slikama, jer ne daje dobar anatomske prikaz posmatranih struktura i organa.

Proces difuzije kao što je već spomenuto predstavlja kretanje molekula vode. Simplificirano ovaj proces se može objasniti ukoliko se posmatra posuda ispunjena vodom u kojoj se njeni molekuli kreću slobodno i u svim pravcima što predstavlja difuziono kretanje ograničeno samo zidovima posude (212). U ljudskom organizmu voda ima udela oko 70%, a savremenim imidžing metodama moguće je dobiti indirektno informacije o kretanju molekula vode usled magnetizacije atomskih nukleusa, odnosno protona vodonika koji su sastavni deo molekula vode (209). U osnovi DWI su promene signala nastale usled molekularnih kretanja (214). Međutim, u ljudskom organizmu, odnosno u tkivima ovaj proces zbog heterogene sredine nije tako jednostavan i molekuli nailaze na različite prepreke koje uslovljavaju, usporavaju ili ometaju njihovo kretanje (212, 214). Prisustvo ćelija, njihovih membrana i organela, kao i vaskularnih kapilarnih struktura ima uticaja na proces difuzije (slika 8.) (212, 214). Na difuziju utiče i kretanje molekula u različitim prostorima kao što su međućelijski, intraćelijski i intravaskularni (207, 212).

Difuzija molekula vode zavisi od celularnosti tkiva, pa će hipercelularno tkivo kao što je tumorsko tkivo, usled izmene u tkivnoj strukturi, veće gustine ćelija i smanjenja prostora između njih imati otežano kretanje molekula, odnosno otežanu difuziju (215, 216). Takođe, otežana difuzija se može javiti na primer u apscensnim kolekcijama, fibroznom tkivu i u zonama citotoksičnog edema (212). Nasuprot tome, veće kretanje molekula očekivano je u tkivima koja nisu hipercelularna ili u kojima postoje ćelijska oštećenja sa povećanom propustljivošću njihovih

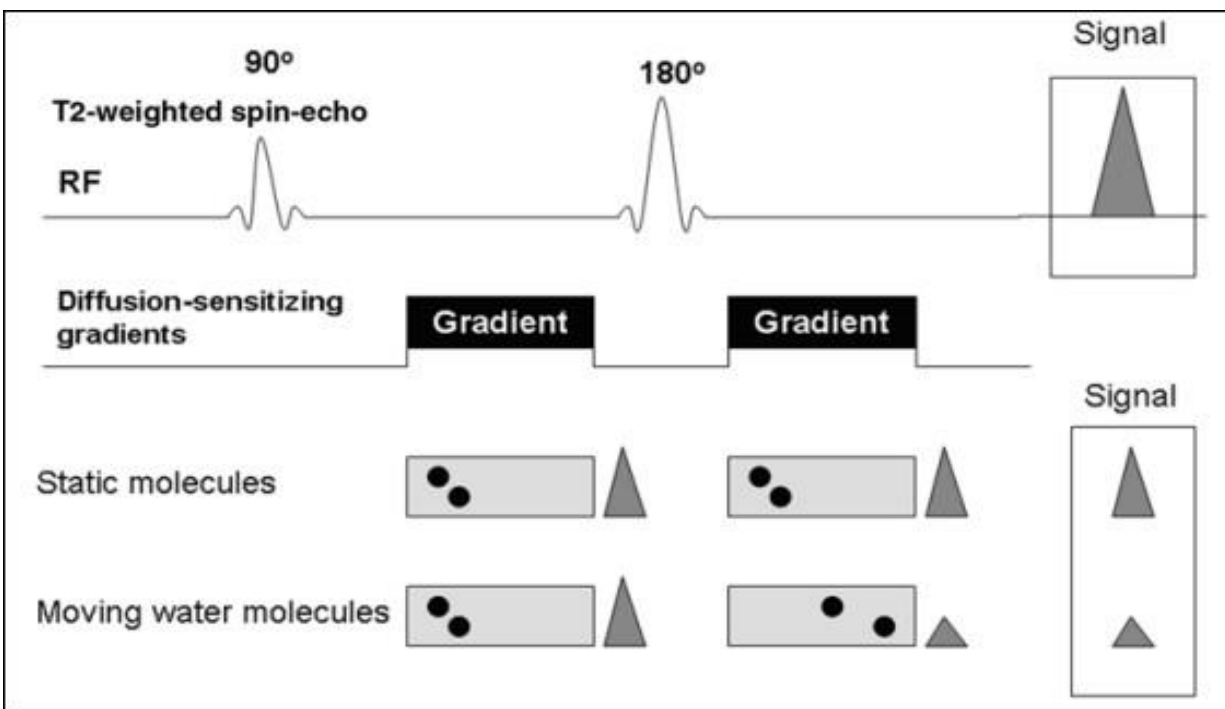
membrana. U literaturi se navodi nekoliko modela difuzije: difuzija bez restrikcije, usporena difuzija, difuzija sa semipermeabilnim i sa nepermeabilnim membranama (217).



Slika 8. A - Šematski prikaz slobodnog kretanja molekula vode (Braunovo kretanje), B - Kretanje molekula vode u hipercelularnom tkivu, u međućelijskim, intraćelijskim i intravaskularnim prostorima, C – prikaz veće pokretljivosti molekula vode u tkivima sa malom celularnošću ili ćelijskim oštećenjima (207).

Sredinom šezdesetih godina prošlog veka, DWI sekvencu koja vodi poreklo od prilagođene T2W spin eho sekvence su najpre razvili Stejskal i Tanner s idejom merenja restrikcije difuzije

(211, 218). DWI je u osnovi T2W spin eho sekvenca sa primenom dva simetrična gradijenta osetljiva na difuziju oko refokusirajućeg pulsa od 180 stepeni što je prikazano na slici 9. (212).



Slika 9. Šematski prikaz DWI sekvence i merenje signala (RF - radiofrekventni puls) (212).

Kako bi se dobio signal iz različitih tkiva, koriste se gradijenti osetljivi na difuziju kojima je moguće registrovati molekularnu difuziju na rastojanju od $1-20\mu\text{m}$ (219). Prvi gradijent služi da bi molekuli vode, odnosno njihovi protoni izgubili faznu koherentnost, a drugi da bi protoni postali fazno koherentni. Kako bi se dobila slika naglašene difuzije potrebno je da magnetni gradijenti budu dovoljno jaki (220). Kada se uključi prvi gradijent protoni počinju da precesiraju duž gradijenta različitim frekvencijama (214). Potom se ovaj gradijent isključi i uključi se drugi gradijent nakon pulsa od 180 stepeni, dakle u suprotnom smeru, čiji je zadatak da protoni uspostave faznu koherentnost kako bi nastao signal koji se može detektovati (221). Između delovanja dva gradijenta, protoni se kreću što utiče na intenzitet signala koji će se dobiti na slici (214). Stepennost faze koherentnosti protona zavisi od toga koliko su se protoni kretali i promenili svoj položaj u

vremenu između delovanja dva gradijenta. Ukoliko je difuzija neometena protoni će se više kretati i napustiti položaj koju su imali nakon što su izgubili faznu koherentnost delovanjem prvog gradijenta. Neki protoni će slabije ili bolje uspostaviti faznu koherentnost kada na njih deluje drugi gradijent, što će uticati na intenzitet signala na slici naglašene difuzije (214). Kada je difuzija otežana, nakon uspostavljanja fазne koherentnosti protona dobiće se jak signal. Intenzitet signala tkiva sa restrikcijom difuzije se povećava za 140% (222).

Kvalitet signala na DWI zavisi od jačine gradijenata, dužinje njihovog delovanja na protone, vremena koje protekne između delovanja dva gradijenta i koeficijenta difuzije (214). Snaga gradijenta osetljivog na difuziju se izražava preko pojma b vrednost (207). Ova vrednost je proporcionalna sa amplitudom gradijenata, dužinom njihovog trajanja i vremenskim intervalom između njihovog delovanja (223). Jedinica za b vrednost je s/mm^2 i može se izračunati preko formule $b = \gamma^2 * G^2 * \delta^2 * (\Delta - \delta/3)$, gde je γ žiromagnetni odnos, G je jačina gradijenta, δ je trajanje delovanja gradijenta i Δ je vreme između delovanja dva gradijenta (211, 223-225). Slika koju dobijamo DWI sekvencom upravo zavisi od b vrednosti. Što je veća b vrednost, biće naglašenija i slika koja se dobija DWI sekvencom, zbog većeg uticaja na signal koji se registruje. Trebalo bi napomenuti da pri malim b vrednostima vaskularna kapilarna perfuzija utiče na atenuaciju signala na DWI slikama i zbog toga se odabirom većih b vrednosti može smanjiti ovaj uticaj tako da on postane zanemarljiv (212).

Difuzija, odnosno razdaljina koji molekuli pređu između delovanja dva gradijenta se može indirektno izmeriti pomoću koeficijenta difuzije (214). Ovaj koeficijent se preciznije naziva vidljivi koeficijent difuzije jer pruža mogućnost registrovanja samo minimalne razdaljine koju su molekuli prešli (214). Kretanje molekula koje se odvija između delovanja dva gradijenta nije prosto pravolinijsko, već nasumično sa menjanjem pravca, usled čega je stvarna razdaljina koji molekuli pređu veća od one koja se može izmeriti na MRI. Najmanje dve b vrednosti su potrebne za dobijanje ADC mapa, kvantitativnu analizu i merenje ADC (203). DWI slika se prvo dobija merenjem signala sa b vrednošću koja je jednaka nuli, a potom se ponovi merenje uključivanjem gradijenata i korišćenjem određene b vrednosti, najčešće iz opsega 50-1000 s/mm^2 što zavisi od regije tela koja se snima (207, 214). Na ovaj način se dobijaju slike difuzije na kojima se nizak intenzitet signala (hipointenzitet) prikazuje u regijima gde se difuzija odvija bez smetnji, dok se visok intenzitet signala (hiperintenzitet) prikazuje u slučaju kada je difuzija otežana. Radi postiza-

nja preciznijih merenja ADC vrednosti može se koristiti više b vrednosti, ali time se i vreme akvizicije povećava. Kompjuterski se izračunavaju odgovarajuće prosečne ADC vrednosti za svaki piksel na slici što je na kraju prikazano na ADC mapi (212, 226). Ukoliko postoji restrikcija difuzije na DWI sekvenci je prisutan visok signal, dok je na ADC mapi kao opozit prisutan nizak signal (227). Postavljanjem regije od interesa (eng. region of interest, ROI) na ADC mapi moguće je izmeriti ADC vrednost (204, 228).

DWI sekvenca se u onkološkom imidžingu koristi za detekciju i karakterizaciju tumorske promene, proširenosti bolesti, procene odgovora na primenjenu terapiju i detekciju mogućeg resta ili recidiva bolesti (203, 215). Tumorsko tkivo je najčešće hipercelularno u odnosu na okolno očuvano tkivo usled čega postoji restrikcije difuzije i na DWI sekvenci se prikazuje kao povišen signal, odnosno hiperintenzitet (197, 205). DWI pomaže u uočavanju primarnog tumora i metastaza. Na osnovu intenziteta signala na DWI slikama dobijenim sa različitim b vrednostima moguće je načiniti i karakterizaciju tumora (212). Na osnovu kvalitativne evaluacije mogu se razlikovati solidne odnosno mekotkivne promene od cističnih ili nekrotičnih promena. U slučaju kada je tumor heterogene strukture osim solidnih delova može imati cistične ili nekrotične delove koji će na DWI slikama imati nizak intenzitet signala, dok će solidni delovi usled hipercelularnosti i otežane difuzije imati visok intenzitet signala, a na ADC mapi odgovarajući korelat sa niskim intenzitetom signala (212). Kvalitativna analiza omogućava merenje ADC vrednosti pomoću kojih se mogu diferencirati maligne od benignih promena (229). Mnoga istraživanja su pokazala da maligne promene imaju statistički značajno manje ADC vrednosti u odnosu na benigne promene. Međutim, moguća su i preklapanja u ADC vrednostima usled različite tumorske strukture, ali i mogućih grešaka nastalih prilikom analize slika i merenja (212). Za karakterizaciju tumora je bitno posmatrati karakteristike na konvencionalnim sekvencama zajedno sa DWI sekvencom i ADC mapom.

DWI sekvenca može biti korisna prilikom praćenja odgovora tumorske promene na primenjenu terapiju (216). Nakon primenjene hemioterapije ili radijacione terapije javljaju se promene tumorske strukture usled narušavanja integriteta ćelijskih membrana i lize ćelija usled čega se povećava interćelijski prostor i difuzija u njima, što se odražava i na intenzitet signala na DWI sekvenci uz porast ADC vrednosti (216). Ukoliko su nakon terapije dobijene veće ADC vrednosti, to može ukazivati na povoljan terapijski odgovor, dok će niske ADC vrednosti ukazivati

na i dalje prisutnu vijabilnost tumorskog tkiva (215). Pokazano je da postoji korelacija između registrovanog povećanja ADC vrednosti i patohistoloških promena kao što su apoptoza tumorskih ćelija i nekroza (216). Na inicijalnim snimcima moguća je predikcija postterapijskog odgovora. Smatra se da će očekivani odgovor na terapiju biti bolji ukoliko su prvobitne ADC vrednosti tumorske promene bile niže (212). Nasuprot tome, tumori koji su imali više ADC vrednosti verovatno usled nekrotične komponente, imaće slabiji odgovor na terapiju (209, 212).

Na slikama dobijenim DWI sekvencom mogu se pojaviti različiti artefakti koji utiču na kvalitet slike među kojima su najčešći T2 “shine through” efekat i T2 “blackout” efekat, a pored njih se mogu javiti i artefakt usled distorzije i artefakt kretanja (211, 221).

Tkiva koja imaju dugo vreme relaksacije mogu zadržati hiperintenzitet na DWI sekvenci koji predstavlja T2 “shine through” efekat, odnosno efekat T2 prosvetljavanja što može voditi pogrešnoj interpretaciji snimka (214). Kako bi se uvidelo da li je u pitanju T2 “shine through” efekat ili restrikcije difuzije, dilemu u takvim slučajevima razrešava ADC mapa na kojoj će se u slučaju restrikcije difuzije registrovati hipointenzitet (211).

T2 “blackout” efekat se opisuje kod lezija koje pokazuju hipointenzitet na DWI i ADC mapi koji nastaje usled nedovoljno protona molekula vode, a ne kao posledica restrikcije difuzije i obično se vidi kod nekih benignih promena koje sadrže fibroznu komponentu ili kalcifikacije (211, 221).

Brza izmena gradijenata tokom eho planarnog snimanja dovodi do distorzija na slici koje narušavaju njen kvalitet i do sistemskih grešaka u izračunatim ADC (211).

DWI sekvenca je vrlo osetljiva na pokrete bilo koje vrste (pomeranje pacijenta, disanje, pulzacije krvnih sudova) i zbog toga je važno smanjiti njihov uticaj na sliku koja će se dobiti što se postiže podešavanjem parametara kako bi se smanjilo trajanje akvizicije, ali uz dobijanje optimalnog kvaliteta slike (212).

1.11 Terapija endometrijalnog karcinoma

Odabir adekvatnog terapijskog tretmana KE se planira za svaku pacijentkinju individualno i u zavisnosti od preoperativno određenog histološkog tipa i gradusa tumora, FIGO stadijuma bolesti, ali i od starosne dobi i opšteg stanja pacijentkinje, pridruženih faktora rizika i komorbiditeta (28, 63). Izbor lečenja je na prvom mestu operativno lečenje kada god je to moguće indikovati, dok su druge terapijske mogućnosti radioterapija, hemioterapija i hormonska terapija. Preoperativne radiološke metode pregleda pomažu u odabiru lečenja pružajući dodatne informacije naročito o prisustvu ili odsustvu metastatskih promena. MRI pregled karlice omogućava evaluaciju lokalnog statusa tumora, procenu invazije miometrijuma, propagacije tumorskog procesa na cerviks i procenu suspektnih pelvičnih limfnih čvorova (230-232).

Klasičan operativni pristup podrazumeva totalnu histerektomiju sa bilateralnom adnektomijom kada je u pitanju prvi stadijum bolesti u kojem je tumor lokalizovan u telu materice, dok se u drugom stadijumu bolesti kada tumorski proces zahvata i cerviks sprovodi radikalna histerektomija sa obostranom adnektomijom i limfadenektomijom (28). Nakon medijalne laparotomije pristupa se pregledu i palpaciji organa i struktura u abdomenu na prisustvo makroskopskih metastatskih promena i patološki suspektnih uvećanih limfnih čvorova, uzima se uzorak za abdominalnu citologiju i bioptiraju se eventualne suspektne promene na peritoneumu (2, 28). Adneksa se uklanjaju zbog rizika za prisustvo mikrometastaza, dok se prezervacija ovarijuma može načiniti u slučaju kada su u pitanju mlađe žene sa ranim stadijumom KE koji je uz to dobro diferentovan (233). Preporuke su da se u prvom stadijumu seroznog, nediferentovanog endometrijalnog karcinoma i karcinosarkoma hirurški ukloni omentum zbog visokog rizika od mikroskopskih metastaza (234). Procena za limfadenektomiju pelvičnih i/ili paraaortalnih limfnih nodusa zavisi od procenjenog rizika na osnovu sprovedene dijagnostike (181). U slučaju kada je procenjena invazija miometrijuma veća od 50% i kod lošije diferentovanih tumora, odnosno onih sa većim histološkim gradusom, preporuke su da se načini limfadenektomija (181). Biopsija sentinel limfnog čvora se smatra kao opcija u proceni limfonodalnog statusa u ranom stadijumu KE što su pokazala brojna istraživanja (2, 23, 63). Ukoliko je nalaz biopsije sentinel limfnog čvora negativan i nije načinjena limfadenektomija pelvičnih limfnih nodusa, time je smanjen rizik od mogućnosti nastanka postoperativnih komplikacija među kojima je čest limfedem donjeg ekstremiteta (235). U slučaju verifikovanih metastatskih limfnih čvorova procenjuje se potreba za

dodatnom terapijom (63). Ukoliko je tumor zahvatio gornje dve trećine vagine u nekim slučajevima se može načiniti kolpektomija, a u suprotnom terapijska opcija je sprovođenje zračne terapije (181). U odmaklom stadijumu bolesti neoplastična promena se može hirurški redukovati uz primenu dodatne, odnosno adjuvantne terapije (181).

Radioterapija se može primeniti preoperativno kao neoadjuvantna terapija, nakon operacije u sklopu adjuvantne terapije i kod uznapredovalog stadijuma bolesti, u slučaju pojave recidiva i promena u sklopu diseminacije bolesti kada se najčešće primenjuje kao palijativni oblik terapije (181, 236). Zračenje kao adjuvantna terapija se sprovodi kao vaginalna brahiterapija i/ili kao spoljašnja zračna terapija koja može biti kombinovana sa hemioterapijom (236-238). Ona se razmatra u zavisnosti od histološkog tipa, stadijuma tumora i prisustva faktora rizika koji obuhvataju i molekularne faktore (237). Naime, preporuka za dodatnu terapiju kod svake pacijentkinje zavisi od procenjene prognostički rizične grupe (63). U slučaju žena koje pripadaju nisko rizičnoj grupi se prema dosadašnjim sprovedenim studijama ne preporučuje dodatna zračna terapija, već adekvatno praćenje, dok je ona indikovana kod visoko rizične grupe (2, 63). Vaginalna brahiterapija ima prednost u odnosu na spoljašnju zračnu terapiju kod žena sa srednje visokim rizikom, što podrazumeva prisustvo najmanje dva od navedenih faktora, a to su da je ženastarija od 60 godina, prisustvo tumorske invazije miometrijuma veće od 50%, loše diferentovan histološki gradus tumora, serozni ili svetlo-ćelijski histološki tip i pozitivna LVI (2). Spoljašnja zračna terapija je indikovana u slučaju pacijentkinja sa I ili II stadijumom bolesti, a kod kojih je procenjen visok rizik za pojavu recidiva i diseminacije bolesti (2). U odmaklom stadijumu bolestinakon hirurške redukcije tumora primenjuje se hemioterapija koja se može kombinovati sazračnom terapijom (181). Kada je tumor inicijalno inoperabilan, razmatra se brahiterapija sa spoljašnjom zračnom terapijom ili se indikuje neoadjuvantna hemioterapija i u zavisnosti od odgovora na terapiju dalje se može razmotriti operacija ili radioterapija (63). Palijativna zračna terapija u vidu spoljašnjeg zračenja karlice je indikovana u slučaju vaginalnog krvarenja i bolnosti(239). Ciljanom palijativnom zračnom terapijom moguće je tretirati metastatske promene u mozgu i kostima (239).

Kod pacijentkinja sa visokim rizikom kao što je prethodno navedeno najčešće se primenjuje adjuvantna radioterapija, ali u oko 15 do 30% slučajeva nastaje recidiv ili diseminacija bolesti što ukazuje na potrebu za primenom hemioterapije (181, 237). Ona je indikovana u

uznapredovalom stadijumu KE (FIGO III i IV), u slučaju dijagnostikovanih metastatskih promena i neresektabilnog lokalnog recidiva (240, 241). Kod žena sa metastatskim limfnim čvorovima adjuvanta hemioterapija umanjuje rizik za pojavu udaljenih metastaza (63, 242). Hemioterapija se primenjuje prema određenim terapijskim protokolima, a može biti kao monohemioterapija ili češće kao kombinacija hemioterapeutika (240). U uznapredovalom stadijumu bolesti više studija je pokazalo korist u prilog stopi preživljavanja kod pacijentkinja koje su lečene postoperativno kombinovanom radioterapijom i hemioterapijom u odnosu na pojedinačnu zračnu ili hemioterapiju (243-247). Hemioterapija se primenjuje kod uznapredovalih stadijuma KE (FIGO III i IV) i nezavisno od stadijuma bolesti kada su dijagnostikovani određeni histološki tipovi tumora kao što su serozni i clear cell karcinom, kod kojih postoji povećan rizik za diseminaciju bolesti (181, 248). Indikacija za hemioterapiju predstavljaju I i II stadijumi KE koji su loše diferentovani, imaju pozitivnu LVI, nemaju pozitivne hormonske receptore i prisutan je povišen serumski tumorski marker CA 125 (181).

Hormonska terapija se može indikovati kada su u pitanju nisko gradusni KE sa pozitivnim hormonskim receptorima (249). Odgovor na ovu vrstu terapije se javlja u oko 55% slučajeva uznapredovalog KE ili recidiva. Najčešće se u terapiji primenjuju gestageni, dok su drugi lekovi inhibitori aromataze i tamoksifen (63, 181). Kod mlađih žena u premenopauzi kod kojih se otkrije KE u najranijem stadijumu ili atipična hiperplazija u cilju očuvanja fertiliteta i odlaganja operacije, može se razmotriti primena gestagena (2, 249-251).

2 CILJEVI I HIPOTEZE

2.1 Ciljevi istraživanja

1. Odrediti opsege vrednosti ADC malignih i benignih promena endometrijuma.
2. Utvrditi u kom opsegu se kreću vrednosti ADC za određeni histološki gradus KE.
3. Utvrditi eventualnu povezanost nalaza magnetne rezonance sa patohistološkim dijagnozama.

2.2 Hipoteze istraživanja

1. Vrednosti ADC malignih promena su značajno niže od vrednosti ADC benignih promena.
2. Vrednosti ADC trećeg gradusa KE su značajno niže u odnosu na prvi gradus.
3. Postoji povezanost nalaza magnetne rezonance sa patohistološkim dijagnozama.

3 MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna studija u Centru za radiologiju i na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu na uzorku od 107 žena u periodu od septembra 2017. do juna 2022. godine. Studija je odobrena od strane Etičkog odbora Kliničkog centra Vojvodine i Komisije za etičnost kliničkih ispitivanja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu. Svim ženama koje su uključene u istraživanje dato je detaljno i precizno usmeno i pismeno objašnjenje o planiranom istraživanju u Informisanom pristanku za učešće u istraživanju. Žene koje su se odlučile da dobrovoljno učestvuju u istraživanju to su i potvrdile svojim potpisom. Osim potpisane Saglasnosti za učešće u istraživanju, svaka žena je dobrovoljno popunila Anketu o faktorima rizika uz pomoć glavnog istraživača, a dobijeni podaci su korišćeni isključivo u svrhe istraživanja.

3.1 Definicija uzorka i kriterijumi za uključivanje i isključivanje iz istraživanja

Istraživanje je sprovedeno na uzorku od 107 žena koje su se javile na ginekološki pregled usled neurednog vaginalog, odnosno uterusnog krvarenja ili na rutinski kontrolni pregled. Od navedenog ukupnog broja žena u statističku analizu je uključeno njih 80, dok je 27 žena na osnovu kriterijuma isključeno iz istraživanja. Nakon uzetih anamnestičkih podataka i ginekološkog pregleda, urađen je TVUZ pregled na kome je načinjena evaluacija endometrijuma materice i izmerena njegoa debljina. Žene kod kojih je izmerena debljine endometrijuma bila veća od određene granične vrednosti za životnu dob i u zavisnosti od hormonskog statusa, upućene su zatim na MRI pregled karlice. Na osnovu MRI nalaza ispitanice su podeljene u dve grupe. Prvu grupu su činile 32 žene koje su imale suspektno maligne lezije endometrijuma, a drugu grupu je činilo 48 žena sa suspektno benignim lezijama endometrijuma na MRI. Konačne dijagnoze su dobijene patohistološkom analizom i upoređene su sa MRI nalazima.

Kriterijumi za uključivanje u istraživanje bili su:

-žene u postmenopauzi sa krvarenjem i TVUZ izmerenom graničnom debljinom endometrijuma jednakom ili većom od 5 mm;

-asimptomatske žene u postmenopazi sa TVUZ izmerenom debljinom endometrijuma većom od 11 mm;

-žene u premenopauzi sa abnormalnim krvarenjem iz materice (obilno i/ili produženo menstrualno krvarenje, intermenstrualno krvarenje) i TVUZ izmerenom debljinom endometrijuma većom od 16 mm;

-odsustvo kontraindikacija za MRI pregled (strana metalna tela-pejsmejker ili defibrilator, veštački srčani zalisci, određene vrste metalnih klipseva, proteze veštačkih zglobova, insulinske pumpe i slično, izuzev onih napravljenih od odgovarajućih, MR kompatibilnih materijala, koji omogućavaju snimanje i za koje su potrebne pisane saglasnosti lekara da je moguće obaviti snimanje na MR aparatu, klaustrofobija, prekomerna gojaznost, trudnoća, alergija na paramagnetno kontrastno sredstvo, oštećenje bubrežne funkcije) i

-indikacija ginekologa da je u dijagnostičke/terapijske svrhe potrebno načiniti eksplorativnu kiretažu ili histeroskopiju.

Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja bili su:

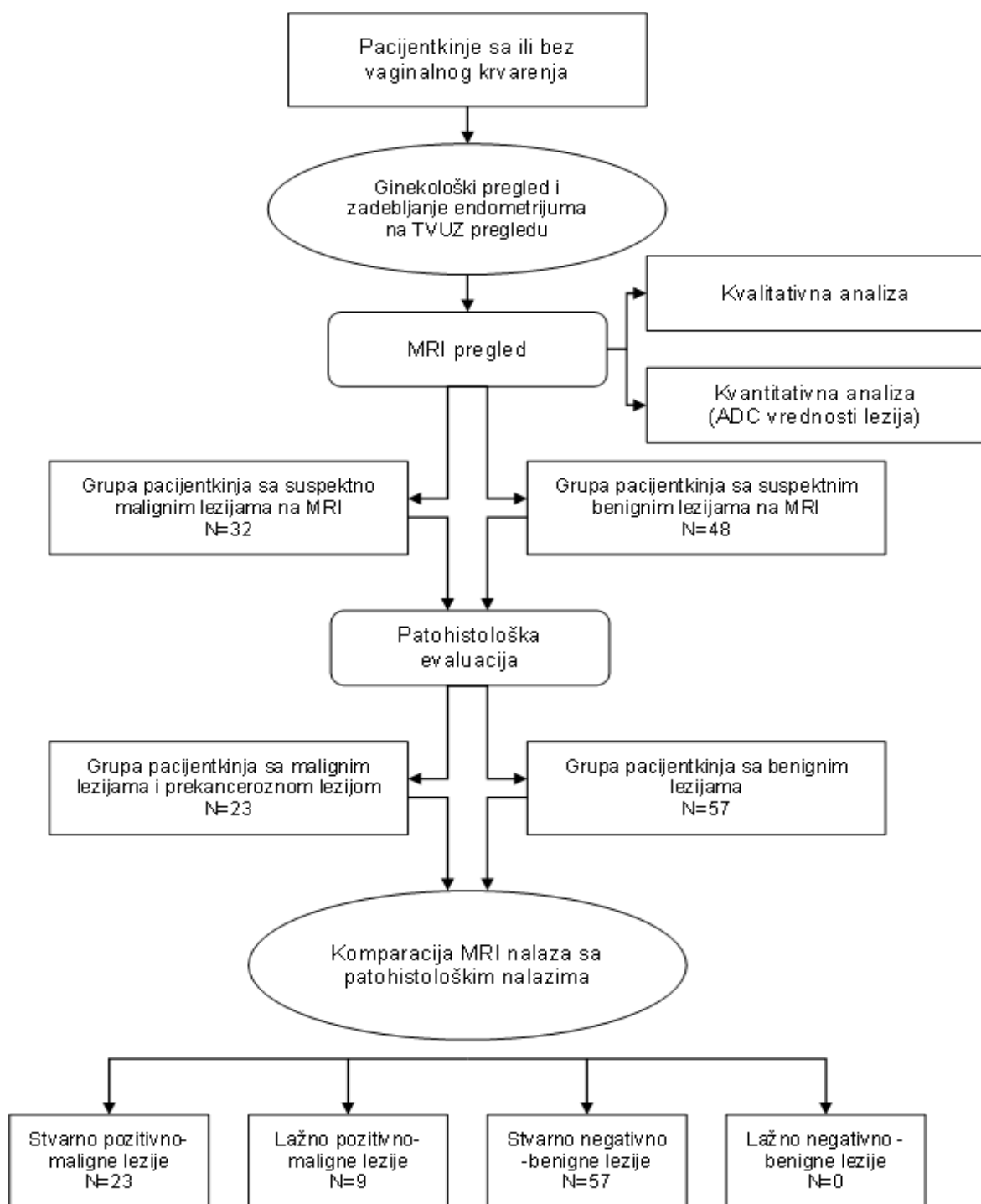
-pacijentkinje sa kontraindikacijama za MRI pregled;

-veliki submukozni miomi uterusa sa utiskivanjem u lumen/kavum uterusa što je limitiralo evaluaciju;

-nejasno prikazane promene endometrijuma na DWI sekvenci i ADC mapi tako da njihova evaluacija nije bila moguća i

-nedostatak patohistološkog nalaza ili nemogućnost postavljanja patohistološke dijagnoze na osnovu dobijenog uzorka tkiva.

Prikazali smo dijagram toka koji predstavlja metodološke korake od faze selekcije pacijenata do MRI pregleda i analize (merenja ADC vrednosti), patohistološke evaluacije i poređenja između MRI i patohistoloških podataka (slika 10).



Slika 10. Dijagram metodoloških koraka u istraživanju.

3.2 MRI pregled

MRI pregled karlice pacijentkinja je načinjen na MR uređaju jačine 1.5 Tesla, Signa HDxt, General Electric Medical Systems (slika 11).



Slika 11. MRI uređaj, 1.5 T, Signa HDxt, General Electric Healthcare, Boston, MA, USA.

Snimci su dobijeni korišćenjem osmokanalnog body kalema u položaju supinacije. Sledeće sekvence su korišćene u protoklu snimanja: T2-weighted fast relaxation fast spin-echo sekvenca (T2W FR FSE) u sagitalnoj, koronalnoj i aksijalnoj ravni, T1-weighted fast spin-echo (T1W FSE)

sekvenca u aksijalnoj ravni, T1-weighted fast spin-echo with fat suppression (T1W FSE FS) u aksijalnoj ravni, T2-weighted fast relaxation fast spin-echo sekvenca (T2W FR FSE) perpendikularno na kavum uterusa, DWI sekvenca u aksijalnoj ravni, Liver Acquisition with Volume Acquisition (LAVA) sekvenca u aksijalnoj ravni pre i nakon intravenske aplikacije kontrastnog sredstva. Parametri sekvenci su prikazani u tabeli 3. DWI sekvenca je snimljena tehnikom spin-echo planarnog imidžinga uz korišćenje b vrednosti 0 i 1200 s/mm² pri slobodnom disanju, a zatim su izračunate odgovarajuće ADC vrednosti, odnosno generisane su ADC mape.

Tabela 3. Parametri sekvenci u pregledu MRI karlice

| Sekvenca | T2W FRFSE | T2W FRFSE | T2W FRFSE | T1W FSE | T1W FSE fs | T2W FR FSE | DWI | LAVA pre i nakon aplikacije kontrastnog sredstva |
|--|-----------|-----------|-----------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------|--|
| Orijentacija preseka | sagitalna | aksijalna | koronalna | aksijalna | aksijalna | perpendikularno na uterus | aksijalna | aksijalna |
| TR/TE (ms) | 2680/102 | 2180/102 | 7040/102 | 460/min full (13.6-36.3) | 440/min full (12.9-34.3) | 5420/102 | 10760/ 78 | 3.1/1.2-11.0 |
| FOV (cm) (polje snimanja) | 33x33 | 30x30 | 34x34 | 30x30 | 30x30 | 24x24 | 30x30 | 40x40 |
| Phase fov | - | - | - | - | - | - | 1.00 | 1.00 |
| Matriks (veličina matrice) | 384x256 | 320x224 | 416x224 | 352x224 | 320x224 | 256x224 | 82x128 | 160x160 |
| Broj slajseva | 30 | 39 | 34 | 39 | 39 | 25 | 39 | 140-248 |
| Debljina slajsa/razmak (mm) | 5/1 | 5/1 | 4/1 | 5/1 | 5/1 | 4/1 | 5/1 | 2/- |
| Flip ugao (°) (ugao pomeranja) | - | - | - | - | - | - | - | 12 |
| Bandwidth (Hz) (raspon frekvencija radiofrekventnog impulsa) | 41.67 | 25.00 | 31.25 | 31.25 | 31.25 | 25.00 | - | 62.50 |
| NEX (Broj ekscitacija) | 2.00 | 3.00 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 6.00 | - | - |
| b vrednost (s/mm ²) | - | - | - | - | - | - | 0; 1200 | - |
| Vreme skeniranja (min:sec) | 3:24 | 4:48 | 3:53 | 3:49 | 6:23 | 6:03 | 4:40 | 0:33 |

*TR – eng. Time to Repeat (vreme ponavljanja), TE - eng. Time to Echo (vreme do eha)

U toku pripreme za pregled žene nisu unosile hranu između 3 do 6 sati, izuzev onih koje boluju od dijabetesa. Neposredno pre pregleda pacijentkinjama je intravenski aplikovan lek Buscopan (ampula 20 mg) kako bi se smanjili artefakti koji mogu nastati usled peristaltičkih pokreta creva, osim u slučajevima kada je to kontraindikovano (podatak o alergijskoj reakciji). Takođe, preporuke su bile da mokraćna bešika bude ispražnjena 30 minuta ili neposredno pre samog pregleda, jer puna mokraćna bešika može stvarati smetnje i artefakte na snimku.

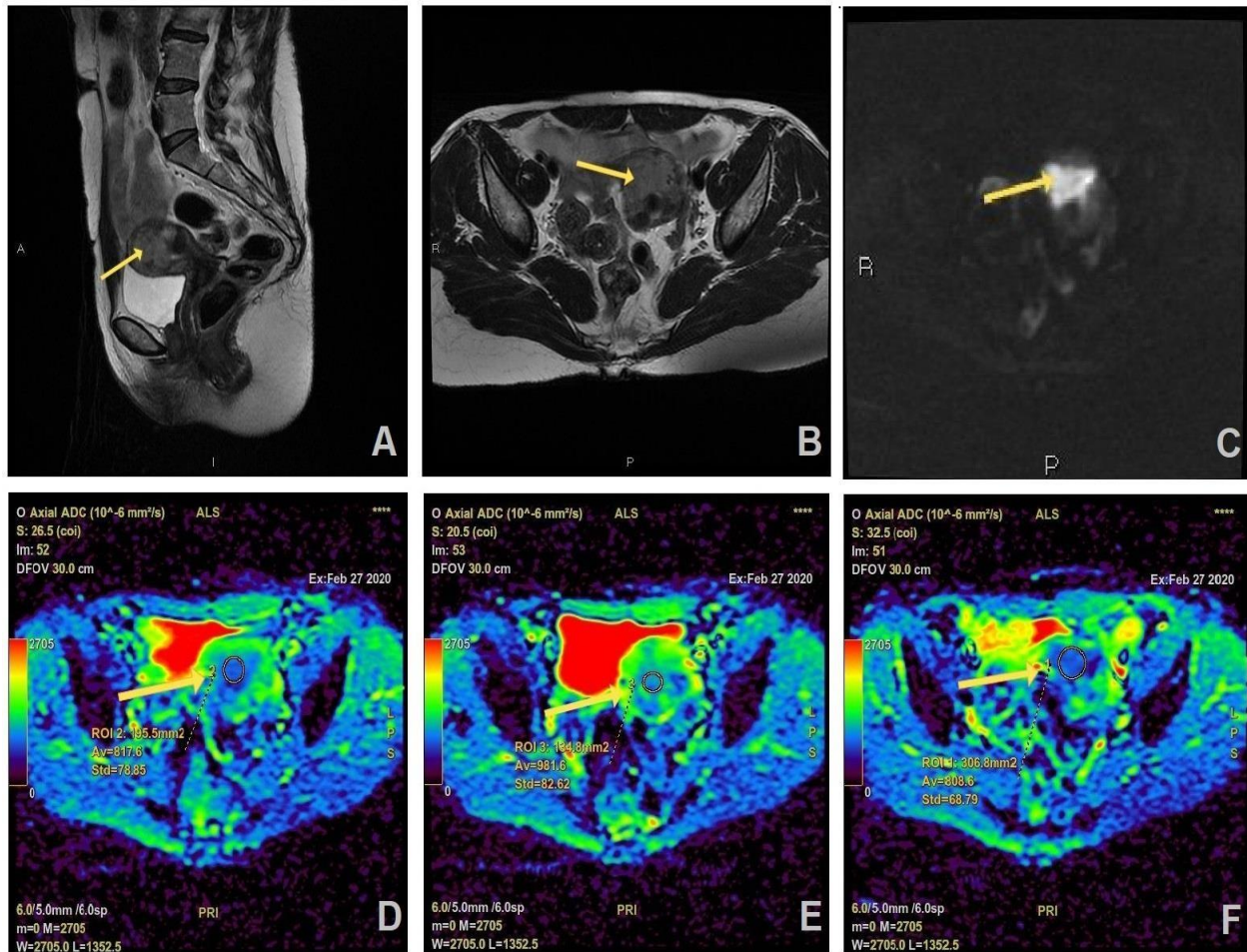
3.3 Radiološka analiza MRI pregleda karlice

Analiza slika i potrebna merenja su načinjeni na radnoj stanici Advantage, verzija softvera 4.7 (GE Medical Systems/Healthcare, Waukesha, Wi, SAD). Prvo je načinjena evaluacija konvencionalnih i postkontrastnih sekvenci, koje su zatim korelirane sa DWI sekvencom i odgovarajućom ADC mapom što je obuhvatilo kvalitativnu i kvantitativnu analizu. ADC mapa ne pruža dobar prikaz anatomskih detalja tako da je potrebno načiniti analizu zajedno sa drugim MRI slikama, koje osim DWI sekvence uključuju anatomske slike visoke rezolucije i postkontrastne slike. Na T2W sekvenci su posmatrane morfološke karakteristike uterusa, odnosno njegov izgled, veličina, oblik, kao i zonalna anatomija. Posebno su posmatrani korpus i cerviks uterusa. Zatim je načinjena evaluacija izgleda kavuma uterusa i prisustva eventualnog sadržaja u njemu. Poseban akcenat je bio na evaluaciji endometrijuma i njegovih lezija kao predmeta ovog istraživanja. Merena je debljina endometrijuma uz pažljivo posmatranje njegovih signalno-morfoloških karakteristika. Na T1W sekvenci je posmatran izgled materice, odnosno spoljašnje konture, izgled endometrijuma, prisustvo eventualnog hemoragičnog sadržaja i limfni čvorovi. Na T2W sekvencama, DWI i postkontrastnim slikama smo procenjivali tumorsku invaziju miometrijuma.

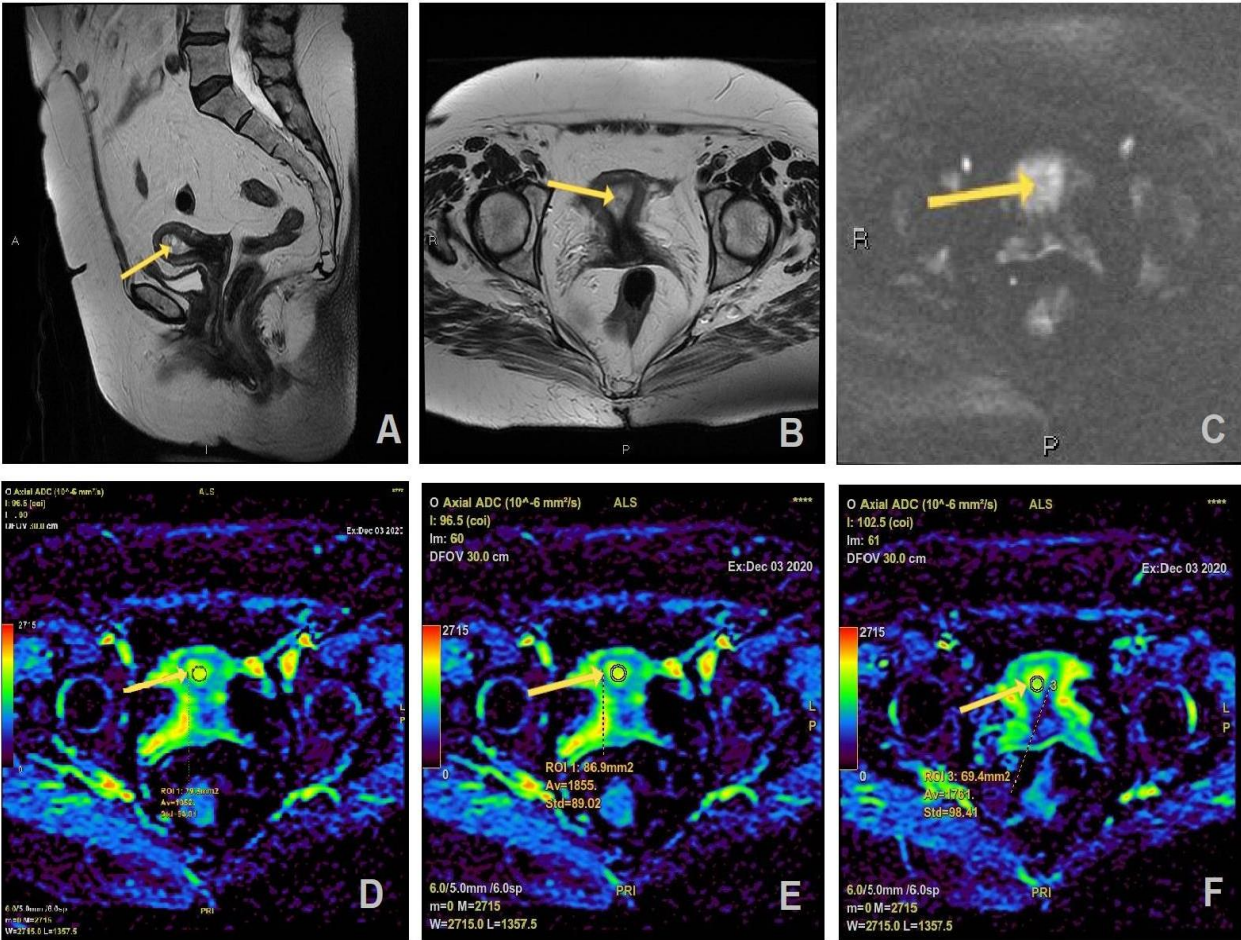
Prilikom MRI analize, posebno je obraćena pažnja na slike dobijene na DWI sekvenci. Lezije i zone koje su bile suspektne na malignitet su pokazivale hiperintenzitet na DWI slikama sa b vrednošću od $1200 \text{ mm}^2/\text{s}$ u korelaciji sa niskim intenzitetom signala na ADC mapi što je ukazivalo na znake restrikcije difuzije. U slučajevima kada je bio prisutan hiperintenzitet lezija na DWI sekvenci i povišen intenzitet signala na ADC mapi, lezije su bile suspektno benigne prirode.

ADC vrednosti su izmerene manuelno postavljanjem cirkularne ROI u reprezentativnu regiju, odnosno solidni deo lezije endometrijuma na osnovu T2W sekvence i ADC mape. Vođeno je računa da ROI po veličini bude što veći što je zavisilo od veličine endometrijalne lezije i da se prilikom merenja ne obuhvati normalan miometrijum i junkciona zona, cistična ili nekrotična područja, hemoragični sadržaj i eventualni artefakti. ROI je postavljan na T2W slikama i potom je automatski kopiran na ADC mapi gde je očitana kvantitativna vrednost. Tri pojedinačna ROI su postavljena na različitim delovima svake lezije na osnovu čega je izračunata prosečna ADC vrednost za leziju kod svake žene. Merna jedinica za ADC je mm^2/s . Prilikom merenja na ADC mapi dobijene brojjane vrednosti su izražene kao broj $\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, koje su preračunate kao broj $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ radi lakšeg poređenja sa rezultatima drugih istraživanja.

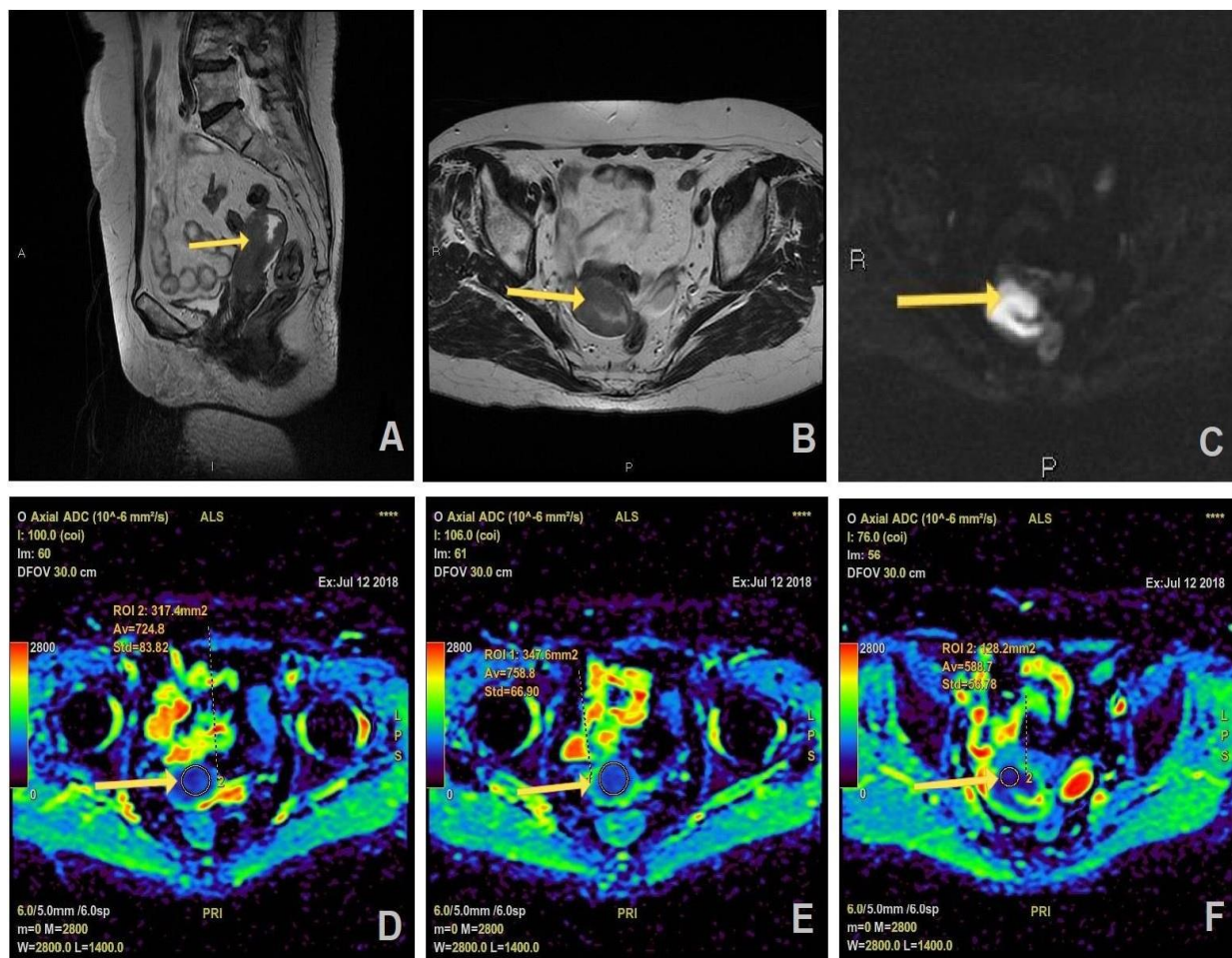
3.4 Merenja ADC vrednosti endometrijalnih lezija kroz primere



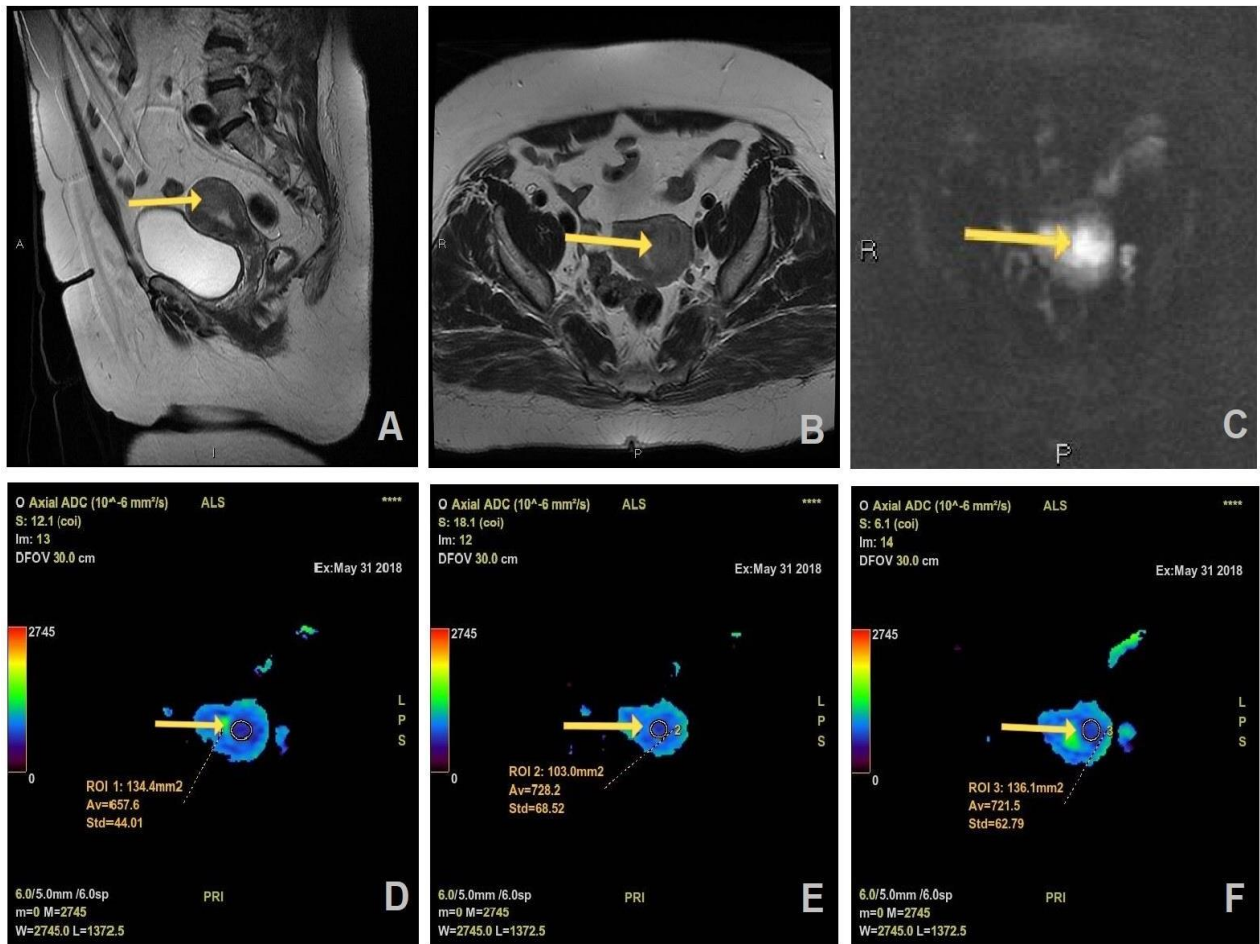
Slika 12. Pacijentkinja starosne dobi 55 godina sa postmenopauzalnim vaginalnim krvarenjem, zadebljanim endometrijumom na TVUZ pregledu (27 mm), visoko suspektnim KE na MRI pregledu i patohistološki verifikovanim endometrioidnim adenokarcinomom endometrijuma, HG2 (FIGO stadijum II): sagitalni (A) i aksijalni (B) tomogrami na T2W FR FSE sekvenci prikazuju endometrijalnu promenu u kavumu uterusa koja infiltriše miometrijum (>50%) i koja je hiperintenzna na aksijalnim tomogramima na DWI sekvenci (C) i pokazuje korelat na kolornoj ADC mapi sa ADC vrednostima $0,817 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (D), $0,981 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (E) i $0,808 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (F).



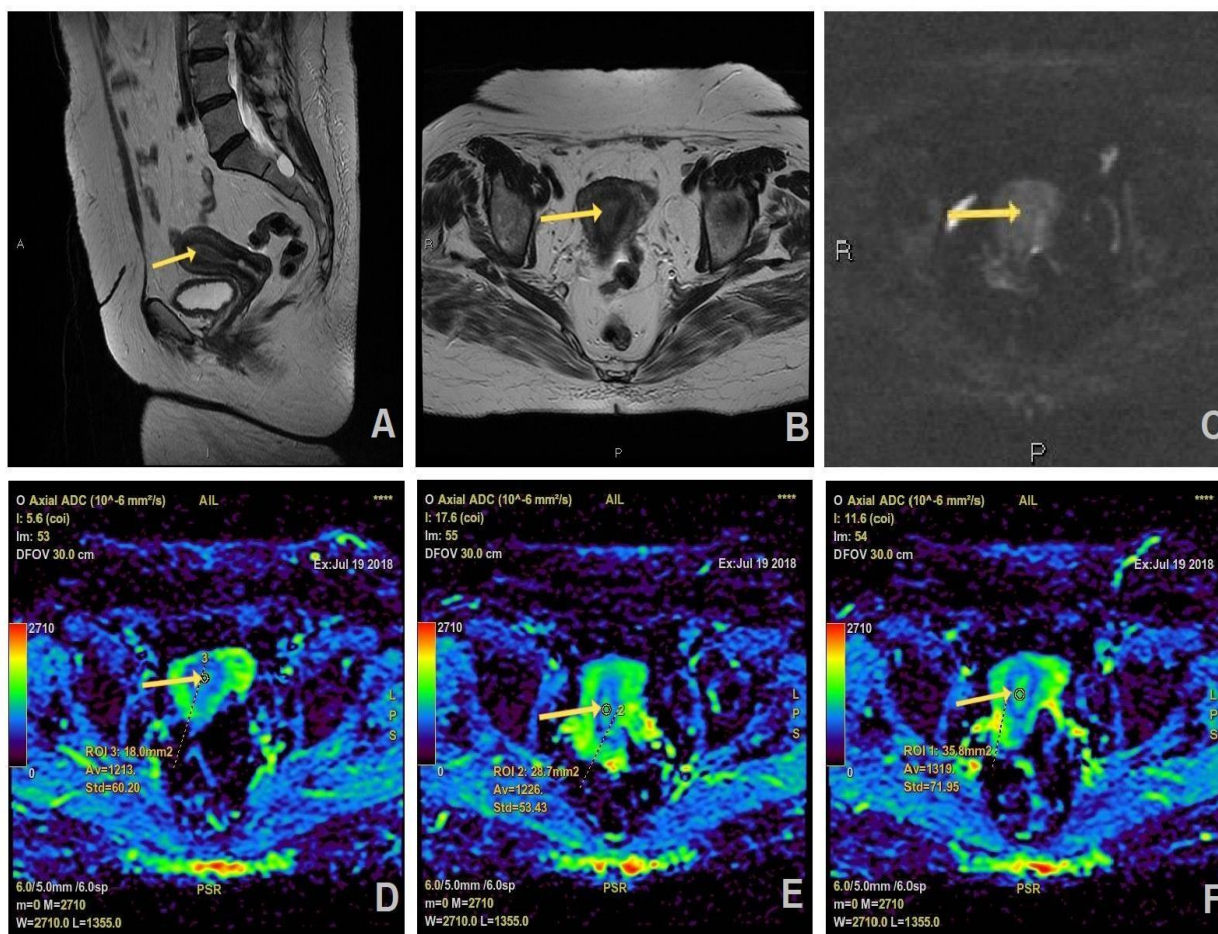
Slika 13. Pacijentkinja starosne dobi 66 godina sa postmenopauzalnim vaginalnim krvarenjem, zadebljanim endometrijom na TVUZ pregledu (13 mm), suspektom benignom lezijom endometrija na MRI pregledu i patohistološki dijagnostikovanom simpleksnom hiperplazijom endometrija bez atipije: sagitalni (A) i aksijalni (B) tomogrami na T2W FR FSE sekvenci prikazuju zadebljan endometrijum u kavumu uterusa koji je blago hiperintenzan na aksijalnim tomogramima na DWI sekvenci (C) i ne pokazuje korelat na kolornoj ADC mapi sa ADC vrednostima $1,852 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (D), $1,855 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (E) i $1,761 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (F).



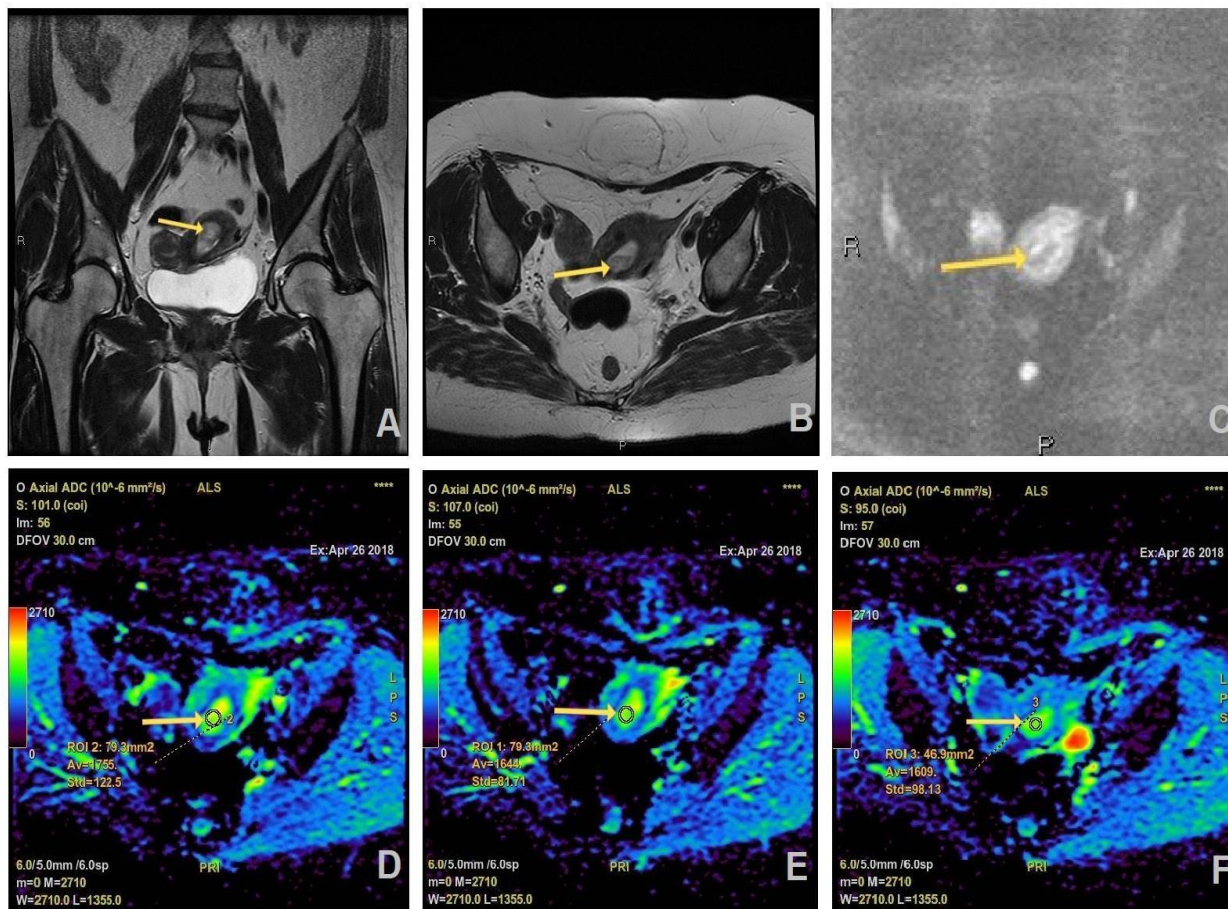
Slika 14. Pacijentkinja starosne dobi 68 godina sa postmenopauzalnim vaginalnim krvarenjem, zadebljanim endometrijom na TVUZ pregledu (13,7 mm), visoko suspektim KE na MRI pregledu i patohistološki verifikovanim endometrioidnim adenokarcinomom endometrijuma, HG2 (FIGO stadijum IIIB): sagitalni (A) i aksijalni (B) tomogrami na T2W FR FSE sekvenci prikazuju nepravilno zadebljan endometrijum u sklopu endometrijalne proliferacije koja infiltriše miometrijum (>50%) sa propagacijom na cerviks i koja je hiperintenzna na aksijalnim tomogramima na DWI sekvenci (C) i pokazuje korelat na kolornoj ADC mapi sa ADC vrednostima $0,724 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (D), $0,758 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (E) i $0,588 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (F).



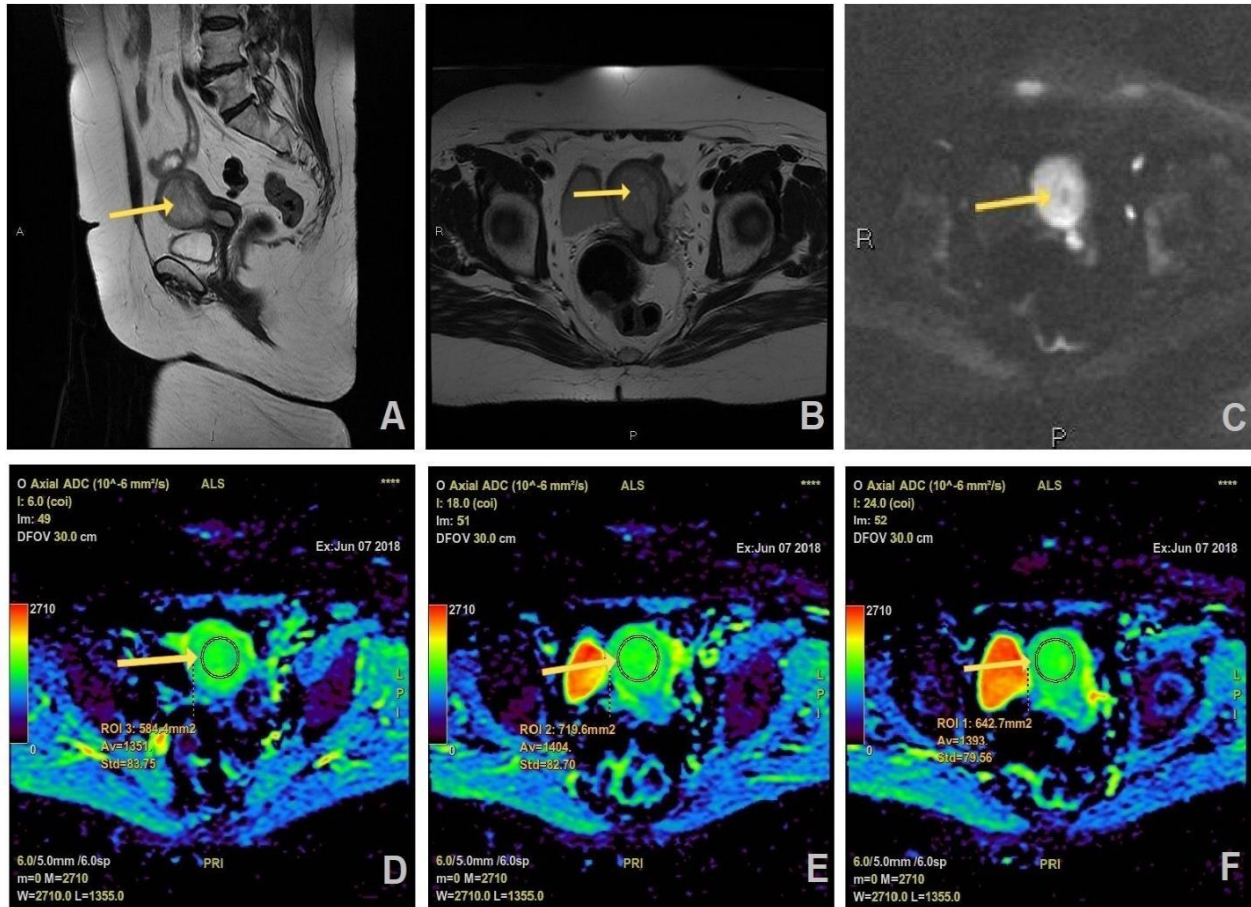
Slika 15. Pacijentkinja starosne dobi 67 godina sa postmenopauzalnim vaginalnim krvarenjem, zadebljanim endometrijumom na TVUZ pregledu (15 mm), visoko suspektim KE na MRI pregledu i patohistološki verifikovanim endometrioidnim adenokarcinomom endometrija, HG2 (FIGO stadijum IB): sagitalni (A) i aksijalni (B) tomogrami na T2W FR FSE sekvenci prikazuju endometrijalnu promenu u kavumu uterusa koja infiltriše miometrijum (>50%) i koja je hiperintenzna na aksijalnim tomogramima na DWI sekvenci (C) i pokazuje korelat na kolornoj ADC mapi sa ADC vrednostima $0,657 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (D), $0,728 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (E) i $0,721 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (F).



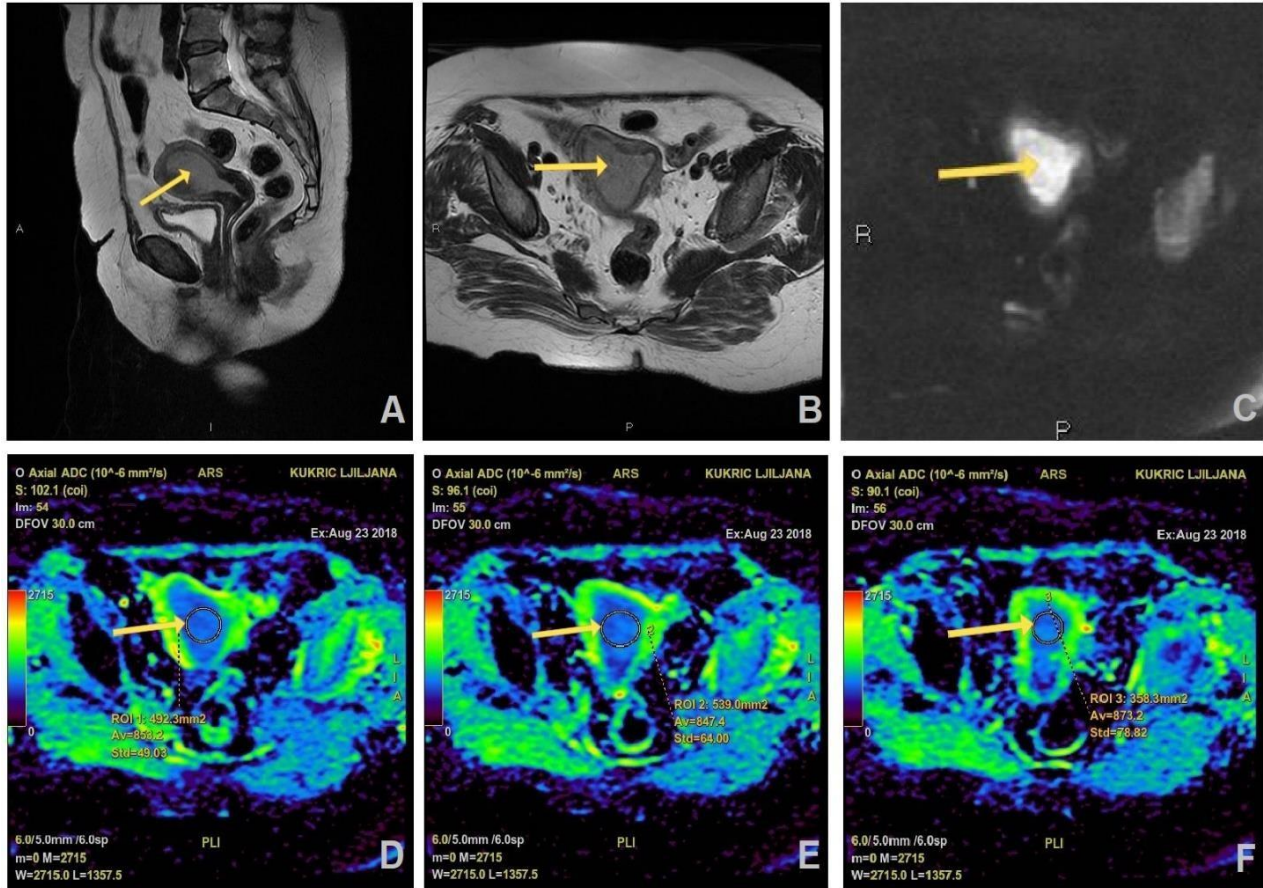
Slika 16. Pacijentkinja starosne dobi 53 godine bez simptoma postmenopauzalnog vaginalnog krvarenja i drugih tegoba, sa zadebljanim endometrijumom na TVUZ pregledu (13 mm), suspektom benignom lezijom endometrijuma (polip) na MRI pregledu i patohistološki dijagnostikovanim adenomiomom: sagitalni (A) i aksijalni (B) tomogrami na T2W FR FSE sekvenci prikazuju zadebljan endometrijum u kavumu uterusa koji je hipointenzan na aksijalnim tomogramima na DWI sekvenci (C) i nema korelat na kolornoj ADC mapi sa ADC vrednostima $1,213 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (D), $1,226 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (E) i $1,319 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (F).



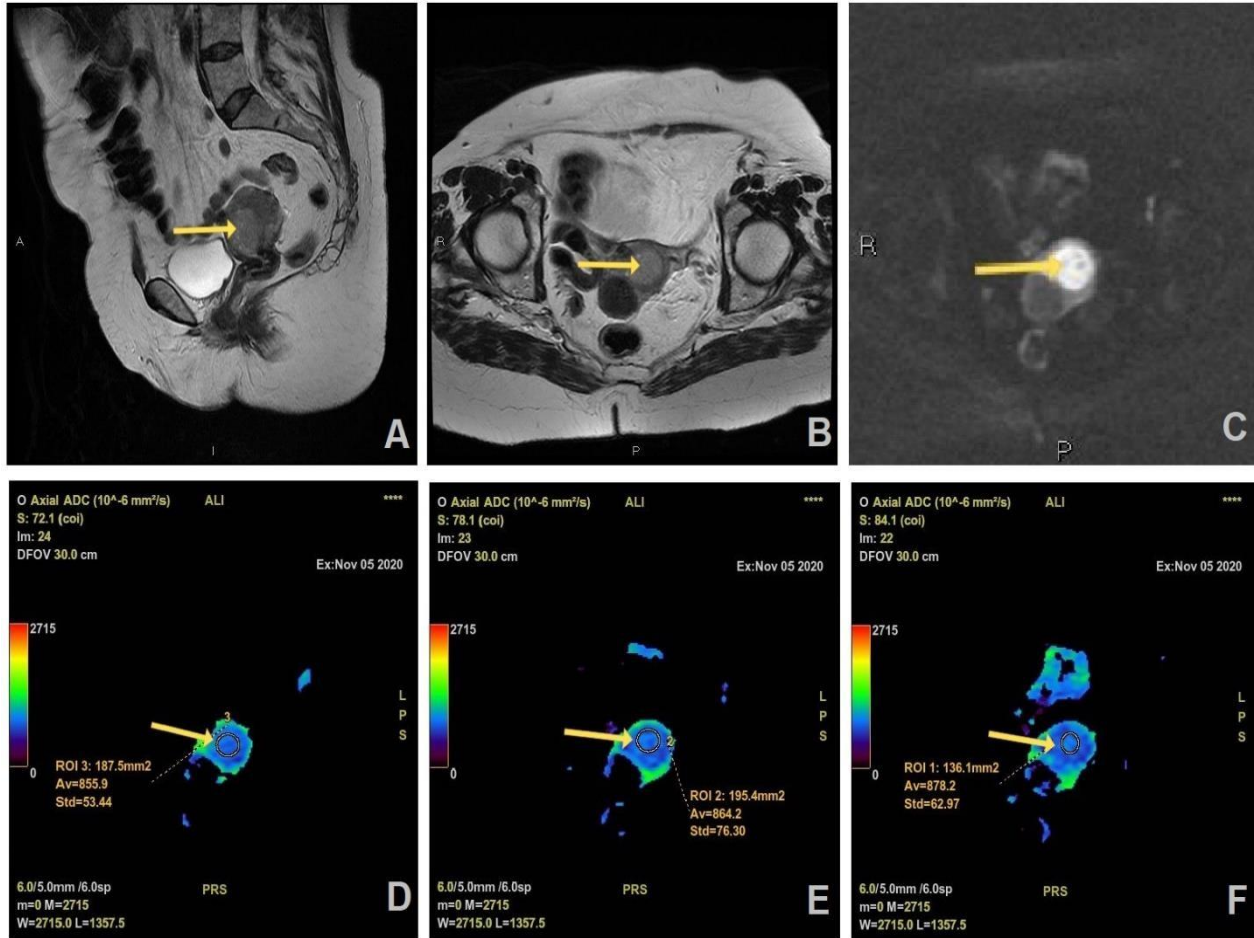
Slika 17. Pacijentkinja starosne dobi 53 godine bez simptoma postmenopauzalnog vaginalnog krvarenja i drugih tegoba, sa zadebljanim endometrijumom na TVUZ pregledu (15 mm), suspektnom hiperplazijom endometrijuma sa potencijalnim polipom na MRI pregledu i patohistološki dijagnostikovanim polipom endometrijuma: koronalni (A) i aksijalni (B) tomogrami na T2W FR FSE sekvenci prikazuju uterus bicornis i zadebljan endometrijum u kavumu uterusa sa leve strane koji je nehomogeno blago hiperintenzan na aksijalnim tomogramima na DWI sekvenci (C) i ne pokazuje korelat na kolornoj ADC mapi sa ADC vrednostima $1,755 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (D), $1,644 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (E) i $1,609 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (F).



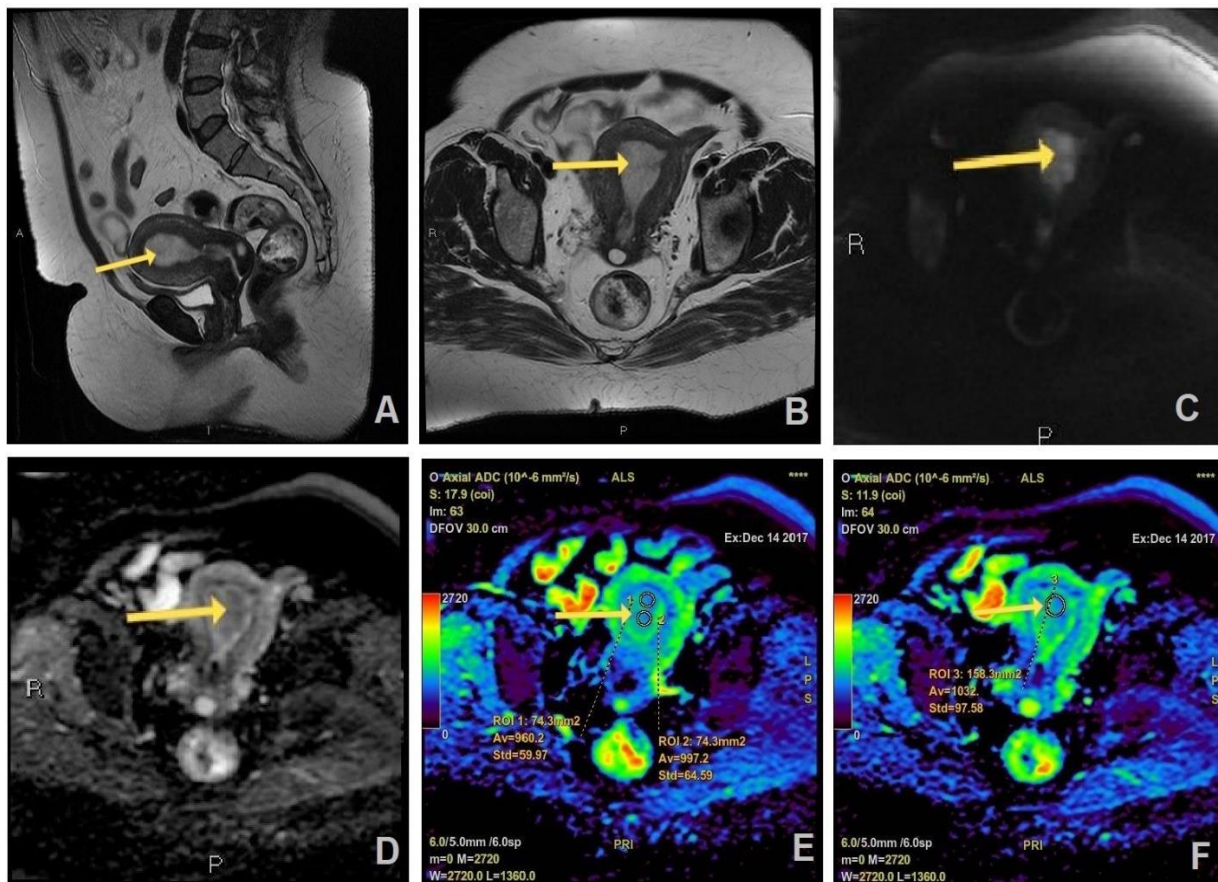
Slika 18. Pacijentkinja starosne dobi 63 godine bez simptoma postmenopauzalnog vaginalnog krvarenja i drugih tegoba, sa zadebljanim endometrijumom na TVUZ pregledu (29 mm), suspektom hiperplazijom endometrijuma benignih karakteristika na MRI pregledu i patohistološki dijagnostikovanom simpleksnom hiperplazijom endometrijuma bez atipije: sagitalni (A) i aksijalni (B) tomogrami na T2W FR FSE sekvenci prikazuju zadebljan endometrijum koji ekspandira kavum uterusa i koji je blago hiperintenzan na aksijalnim tomogramima na DWI sekvenci (C) i ne pokazuje korelat na koloroj ADC mapi sa ADC vrednostima $1,351 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (D), $1,404 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (E) i $1,393 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (F).



Slika 19. Pacijentkinja starosne dobi 65 godina sa postmenopauzalnim vaginalnim krvarenjem i pelvičnim bolom, zadebljanim endometrijom na TVUZ pregledu (25,3 mm), visoko suspektnim KE na MRI pregledu i patohistološki verifikovanim endometrioidnim adenokarcinomom endometrija, HG2: sagitalni (A) i aksijalni (B) tomogrami na T2W FR FSE sekvenci prikazuju zadebljan endometrijum, difuzno sniženog, nehomogenog intenziteta signala na T2W sekvenci koji ispunjava kavum uterusa i infiltriše miometrijum (>50%) i koji je hiperintenzan na aksijalnim tomogramima na DWI sekvenci (C) i pokazuje korelat na kolornoj ADC mapi sa ADC vrednostima $0,853 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (D), $0,847 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (E) i $0,873 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (F).



Slika 20. Pacijentkinja starosne dobi 62 godine sa postmenopauzalnim vaginalnim krvarenjem, zadebljanim endometrijumom na TVUZ pregledu (25 mm), visoko suspektnim KE na MRI pregledu i patohistološki verifikovanom kompleksnom hiperplazijom endometrijuma sa atipijom nakon frakcionirane eksplorativne kiretaže, dok je na postoperativnom patohistološkom nalazu dijagnostikovao endometrioidni adenokarcinom endometrijuma, HG2 (FIGO stadijum II). Sagitalni (A) i aksijalni (B) tomogrami na T2W FR FSE sekvenci prikazuju dilatiran kavum uterusa ispunjen zadebljanim endometrijumom, koji je izmenjenog intenziteta signala, predominantno hipointenznog na T2W sekvenci uz suspektnu početnu infiltraciju miometrijum (<50%) i koji je hiperintenzan na aksijalnim tomogramima na DWI sekvenci (C) i pokazuje korelat na kolornoj ADC mapi sa ADC vrednostima $0,855 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (D), $0,864 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (E) i $0,878 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (F).



Slika 21. Pacijentkinja starosne dobi 54 godine sa obilnim postmenopauzalnim vaginalnim krvarenjem, zadebljanim endometrijom na TVUZ pregledu (21,5 mm), suspektnim KE na MRI pregledu i patohistološki verifikovanim visokogradusnim nediferentovanim endometrijalnim sarkomom. Sagitalni (A) i aksijalni (B) tomogrami na T2W FR FSE sekvenci prikazuju zadebljan endometrijum, difuzno sniženog, nehomogenog intenziteta signala na T2W sekvenci koji ispunjava kavum uterusa i koji je hiperintenzan na aksijalnim tomogramima na DWI sekvenci (C) i pokazuje korelat na kolornoj ADC mapi (D) sa ADC vrednostima $0,960 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $0,997 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (E) i $1,032 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (F).

3.5 Patohistološka evaluacija

Konačna dijagnoza je postavljena na osnovu patohistološke evaluacije kao zlatnog standarda u dijagnostici. Nakon MRI pregleda ispitanicama je urađena frakcionirana eksplorativna kiretaža ili histeroskopija pomoću kojih je dobijen uzorak tkiva za patohistološku analizu. Pojedine pacijentkinje su u daljem toku na osnovu indikacija podvrgnute operativnom tretmanu. Patohistološku evaluaciju su načinila dva iskusna patologa u oblasti ginekološke patologije u skladu sa SZO klasifikacijom tumora ženskih genitalnih organa uz određivanje FIGO stadijuma KE. Nakon toga su patohistološke dijagnoze upoređene sa MRI nalazima.

3.6 Statistička obrada podataka

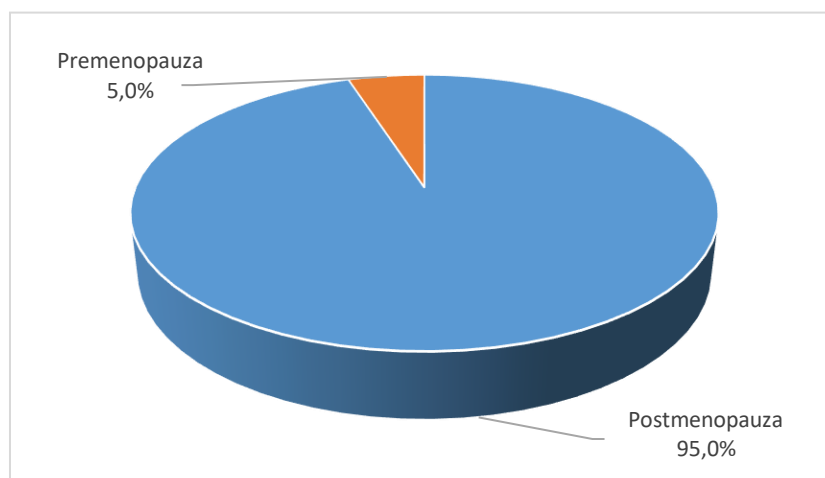
Za statističku obradu podataka korišćen je programski paket Statistical Package for Social Sciences - SPSS 21. Numerička obeležja su prikazana putem srednjih vrednosti (aritmetička sredina) i mera varijabiliteta (opseg vrednosti, standardna devijacija), a atributivna obeležja korištenjem frekvencija i procenata. Normalnost raspodele je određivana Kolmogorov-Smirnov testom. Komparacija vrednosti numeričkih obeležja između dve grupe vršena je primenom Studentovog t-testa, odnosno neparametrijskog Mann-Whitney testa, dok je za poređenje vrednosti između tri ili više grupa podataka primenjen neparametrijski Kruskal-Wallis test. Testiranje razlike frekvencija atributivnih obeležja vršeno je primenom χ^2 testa. Ispitivanje povezanosti dva obeležja vršeno je primenom Pearsonovog koeficijenta korelacije. U cilju ispitivanja povezanosti dva ili više obeležja, odnosno generisanja adekvatnih statističkih modela, korišćena je univarijantna i multivarijantna regresiona analiza. Za utvrđivanje granične vrednosti testa koji daje najbolji odnos specifičnosti i senzitivnosti korišćena je ROC analiza. Statistički značajnim se smatraju vrednosti nivoa značajnosti $p < 0.05$. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

4 REZULTATI

Istraživanje je sprovedeno na uzorku od 107 pacijentkinja, od kojih je 27 isključeno iz istraživanja na osnovu kriterijuma za isključivanje, tako da je ukupan broj pacijentkinja bio 80.

Prosečna starost pacijentkinja u našem istraživanju bila je $63,52 \pm 8,27$ godina. Najmlađa pacijentkinja je imala 44 godine, dok je nastarija bila sa 82 godine.

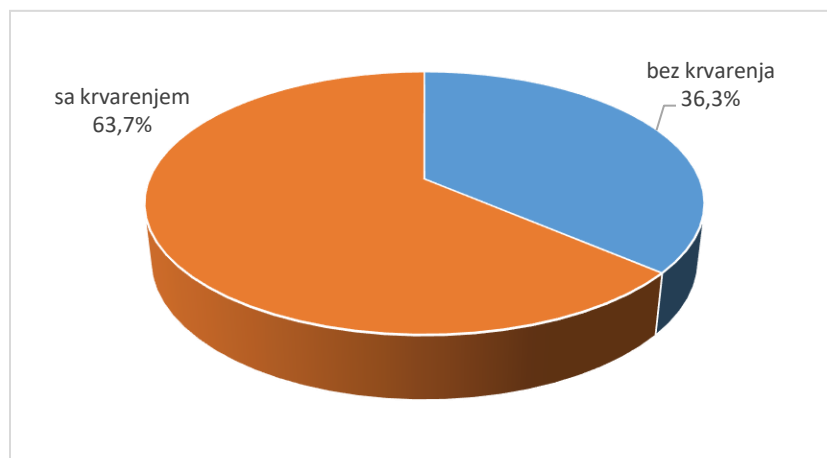
Znatno veći broj pacijentkinja je bilo u postmenopauzi, njih 76, dok su četiri pacijentkinje bile u premenopauzi što je i predstavljeno procentualno na grafikonu 1. Prosečna starost pacijentkinja u postmenopauzi bila je $64,36 \pm 7,51$ godina (opseg 48-82 godine). Prosek godina života kada je nastupila menopauza kod pacijentkinja u ispitivanom uzorku bila je $50,45 \pm 4,71$ godina. Menopauza je najranije zabeležena u dobi od 36 godina, a najkasnije u 59 godini života. Prosečna starost pacijentkinja u premenopauzi bila je $47,50 \pm 3,10$ godina (opseg 44-51 godine).



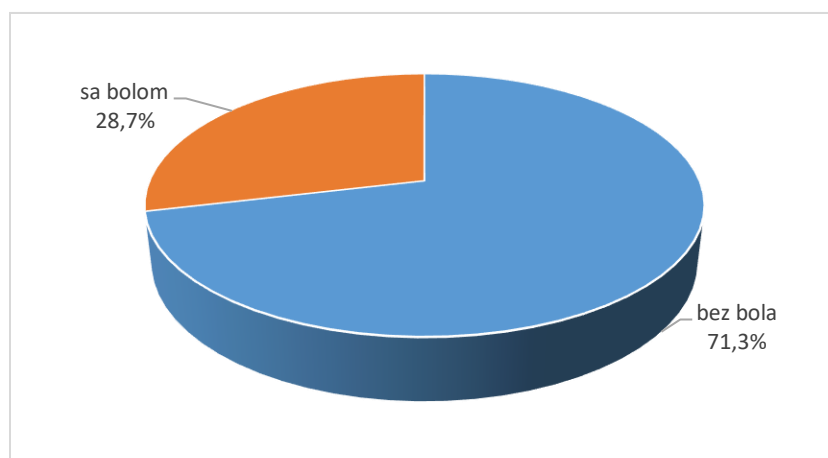
Grafikon 1. Zastupljenost pacijentkinja u postmenopauzi i premenopauzi.

Prema anamnestički dobijenim podacima najčešći simptomi zbog kojih su se pacijentkinje javile na ginekološki pregled bili su pojava krvarenja iz materice i pelvični bol. Međutim, postojali su i asimptomatski slučajevi, odnosno pacijentkinje koje su se javile na rutinski kontrolni gineko-

loški pregled. Krvarenje kao simptom je registrovan kod 51 pacijentkinje (63,7%), dok je 29 (36,3%) bilo bez krvarenja što je predstavljeno i na grafikonu 2. Simptom pelvičnog bola bio je prisutan kod 23 (28,7%) pacijentkinje, dok je 57 (71,3%) bilo bez bolnosti (grafikon 3.).

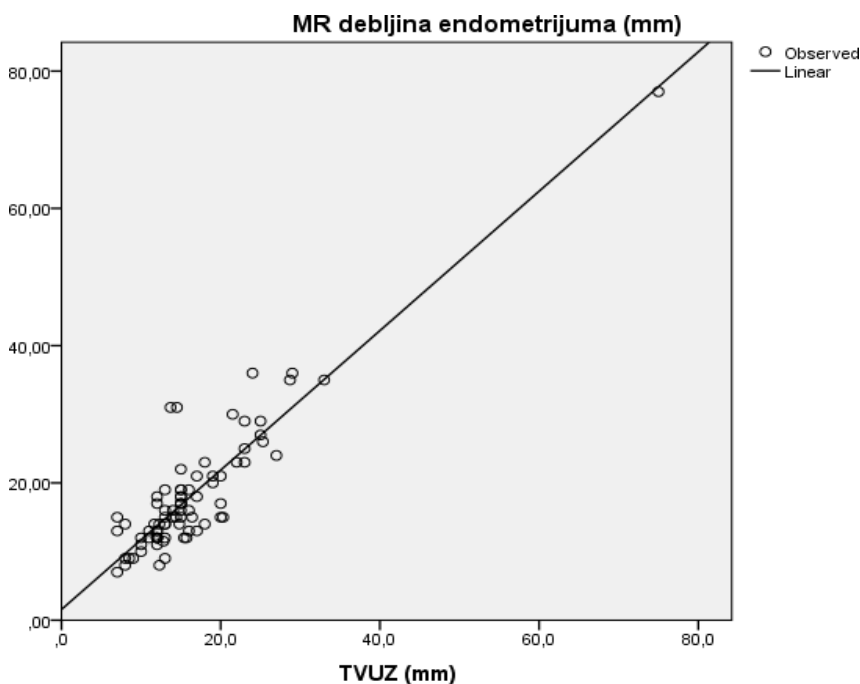


Grafikon 2. Zastupljenost simptoma krvarenja iz materice kod pacijentkinja.



Grafikon 3. Zastupljenost simptoma pelvičnog bola kod pacijentkinja.

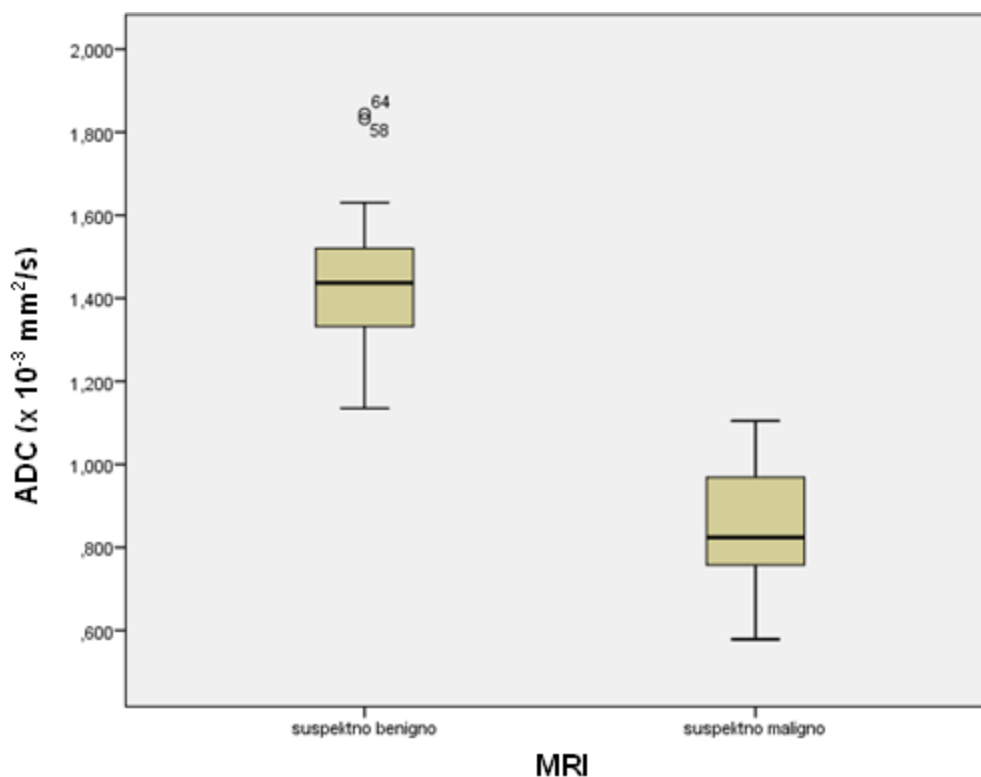
Na TVUZ pregledu kod svih pacientkinja izmerena je debljina endometrijuma čija je prosečna vrednost bila $16,29 \pm 8,58$ mm (opseg 7-75 mm). Na MRI pregledu je prosečna merena debljina endometrijuma iznosila $18,10 \pm 9,62$ mm (opseg 7-77 mm). Između debljine endometrijuma izmerene na TVUZ pregledu u odnosu na MRI pregled dobijena je statistički jaka, značajna korelacija (Pearsonova korelacija, $r=0,907$; $p<0.001$) što je prikazano na grafikonu 4.



Grafikon 4. Korelacija debljine endometrijuma na TVUZ i MRI pregledu.

Na osnovu MRI nalaza pacientkinje smo podelili u grupu sa suspektno malignim i u grupu sa suspektno benignim lezijama endometrijuma. U 48 slučajeva endometrijalne lezije su bile suspektno benigne sa prosečnom ADC vrednošću od $1,432 \pm 0,14 \times 10^{-3}$ mm²/s (opseg $1,135 - 1,844 \times 10^{-3}$ mm²/s), dok su u 32 slučaja bile suspektno maligne sa prosečnom ADC vrednošću $0,846 \pm 0,13 \times 10^{-3}$ mm²/s (opseg $0,579 - 1,105 \times 10^{-3}$ mm²/s) (grafikon 5.). Uporedili smo ADC vrednosti jedne i druge grupe, a prethodno smo izvršili proveru normalnosti distribucije datih varijabli i pošto nije dobijena normalna raspodela korišćen je neparametrijski test. Pacientkinje sa

suspektno malignim lezijama endometrijuma na MRI pregledu imale su statistički značajno manje ADC vrednosti u odnosu na one sa suspektno benignim promenama endometrijuma (Mann-Whitney test, $U=0,000$; $p<0.001$). U grupi pacijentkinja sa suspektno benignim promenama su bila prisutna dva slučaja obeležena kružićima koja predstavljaju „outlier“ vrednosti. One su u konkretnom slučaju odstupale iznad trećeg kvartila za više od 1,5x interkvartilnog raspona u datoj grupi suspektno benignih promena. To su bili slučajevi obeleženi rednim brojem 58 i 64 sa ADC vrednostima od $1,844 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i $1,831 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.



Grafikon 5. „Box and whisker“ grafikon pokazuje distribuciju ADC vrednosti u grupi suspektno benignih i u grupi suspektno malignih endometrijalnih lezija na MRI pregledu.

Definitivna dijagnoza je postavljena na osnovu patohistoloških nalaza kao zlatnog standarda. Materijal za patohistološku analizu je dobijen na osnovu frakcionirane eksplorativne kiretaže, histeroskopije i/ili operacije. Frakcionirana eksplorativna kiretaža je načinjena kod 72

pacijentkinje, dok kod 6 nije uspela. Histeroskopija je načinjena kod dve žene. Operacija je urađena u 23 slučaja. U tabeli 4. prikazane su patohistološke dijagnoze i njihova zastupljenost, a u tabeli 5. su izdvojene prosečne ADC vrednosti i rasponi u kojima su se kretale ADC vrednosti u odnosu na patohistološke dijagnoze. U grupi malignih promena najzastupljeniji je bio endometrioidni adenokarcinom endometrija dijagnostikovao kod 19 pacijentkinja (23,8%), dok je kod dve pacijentkinja (2,5%) bio prisutan serozni karcinom endometrija. U jednom slučaju (1,3%) bio je dijagnostikovao nediferentovani endometrijalni sarkom, a kod takođe jedne pacijentkinje (1,3%) dijagnostikovana je kompleksna hiperplazija endometrija sa atipijom kao prekancerozna promena. U grupi benignih promena najučestaliji su bili polip endometrija patohistološki verifikovao kod 37 pacijentkinja (46,3%) i simpleks hiperplazija endometrija bez atipije dijagnostikovana kod 14 pacijentkinja (17,5%). Ostale dijagnoze su obuhvatile kombinovanu simpleks hiperplaziju bez atipije sa polipom endometrija u pet slučajeva (6,3%) i adenomiom u jednom slučaju (1,3%).

Tabela 4. Patohistološke dijagnoze i zastupljenost u ispitivanom uzorku.

| Patohistološke dijagnoze | N | % |
|--|----|-------|
| Adenocarcinoma endometrioides endometrii | 19 | 23,8% |
| Hyperplasia endometrii simplex non atypica | 14 | 17,5% |
| Undifferentiated endometrial sarcoma | 1 | 1,3% |
| Polypus endometrii | 37 | 46,3% |
| Adenomyoma | 1 | 1,3% |
| Hyperplasia endometrii simplex non atypica. Polypus endometrii | 5 | 6,3% |
| Hyperplasia complexa endometrii atypica | 1 | 1,3% |
| Adenocarcinoma serosum corporis uteri | 2 | 2,5% |
| Ukupno | 80 | 100% |

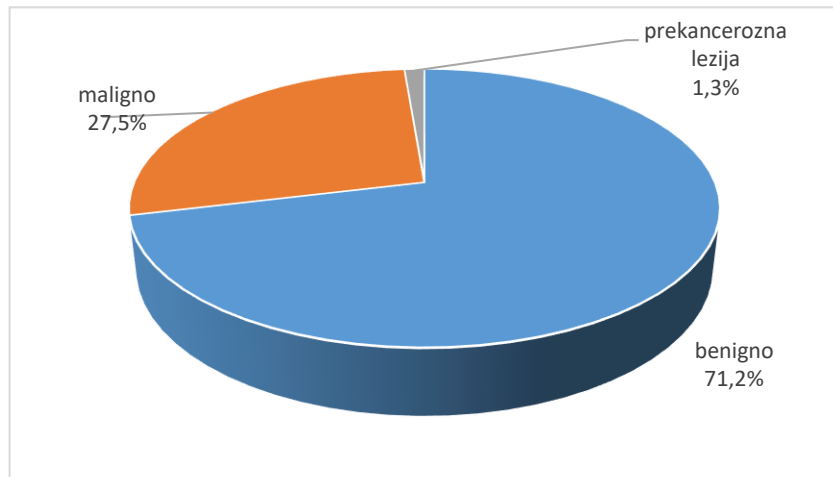
Prosečna ADC vrednost endometrioidnog adenokarcinoma endometrija je bila $0,798 \pm 0,10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, dok je prosečna ADC vrednost seroznog karcinoma bila $0,857 \pm 0,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Nediferentovani endometrijalni sarkom je imao prosečnu ADC vrednost od $0,972 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, a kompleksna hiperplazija sa atipijom vrednost od $1,040 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

U grupi benignih promena prosečne ADC vrednosti su bile za polip $1,331 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, za simpleks hiperplaziju endometrijuma bez atipije $1,420 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, za simpleks hiperplaziju bez atipije sa polipom $1,295 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i za adenomiom $1,287 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Tabela 5. Prosečne ADC vrednosti u odnosu na patohistološke dijagnoze.

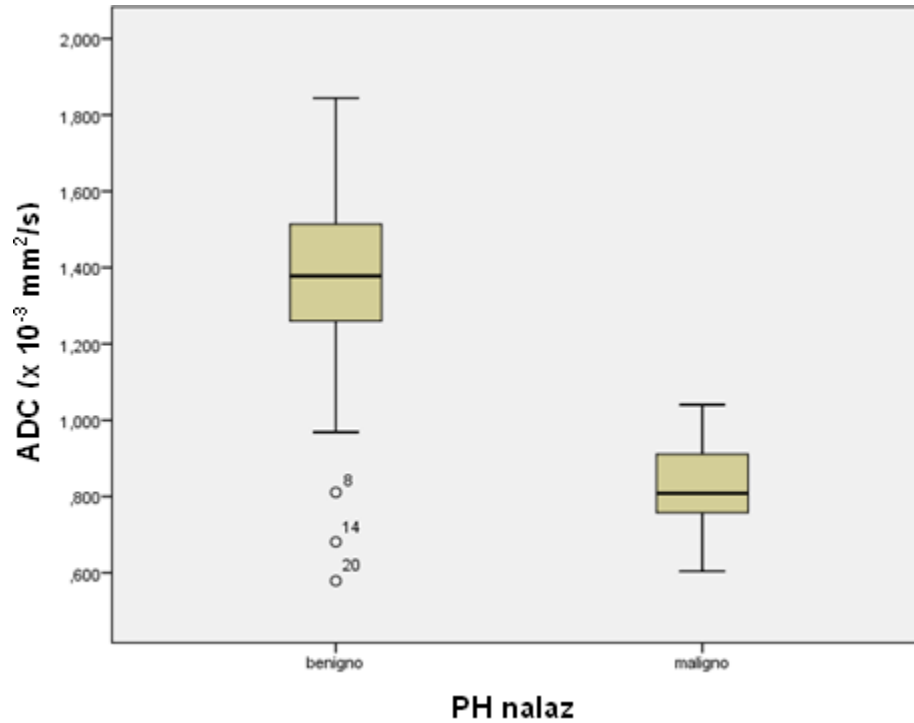
| Patohistološke dijagnoze | N | Prosečna ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) | SD | Minimum | Maksimum |
|---|----|--|------|---------|----------|
| Adenocarcinoma endometrioides endometrii | 19 | 0,798 | 0,10 | 0,604 | 0,968 |
| Hyperplasia endometrii simplex non atypica | 14 | 1,420 | 0,25 | 0,811 | 1,844 |
| Undifferentiated endometrial sarcoma | 1 | 0,972 | . | 0,973 | 0,973 |
| Polypus endometrii | 37 | 1,331 | 0,22 | 0,681 | 1,630 |
| Adenomyoma | 1 | 1,287 | . | 1,287 | 1,287 |
| Hyperplasia endometrii simplex non atypica. Polypus endometrii | 5 | 1,295 | 0,41 | 0,579 | 1,605 |
| Hyperplasia complexa endometrii atypica | 1 | 1,040 | . | 1,041 | 1,041 |
| Adenocarcinoma serosum corporis uteri | 2 | 0,857 | 0,03 | 0,830 | 0,885 |
| Ukupno | 80 | 1,197 | 0,32 | 0,579 | 1,844 |

Prema patohistološkim nalazima u grupi pacijentkinja koje su na MRI pregledu imale suspektne maligne promene u 22 od 32 slučaja potvrđen je malignitet i u jednom slučaju kompleksna atipična hiperplazija endometrijuma kao prekancerozna lezija. Među malignim lezijama dijagnostikovano je endometrijalni karcinom kod 21 pacijentkinje i jedan nediferentovani endometrijalni sarkom koji pripada mezenhimalnim tumorima uterusa. Kod ostalih 57 pacijentkinja patohistološki su dijagnostikovane benigne endometrijalne promene. Na grafikonu 6. prikazana je procentualna zastupljenost dijagnostikovanih malignih, prekancerozne i benignih promena.



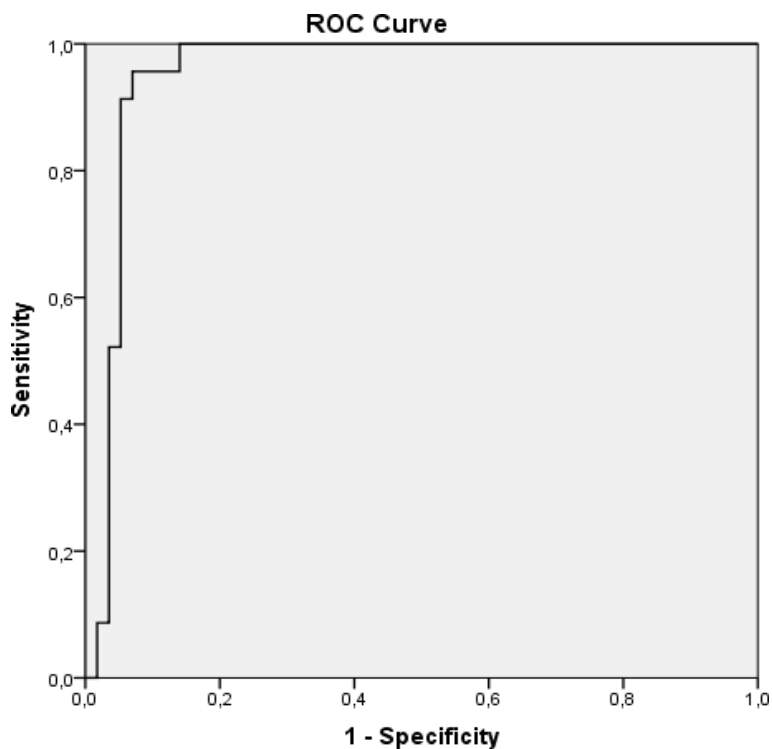
Grafikon 6. Procentualna zastupljenost malignih, prekancerozne i benignih lezija na osnovu patohistoloških nalaza.

Prekanceroznu leziju smo priključili grupi malignih lezija jer se smatra prekursorom lezijom karcinoma i tretira se operativnim putem kao i karcinom. Prosečna ADC vrednost potvrđenih malignih i prekancerozne lezije je bila $0,822 \pm 0,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (u opsegu $0,604 - 1,041 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), a prosečna ADC vrednost benignih lezija je bila $1,349 \pm 0,24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (u opsegu $0,579 - 1,844 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) što je prikazano i na grafikonu 7. Pacijentkinje sa malignim lezijama su imale statistički značajno manje ADC vrednosti u odnosu na one sa benignim promenama (Mann-Whitney test, $U=61,000$; $p<0.001$). U grupi benignih promena su bila prisutna tri slučaja obeležena kružićima koja predstavljaju „outlier“ vrednosti, odnosno ADC vrednosti koje odstupaju od najvećeg broja ADC vrednosti i nalaze se ispod prvog kvartila u posmatranoj grupi benignih promena. To su bili slučajevi pod rednim brojem 8, 14 i 20 sa ADC vrednostima od $0,810 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $0,681 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i $0,578 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.



Grafikon 7. „Box and whisker“ grafikon pokazuje distribuciju ADC vrednosti u grupi benignih lezija endometrijuma i u grupi malignih sa prekanceroznom lezijom prema patohistološkim nalazima.

Na grafikonu 8. su prikazani rezultati analize ROC krive koji predstavljaju senzitivnost i specifičnost ADC vrednosti u diferencijaciji između malignih i benignih lezija endometrijuma. Na osnovu površine ispod krive (AUC=0,953; CI [interval poverenja] 0,904-1,000), uočava se da niže ADC vrednosti pokazuju predikciju za maligne lezije u 95,3% slučajeva. Granična, odnosno cut-off ADC vrednost je bila $0,980 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Na osnovu ove vrednosti senzitivnost za razlikovanje malignih od benignih lezija je bila 95,7%, specifičnost 93%, pozitivna prediktivna vrednost (PPV) je bila 77,4% i negativna prediktivna vrednost (NPV) je bila 98,9%.



| Area | Std. Error | Asymptotic Sig. | Asymptotic 95% Confidence Interval | |
|-------|------------|-----------------|------------------------------------|-------------|
| | | | Lower Bound | Upper Bound |
| 0,953 | 0,025 | 0,000 | 0,904 | 01,000 |

Grafikon 8. ROC kriva senzitivnosti i specifičnosti ADC vrednosti u diferencijaciji između malignih i benignih lezija.

Komparacijom MRI nalaza sa nalazima dobijenim na osnovu patohistološke analize, pokazano je da je senzitivnost MRI u diferencijaciji malignih od benignih promena bila 100%, specifičnost 84,2%, PPV je bila 71,8% i NPV je bila 100%.

Prosečna starost pacijentkinja sa patohistološki verifikovanim benignim promenama endometrijuma je bila $62,82 \pm 8,34$ godina (opseg 44-80 godine), dok su pacijentkinje sa malignim promenama bile prosečne starosti $65,26 \pm 8,01$ godina (opseg 51-82). Nije dobijena statistički značajna razlika u starosnoj dobi između pacijentkinja sa malignim i onih sa benignim promenama (T test, $t=-1,195$; $p=0,236$).

U grupi pacijentkinja sa malignim promenama 20 (87%) je imalo simptom vaginalnog, odnosno uterusnog krvarenja, dok kod tri pacijentkinje (13%) ovaj simptom nije bio prisutan. Za razliku od njih, 31 pacijentkinja (54,4%) sa benignim promenama je imala krvarenje, dok je ono bilo odsutno kod 26 pacijentkinja (45,6%). Simptom krvarenja je statistički značajno bio zastupljeniji kod pacijentkinja sa malignim u odnosu na benigne promene (χ^2 test, $\chi^2=7,523$; $p=0,006$).

U grupi malignih promena samo 7 pacijentkinja (30,4%) se žalilo na simptom pelvičnog bola, dok preostalih 16 pacijentkinja (69,6%) nije imalo simptom bola. Kod 16 pacijentkinja (28,1%) sa benignim promenama je zabeležen pelvični bol, dok je znatno više, njih 41 (71,9%) nije imalo ovaj simptom. Nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na prisustvo simptoma pelvičnog bola između ispitivanih grupa pacijentkinja (χ^2 test; $\chi^2=0,045$; $p=0,832$).

Nakon patohistološke evaluacije, analizirali smo anamnestički dobijene podatke o faktorima rizika prikupljene na osnovu Ankete o faktorima rizika koji su prikazani u tabeli 6. Posmatrali smo ih odvojeno u grupi pacijentkinja koje su imale maligne promene i u grupi sa benignim promenama. Gojaznost i arterijska hipertenzija su izdvojeni kao najzastupljeniji faktori rizika u obe grupe. Na osnovu zabeleženih podataka o visini i telesnoj težini pacijentkinja izračunata je vrednost BMI, na osnovu koje su dobijene grupe pacijentkinja sa normalnom telesnom težinom ($BMI=18,5-25 \text{ kg/m}^2$), prekomernom telesnom težinom ($BMI=25-30 \text{ kg/m}^2$) i gojazne ($BMI>30 \text{ kg/m}^2$). Gojaznost je bila prisutna kod 32 (56,1%) od 57 pacijentkinja u grupi sa benignim promenama i kod 14 (60,9%) od 23 pacijentkinja sa malignim promenama. Među gojaznim pacijentkinjama je bilo statistički značajno više onih sa benignim promenama ($p=0,008$).

Tabela 6. Faktori rizika kod pacijentkinja sa benignim i malignim promenama.

| | | Benigne lezije | | Maligne lezije | | Ukupno | | χ^2 | p |
|------------------------|---------------|----------------|--------|----------------|--------|--------|--------|----------|-------|
| | | N | % | N | % | N | % | | |
| arterijska | ne | 13 | 22,8% | 4 | 17,4% | 17 | 21,3% | 0,287 | 0,592 |
| hipertenzija | da | 44 | 77,2% | 19 | 82,6% | 63 | 78,8% | | |
| | Ukupno | 57 | 100,0% | 23 | 100,0% | 80 | 100,0% | | |
| dijabetes | ne | 47 | 82,5% | 17 | 73,9% | 64 | 80,0% | 0,748 | 0,387 |
| | da | 10 | 17,5% | 6 | 26,1% | 16 | 20,0% | | |
| | Ukupno | 57 | 100,0% | 23 | 100,0% | 80 | 100,0% | | |
| uhranjenost | normalna TM | 5 | 8,8% | 4 | 17,4% | 9 | 11,3% | 2,080 | 0,353 |
| | predgojaznost | 20 | 35,1% | 5 | 21,7% | 25 | 31,3% | | |
| | gojaznost | 32 | 56,1% | 14 | 60,9% | 46 | 57,5% | | |
| | Ukupno | 57 | 100,0% | 23 | 100,0% | 80 | 100,0% | | |
| nuliparitet | ne | 54 | 94,7% | 20 | 87,0% | 74 | 92,5% | 1,430 | 0,232 |
| | da | 3 | 5,3% | 3 | 3,0% | 6 | 7,5% | | |
| | Ukupno | 57 | 100,0% | 23 | 100,0% | 80 | 100,0% | | |
| PCOS | ne | 55 | 96,5% | 23 | 100,0% | 78 | 97,5% | - | - |
| | da | 2 | 3,5% | 0 | 0,0% | 2 | 2,5% | | |
| | Ukupno | 57 | 100,0% | 23 | 100,0% | 80 | 100,0% | | |
| estrogenska | ne | 57 | 100,0% | 23 | 100,0% | 80 | 100,0% | - | - |
| hormonska | da | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | | |
| supstituciona terapija | Ukupno | 57 | 100,0% | 23 | 100,0% | 80 | 100,0% | | |
| pozitivna porodična | ne | 31 | 54,4% | 11 | 47,8% | 42 | 52,5% | 0,283 | 0,595 |
| anamneza za | da | 26 | 45,6% | 12 | 52,2% | 38 | 47,5% | | |
| karcinom | Ukupno | 57 | 100,0% | 23 | 100,0% | 80 | 100,0% | | |
| KE ili kolorektalni | ne | 52 | 91,2% | 19 | 82,6% | 71 | 88,8% | 1,219 | 0,269 |
| karcinom u porodici | da | 5 | 8,8% | 4 | 17,4% | 9 | 11,3% | | |
| | Ukupno | 57 | 100,0% | 23 | 100,0% | 80 | 100,0% | | |
| karcinom dojke | ne | 55 | 96,5% | 22 | 95,7% | 77 | 96,3% | - | - |
| | da | 2 | 3,5% | 1 | 4,3% | 3 | 3,8% | | |
| | Ukupno | 57 | 100,0% | 23 | 100,0% | 80 | 100,0% | | |
| Tamoksifen u | ne | 55 | 96,5% | 22 | 95,7% | 77 | 96,3% | - | - |
| terapiji karcinoma | da | 2 | 3,5% | 1 | 4,3% | 3 | 3,8% | | |
| dojke | Ukupno | 57 | 100,0% | 23 | 100,0% | 80 | 100,0% | | |

U grupi pacijentkinja sa benignim promenama njih pet (8,8%) je imalo normalnu telesnu težinu, dok je 20 (35,1%) imalo prekomernu telesnu težinu. U grupi sa malignim promena četiri pacijentkinje (17,4%) je imalo normalnu telesnu težinu, dok je pet (21,7%) imalo prekomernu telesnu težinu. Posmatrano u odnosu na uhranjenost kao faktor rizika nije postojala statistički značajna razlika između ispitivanih grupa pacijentkinja sa malignim i benignim promenama (χ^2 test, $\chi^2=2,080$; $p=0,353$).

Arterijska hipertenzija je kao faktor rizika bila zastupljena u grupi malignih promena kod 19 pacijentkinja (82,6%), dok kod četiri pacijentkinje (17,4%) nije bila prisutna. Pacijentkinje sa benignim promenama su u 44 slučaja (77,2%) imale hipertenziju, dok je njih 13 (22,8%) nije imalo. U odnosu na arterijsku hipertenziju kao faktor rizika nije postojala statistički značajna razlika između ispitivanih grupa pacijentkinja sa malignim i benignim promenama (χ^2 test, $\chi^2=0,287$; $p=0,592$).

Za faktore rizika gde je u tabelu upisana oznaka „-“ nije bilo moguće uraditi validnu statističku analizu. To su bili PCOS, hormonska supstituciona terapija estrogenom, karcinom dojke i upotreba leka tamoksifena u terapiji karcinoma dojke.

Za ostale ispitivane faktore rizika nije dobijena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa malignih i benignih lezija. Ti faktori rizika su bili dijabetes, pozitivna porodična anamneza za karcinom u porodici, odnosno za KE ili kolorektalni karcinom.

U našem istraživanju smo ispitali koji je faktor rizika najviše povezan sa pojavom maligniteta pomoću univarijantne i multivarijantne regresione analize. U univarijantnoj analizi smo posmatrali pojedinačni uticaj faktora rizika na pojavu maligniteta. Prema našima rezultatima ni jedan faktor rizika nije imao statistički značajan doprinos u pojavi maligniteta, tako da smo uradili i multivarijantnu analizu koja je bila prilagođena za starosnu dob pacijentkinja i pojedinačno za svaki faktor rizika. Na osnovu ovako načinjene analize u kojoj smo pojedinačnom faktoru rizika pridružili starosnu dob pacijentkinje, nije dobijen statistički značajan doprinos ovih faktora za pojavu maligniteta.

Na osnovu rezultata prikazanih u tabeli 7, možemo videti da su pacijentkinje sa arterijskom hipertenzijom imale 1,4 puta ($OR=1,403$) veću šansu da imaju malignu promenu u odnosu na one

koje nisu imale arterijsku hipertenziju, ali ovaj faktor rizika nije pokazao statistički značajan doprinos ($p=0,593$) u pojavi maligniteta. U multivarijantnoj analizi posmatrajući arterijsku hipertenziju pridruženo sa starosnom dobi pacijentkinja postojala je 1,19 puta ($OR=1,196$) veća šansa da pacijentkinje imaju malignu promenu, ali bez statistiki značajnog doprinosa ($p=0,788$).

Pacijentkinje obolele od dijabetesa su imale oko 1,6 puta ($OR=1,659$) veću šansu da imaju malignu promenu u odnosu na one koje nisu imale dijabetes, ali ovaj faktor rizika nije pokazao statistički značajan doprinos ($p=0,390$) u pojavi maligniteta. U multivarijantnoj analizi posmatrajući gojaznost pridruženo sa starosnom dobi pacijentkinja postojala je 1,5 puta ($OR=1,503$) veća šansa da pacijentkinje imaju malignu promenu, ali bez statistiki značajnog doprinosa ($p=0,498$).

Posmatrajući uhranjenost, pacijentkinje smo podelili u tri kategorije na osnovu BMI, odnosno na one sa normalnom telesnom težinom, predgojazne i gojazne. Grupa sa normalnom telesnom težinom je predstavljala referentne vrednosti. Možemo videti da su predgojazne pacijentkinje imale oko 0,3 puta ($OR=0,313$) veću šansu da imaju malignu promenu u odnosu na one koje su imale normalnu telesnu težinu, ali bez statistički značajnog doprinosa ($p=0,164$) u pojavi maligniteta. U multivarijantnoj analizi posmatrajući predgojazne pacijentkinje pridruženo sa starosnom dobi postojala je 0,29 puta ($OR=0,292$) veća šansa da pacijentkinje imaju malignu promenu, ali bez statistiki značajnog doprinosa ($p=0,148$). Gojazne pacijentkinje su imale 0,54 puta ($OR=0,547$) veću šansu da imaju malignu promenu u odnosu na one koje su imale normalnu telesnu težinu, ali bez statistički značajnog doprinosa ($p=0,417$) u pojavi maligniteta. U multivarijantnoj analizi posmatrajući gojazne pacijentkinje pridruženo sa starosnom dobi postojala je 0,48 puta ($OR=0,488$) veća šansa da pacijentkinje imaju malignu promenu, ali bez statistiki značajnog doprinosa ($p=0,344$).

Pacijentkinje sa nuliparitetom su imale 2,7 puta ($OR=2,700$) veću šansu da imaju malignu promenu u odnosu na one koje su rađale, ali ovaj faktor rizika nije pokazao statistički značajan doprinos ($p=0,247$) u pojavi maligniteta. U multivarijantnoj analizi posmatrajući nuliparitet pridruženo sa starosnom dobi pacijentkinja postojala je oko 3 puta ($OR=3,063$) veća šansa da pacijentkinje imaju malignu promenu, ali bez statistiki značajnog doprinosa ($p=0,204$).

Pacijentkinje sa pozitivnom porodičnom anamnezom za karcinom su imale 1,3 puta (OR=1,301) veću šansu da imaju malignu promenu u odnosu na one koje nisu imale pozitivnu porodičnu anamnezu, ali ovaj faktor rizika nije pokazao statistički značajan doprinos ($p=0,595$) u pojavi maligniteta. U multivarijantnoj analizi posmatrajući pozitivnu porodičnu anamnezu za karcinom pridruženo sa starosnom dobi pacijentkinja postojala je oko 1,35 puta (OR=1,357) veća šansa da pacijentkinje imaju malignu promenu, ali bez statistiki značajnog doprinosa ($p=0,542$).

Pacijentkinje sa pozitivnom porodičnom anamnezom za KE ili kolorektalni karcinom su imale 2,2 puta (OR=2,189) veću šansu da imaju malignu promenu u odnosu na one koje nisu imale pozitivnu porodičnu anamnezu, ali ovaj faktor rizika nije pokazao statistički značajan doprinos ($p=0,278$) u pojavi maligniteta. U multivarijantnoj analizi posmatrajući pozitivnu porodičnu anamnezu za KE ili kolorektalni karcinom pridruženo sa starosnom dobi pacijentkinja postojala je oko 1,9 puta (OR=1,973) veća šansa da pacijentkinje imaju malignu promenu, ali bez statistiki značajnog doprinosa ($p=0,356$).

Pacijentkinje koje su imale karcinom dojke i koje su u terapiji koristile lek tamoksifen su imale oko 1,2 puta (OR=1,250) veću šansu da imaju malignu promenu u odnosu na one koje nisu imale karcinom dojke, ali ovi faktori rizika nisu pokazali statistički značajan doprinos ($p=0,858$) u pojavi maligniteta. U multivarijantnoj analizi posmatrajući pacijentkinje koje su imale karcinom dojke i koje su u terapiji koristile lek tamoksifen pridruženo sa njihovom starosnom dobi, imale su oko 1 puta (OR=1,047) veću šansu da imaju malignu promenu, ali bez statistiki značajnog doprinosa ($p=0,971$).

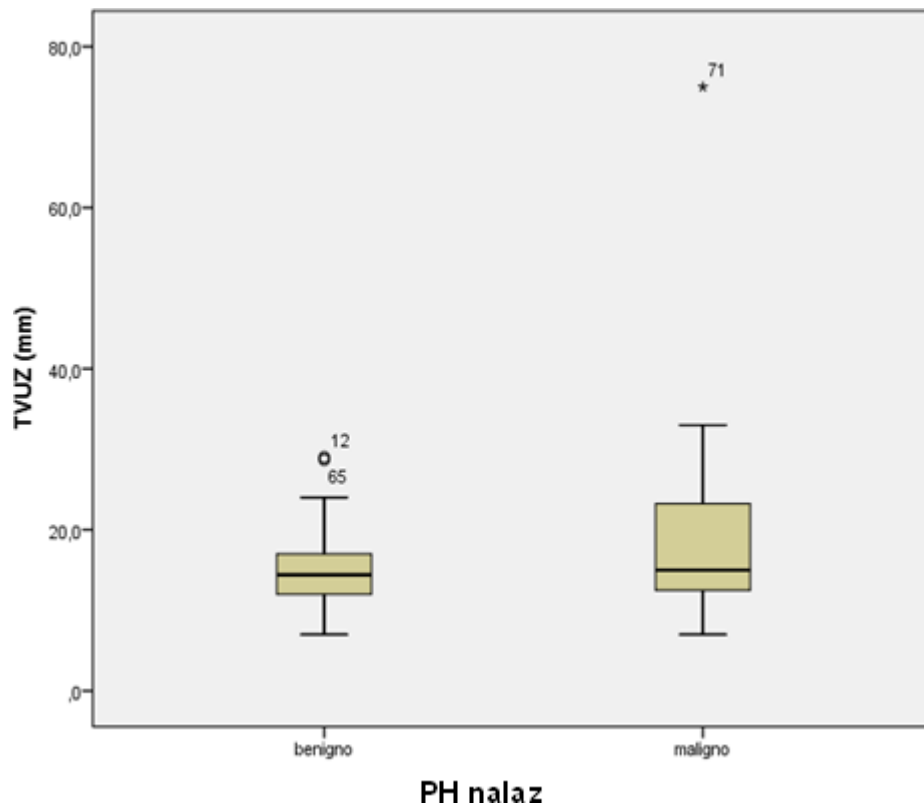
Sindrom policističnih jajnika i estrogensku hormonsku supsticionu terapiju nismo mogli da razmatramo u analizi jer ni jedna pacijentkinja sa malignom promenom nije imala navedene faktore rizika.

Tabela 7. Univarijantna i multivarijantna analiza povezanosti faktora rizika sa malignim promenama.

| Faktori rizika | | Univarijantna analiza | | | | Multivarijantna analiza (prilagođena za starosnu dob pacijentkinja) | | | |
|--|---------------|-----------------------|-------------------|--------|--------|---|-------------------|--------|--------|
| | | p | OR | 95% CI | | p | OR | 95% CI | |
| arterijska hipertenzija | ne | 0,593 | 1,00 ^a | | | 0,788 | 1,00 ^a | | |
| | da | | 1,403 | 0,405 | 4,865 | | 1,196 | 0,331 | 4,301 |
| dijabetes | ne | 0,390 | 1,00 ^a | | | 0,498 | 1,00 ^a | | |
| | da | | 1,659 | 0,523 | 5,261 | | 1,503 | 0,462 | 4,890 |
| uhranjenost | normalna TM | 0,164 | 1,00 ^a | | | 0,148 | 1,00 ^a | | |
| | predgojaznost | | 0,313 | 0,061 | 1,611 | | 0,292 | 0,055 | 1,547 |
| | gojaznost | 0,417 | 0,547 | 0,127 | 2,348 | 0,344 | 0,488 | 0,111 | 2,154 |
| nuliparitet | ne | 0,247 | 2,700 | 0,503 | 14,495 | 0,204 | 3,063 | 0,546 | 17,194 |
| | da | | 1,00 ^a | | | | 1,00 ^a | | |
| PCOS | ne | - | 1,00 ^a | | - | - | 1,00 ^a | | - |
| | da | | | - | - | | - | - | - |
| estrogenska hormonska supstituciona terapija | ne | - | 1,00 ^a | | - | - | 1,00 ^a | | |
| | da | | - | - | - | | - | - | - |
| pozitivna porodična anamneza za karcinom | ne | 0,595 | 1,00 ^a | | | 0,542 | 1,00 ^a | | |
| | da | | 1,301 | 0,493 | 3,431 | | 1,357 | 0,508 | 3,624 |
| KE ili kolorektalni karcinom u porodici | ne | 0,278 | 1,00 ^a | | | 0,356 | 1,00 ^a | | |
| | da | | 2,189 | 0,531 | 9,021 | | 1,973 | 0,467 | 8,342 |
| karcinom dojke | ne | 0,858 | 1,00 ^a | | | 0,971 | 1,00 ^a | | |
| | da | | 1,250 | 0,108 | 14,498 | | 1,047 | 0,087 | 12,636 |
| Tamoksifen u terapiji karcinoma dojke | ne | 0,858 | 1,00 ^a | | | 0,971 | 1,00 ^a | | |
| | da | | 1,250 | 0,108 | 14,498 | | 1,047 | 0,087 | 12,636 |

^a Referentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI – Confidence Interval - (interval poverenja), p - verovatnoća

Prosečna debljina endometrijuma izmerena na TVUZ pregledu u grupi benignih lezija je bila $15,19 \pm 4,78$ mm (opseg 7-29 mm), dok je u grupi malignih lezija prosečna debljina endometrijuma bila $19,01 \pm 13,99$ mm (opseg 7-75 mm) (grafikon 9.). Nije postojala statistički značajna razlika u debljini endometrijuma mereno TVUZ između grupe pacijentkinja sa benignim i grupe sa malignim lezijama (Mann-Whitney test; $U=565,500$; $p=0,338$). U grupi benignih promena su bila prisutna dva slučaja obeležena kružićima koja predstavljaju „outlier“ vrednosti, odnosno vrednosti debljine endometrijuma koje u konkretnom slučaju odstupaju iznad trećeg kvartila. To su bili slučajevi ispitanica obeleženi rednim brojevima 12 i 65 sa vrednostima debljine endometrijuma 29mm i 29,7mm. U grupi malignih promena jedna vrednost označena zvezdicom je značajno odstupala iznad trećeg kvartila kao „etreme outlier“ vrednost. To je bio slučaj obeležen brojem 71 sa vrednošću debljine endometrijuma 75mm.

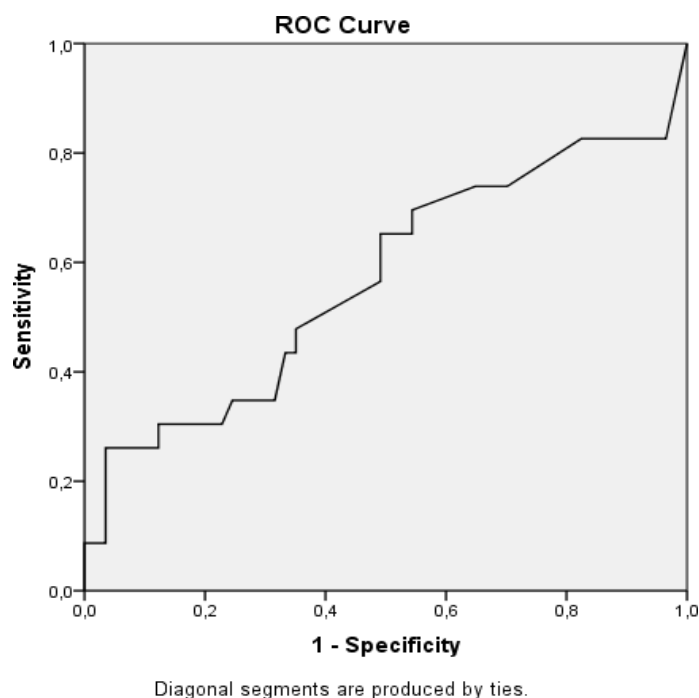


Grafikon 9. „Box and whisker“ grafikon pokazuje vrednosti debljine endometrijuma na TVUZ pregledu u grupi benignih lezija i u grupi malignih sa prekanceroznom lezijom endometrijuma prema patohistološkim nalazima.

U grupi pacijentkinja sa benignim promena endometrijuma bilo je 27 pacijentkinja sa postmenopauzalnim krvarenjem kod kojih je prosečna debljina endometrijuma na TVUZ pregledu bila $14,72 \pm 5,46$ mm (opseg 7-28,7 mm). Ukupno četiri pacijentkinje je imalo simptom vaginalnog krvarenja u premenopauzi i kod njih je prosečna debljina endometrijuma na TVUZ pregledu bila $16,32 \pm 2,77$ mm (opseg 14-20,3 mm). U istoj grupi pacijentkinja njih 26 nije imalo simptom krvarenja u postmenopauzi i kod njih je prosečna debljina endometrijuma na TVUZ pregledu bila $15,50 \pm 4,32$ mm (opseg 11,7-29 mm). Nije postojala statistički značajna razlika u debljini endometrijuma kod pacijentkinja sa benignim promenama koje su imale krvarenje i onih koje nisu imale krvarenje (Mann-Whitney test; $U=381,000$; $p=0,724$).

U grupi pacijentkinja sa malignim promenama njih 20 je imalo simptom postmenopauzalnog krvarenja i kod njih je prosečna debljina endometrijuma na TVUZ pregledu bila $16,86 \pm 7,23$ mm (opseg 7-33 mm). U istoj grupi tri pacijentkinje nije imalo simptom krvarenja u postmenopauzi i kod njih je prosečna debljina endometrijuma na TVUZ pregledu bila $33,33 \pm 36,08$ mm (opseg 12-75 mm). Nije postojala statistički značajna razlika u debljini endometrijuma kod pacijentkinja sa malignim promenama koje su imale krvarenje i onih koje nisu imale simptom krvarenja (Mann-Whitney test; $U=29,500$; $p=0,964$).

Na grafikonu 10. su prikazani rezultati analize ROC krive koji predstavljaju senzitivnost i specifičnost TVUZ izmerene debljine endometrijuma u diferencijaciji između malignih i benignih lezija. Rezultat nam nije pokazao statističku značajnost. Na osnovu površine ispod krive ($AUC=0,569$; CI [interval poverenja] 0,417-0,720), možemo videti da je predikcija TVUZ izmerene debljine endometrijuma za maligne lezije 57% u odnosu na benigne lezije. Granična vrednost debljine endometrijuma je bila 24,5 mm. Na osnovu ove vrednosti senzitivnost za razlikovanje malignih od benignih lezija je bila 26,1%, specifičnost 96,5%, PPV je bila 65,09% i NPV je bila 83,9%.

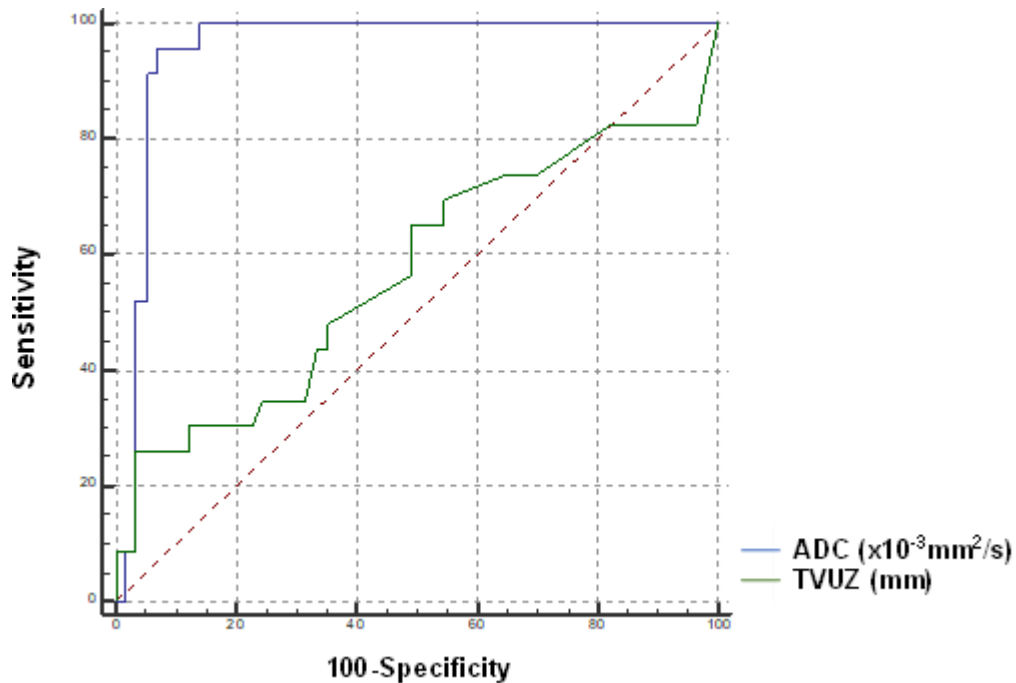


| Area | Std. Error | Asymptotic Sig. | Asymptotic 95% Confidence Interval | |
|-------|------------|-----------------|------------------------------------|-------------|
| | | | Lower Bound | Upper Bound |
| 0,569 | 0,077 | 0,339 | 0,417 | 0,720 |

Grafikon 10. ROC kriva senzitivnosti i specifičnosti TVUZ izmerene debljine endometrijuma u diferencijaciji između malignih i benignih lezija.

Na grafikonu 11. je prikazana komparaciju dve ROC krive. Ranije je dato objašnjenje za krivu označenu plavom bojom koja predstavlja senzitivnost i specifičnost ADC vrednosti u diferencijaciji između benignih i malignih promena. Kriva označena zelenom bojom koja predstavlja senzitivnost i specifičnost TVUZ debljine endometrijuma u diferencijaciji između benignih i malignih promena je objašnjena u prethodnom pasusu. Površina ispod krive koja označava ADC vrednosti je veća u odnosu na površinu ispod krive TVUZ debljine endometrijuma.

Rezultati njihove komparacije pokazuju da su ADC vrednosti statistički značajno bolji prediktor maligniteta u odnosu na debljinu endometrijuma na TVUZ pregledu.



Grafikon 11. Komparacija ROC krive ADC vrednosti (plava kriva) i debljine endometrijuma na TVUZ pregledu (zelena kriva) u diferencijaciji između benignih i malignih lezija.

Posebno su izdvojeni podaci koji su se odnosili na KE. U našem istraživanju je kod 21 pacijentkinje patohistološki potvrđen KE. Prosečna starost pacijentkinja sa KE je bila $66,24 \pm 7,68$ godina. Najmlađa pacijentkinja je imala 51 godinu, dok je najstarija imala 82 godine. Sve pacijentkinje su bile u postmenopauzi.

Prosečna debljina endometrijuma kod pacijentkinja sa KE izmerena na TVUZ pregledu je bila $19,06 \pm 14,64$ mm (u opsegu 7-75mm).

Simptom vaginalnog krvarenja je bio prisutan kod 18 pacijentkinja sa KE (85,7%), dok su tri pacijentkinje (14,3%) bile bez registrovanog vaginalnog krvarenja.

Pelvični bol je bio prisutan kod sedam pacijentkinja sa KE (33,3%), dok je kod njih 14 (66,7%) bio odsutan.

U tabeli 8. je posebno prikazana zastupljenost ispitivanih faktora rizika kod pacijentkinja sa KE. Najzastupljeniji faktori rizika koji su povezani sa nastankom KE su bili gojaznost kod 12 pacijentkinja (57,1%) i arterijska hipertenzija kod 17 pacijentkinja (81%). Pozitivna porodična anamneza za karcinom je bila prisutna takođe kod 12 pacijentkinja (57,1%).

Gojaznost je na osnovu BMI koji je bio veći od 30 kg/m^2 bila prisutna kod 12 pacijentkinja od ukupno 21 sa KE. Ukupno četiri pacijentkinje (19%) su imale normalnu telesnu težinu ($\text{BMI}=18,5\text{-}25 \text{ kg/m}^2$), dok je pet (23,9%) pacijentkinja imalo prekomernu telesnu težinu ($\text{BMI}=25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$). Nije postojala statistički značajna razlika između pacijentkinja sa KE koje su bile gojazne u odnosu na one koje nisu bile gojazne.

Tabela 8. Zastupljenost faktora rizika kod pacijentkinja sa KE.

| Faktori rizika kod pacijentkinja sa KE | | N | % | p |
|--|--------|----|--------|--------|
| arterijska hipertenzija | ne | 4 | 19,0% | 0,005 |
| | da | 17 | 81,0% | |
| dijabetes | ne | 16 | 76,2% | 0,0164 |
| | da | 5 | 23,8% | |
| gojaznost | ne | 9 | 42,9% | 0,5134 |
| | da | 12 | 57,1% | |
| nuliparitet | ne | 18 | 85,7% | 0,0011 |
| | da | 3 | 14,3% | |
| PCOS | ne | 21 | 100% | - |
| | da | 0 | 0,0% | |
| estrogenska hormonska supstituciona terapija | ne | 21 | 100,0% | - |
| | da | 0 | 0,0% | |
| pozitivna porodična anamneza za karcinom | ne | 9 | 42,9% | 0,5134 |
| | da | 12 | 57,1% | |
| KE ili kolorektalni karcinom u porodici | ne | 17 | 81,0% | 0,0046 |
| | da | 4 | 19,0% | |
| karcinom dojke | ne | 20 | 95,2% | <0,001 |
| | da | 1 | 4,8% | |
| Tamoksifen u terapiji karcinoma dojke | ne | 20 | 95,2% | <0,001 |
| | da | 1 | 4,8% | |
| | Ukupno | 21 | 100,0% | |

Pomoću univarijantne i multivarijantne regresione analize ispitali smo koji je faktor rizika najviše povezan sa pojavom KE. U univarijantnoj analizi ni jedan faktor rizika nije imao statistički značajan doprinos u pojavi KE, tako da smo uradili i multivarijantnu analizu koja je bila prilagođena za starosnu dob pacijentkinja i pojedinačno za svaki faktor rizika. Na osnovu ovako načinjene analize u kojoj smo pojedinačnom faktoru rizika pridružili starosnu dob pacijentkinje, nije dobijen statistički značajan doprinos ovih faktora rizika za pojavu KE.

Na osnovu rezultata prikazanih u tabeli 9, možemo videti da su pacijentkinje sa arterijskom hipertenzijom imale 1,2 puta (OR=1,201) veću šansu da imaju KE u odnosu na one koje nisu imale arterijsku hipertenziju, ali ovaj faktor rizika nije pokazao statistički značajan doprinos (p=0,774) u pojavi KE. U multivarijantnoj analizi posmatrajući arterijsku hipertenziju pridruženo sa staro-

snom dobi pacijentkinja postojala je 0,9 puta (OR=0,920) veća šansa da pacijentkinje imaju KE, ali bez statistiki značajnog doprinosa (p=0,901).

Tabela 9. Univarijantna i multivarijantna analiza povezanosti faktora rizika sa EK.

| Faktori rizika | | Univarijantna analiza | | | Multivarijantna analiza (prilagođena za starosnu dob pacijentkinja) | | | | |
|--|---------------|-----------------------|-------------------|--------|---|-------|-------------------|-------|--------|
| | | p | OR | 95% CI | p | OR | 95% CI | | |
| arterijska hipertenzija | ne | 0,774 | 1,00 ^a | | | 0,901 | 1,00 ^a | | |
| | da | | 1,201 | 0,344 | 4,197 | | 0,920 | 0,249 | 3,407 |
| dijabetes | ne | 0,612 | 1,00 ^a | | | 0,833 | 1,00 ^a | | |
| | da | | 1,364 | 0,411 | 4,523 | | 1,144 | 0,328 | 3,992 |
| uhranjenost | normalna TM | 0,164 | 1,00 ^a | | | 0,134 | 1,00 ^a | | |
| | predgojaznost | | 0,313 | 0,061 | 1,611 | | 0,273 | 0,050 | 1,493 |
| | gojaznost | | 0,275 | 0,441 | 0,101 | | 1,919 | 0,192 | 0,362 |
| nuliparitet | ne | 0,187 | 3,111 | 0,576 | 16,795 | 0,133 | 3,917 | 0,660 | 23,249 |
| | da | | 1,00 ^a | | | | 1,00 ^a | | |
| PCOS | ne | - | 1,00 ^a | | | - | 1,00 ^a | | |
| | da | | - | - | - | | - | - | - |
| estrogenska hormonska supstituciona terapija | ne | - | 1,00 ^a | | | - | 1,00 ^a | | |
| | da | | - | - | - | | - | - | - |
| pozitivna porodična anamneza za karcinom | ne | 0,305 | 1,00 ^a | | | 0,252 | 1,00 ^a | | |
| | da | | 1,629 | 0,619 | 4,626 | | 1,828 | 0,651 | 5,132 |
| KE ili kolorektalni karcinom u porodici | ne | 0,199 | 1,00 ^a | | | 0,300 | 1,00 ^a | | |
| | da | | 2,541 | 0,612 | 10,548 | | 2,174 | 0,501 | 1,124 |
| karcinom dojke | ne | 0,777 | 1,00 ^a | | | 0,945 | 1,00 ^a | | |
| | da | | 1,425 | 0,122 | 16,578 | | 1,094 | 0,087 | 13,689 |
| Tamoksifen u terapiji karcinoma dojke | ne | 0,777 | 1,00 ^a | | | 0,945 | 1,00 ^a | | |
| | da | | 1,425 | 0,122 | 16,578 | | 1,094 | 0,087 | 13,689 |

^a Referentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI – Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Pacijentkinje obolele od dijabetesa su imale oko 1,3 puta (OR=1,364) veću šansu da imaju KE u odnosu na one koje nisu imale dijabetes, ali ovaj faktor rizika nije pokazao statistički značajan doprinos ($p=0,612$) u pojavi KE. U multivarijantnoj analizi posmatrajući gojaznost pridruženo sa starosnom dobi pacijentkinja postojala je oko 1,1 puta (OR=1,144) veća šansa da pacijentkinje imaju KE, ali bez statistiki značajnog doprinosa ($p=0,833$).

Pacijentkinje su na osnovu BMI bile podeljene na one sa normalnom telesnom težinom, predgojazne i gojazne. Grupa sa normalnom telesnom težinom je predstavljala referentne vrednosti. Možemo videti da su predgojazne pacijentkinje imale oko 0,3 puta (OR=0,313) veću šansu da imaju KE u odnosu na one koje su imale normalnu telesnu težinu, ali bez statistički značajnog doprinosa ($p=0,164$). U multivarijantnoj analizi posmatrajući predgojazne pacijentkinje pridruženo sa starosnom dobi postojala je 0,27 puta (OR=0,273) veća šansa da pacijentkinje imaju KE, ali bez statistiki značajnog doprinosa ($p=0,134$). Gojazne pacijentkinje imale su 0,4 puta (OR=0,441) veću šansu da imaju KE u odnosu na one koje su imale normalnu telesnu težinu, ali bez statistički značajnog doprinosa ($p=0,275$) u pojavi KE. U multivarijantnoj analizi posmatrajući gojazne pacijentkinje pridruženo sa starosnom dobi postojala je oko 0,3 puta (OR=0,362) veća šansa da pacijentkinje imaju KE, ali bez statistiki značajnog doprinosa ($p=0,192$).

Pacijentkinje sa nuliparitetom su imale 3,1 puta (OR=3,111) veću šansu da imaju KE u odnosu na one koje su rađale, ali ovaj faktor rizika nije pokazao statistički značajan doprinos ($p=0,187$) u pojavi KE. U multivarijantnoj analizi posmatrajući nuliparitet pridruženo sa starosnom dobi pacijentkinja postojala je oko 3,9 puta (OR=3,917) veća šansa da pacijentkinje imaju KE, ali bez statistiki značajnog doprinosa ($p=0,133$).

Pacijentkinje sa pozitivnom porodičnom anamnezom za karcinom su imale 1,6 puta (OR=1,629) veću šansu da imaju KE u odnosu na one koje nisu imale pozitivnu porodičnu anamnezu, ali ovaj faktor rizika nije pokazao statistički značajan doprinos ($p=0,305$) u pojavi maligniteta. U multivarijantnoj analizi posmatrajući pozitivnu porodičnu anamnezu za karcinom pridruženo sa starosnom dobi pacijentkinja postojala je oko 1,8 puta (OR=1,828) veća šansa da pacijentkinje imaju KE, ali bez statistiki značajnog doprinosa ($p=0,252$).

Pacijentkinje sa pozitivnom porodičnom anamnezom za KE ili kolorektalni karcinom su imale 2,5 puta (OR=2,541) veću šansu da imaju KE u odnosu na one koje nisu imale pozitivnu

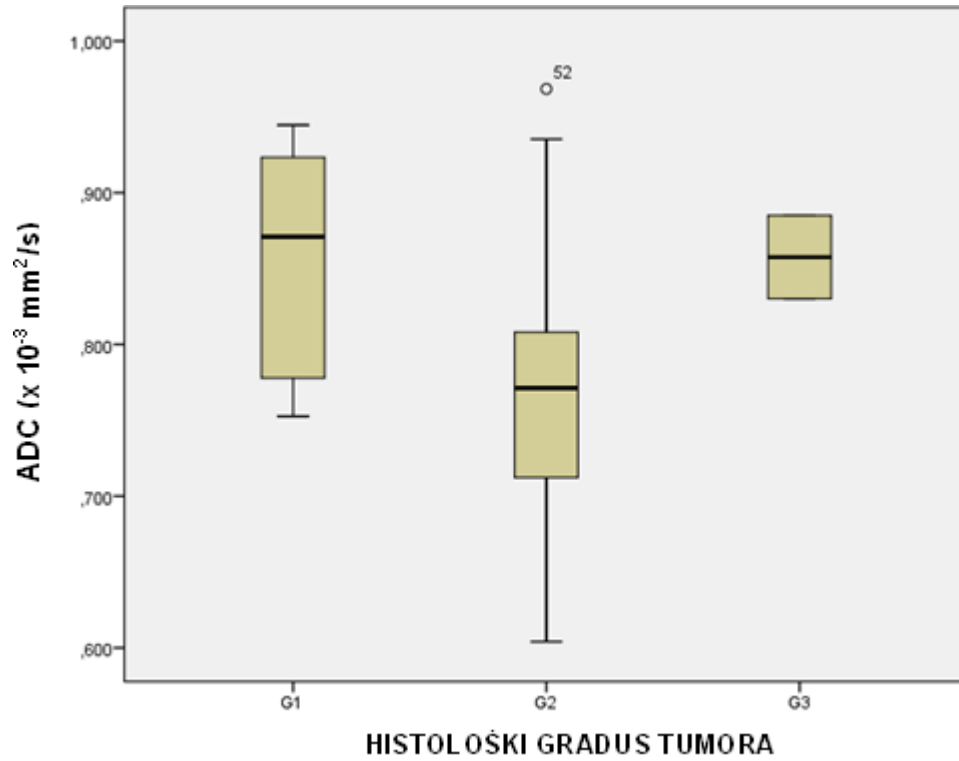
porodičnu anamnezu, ali ovaj faktor rizika nije pokazao statistički značajan doprinos ($p=0,199$) u pojavi KE. U multivarijantnoj analizi posmatrajući pozitivnu porodičnu anamnezu za KE ili kolorektalni karcinom pridruženo sa starosnom dobi pacijentkinja postojala je oko 2,1 puta ($OR=2,174$) veća šansa da pacijentkinje imaju KE, ali bez statistiki značajnog doprinosa ($p=0,300$).

Pacijentkinje koje su imale karcinom dojke i koje su u terapiji koristile lek tamoksifen su imale oko 1,4 puta ($OR=1,425$) veću šansu da imaju KE u odnosu na one koje nisu imale karcinom dojke, ali ovi faktori rizika nisu pokazali statistički značajan doprinos ($p=0,777$) u pojavi KE. U multivarijantnoj analizi posmatrajući pacijentkinje koje su imale karcinom dojke i koje su u terapiji koristile lek tamoksifen pridruženo sa njihovom starosnom dobi, imale su oko 1 puta ($OR=1,094$) veću šansu da imaju KE, ali bez statistiki značajnog doprinosa ($p=0,945$).

Sindrom policističnih jajnika i upotreba estrogeneske hormonske supstitucione terapije nisu mogli biti razmatrani u analizi jer ni jedna pacijentkinja sa KE nije imala navedene faktore rizika.

Prosečna ADC vrednost za KE je bila $0,804 \pm 0,09 \times 10^{-3}$ mm²/s (opseg $0,604 - 0,968 \times 10^{-3}$ mm²/s).

Izračunate su prosečne ADC vrednosti za određeni histološki gradus KE (grafikon 12.). U 6 slučajeva zabeležen je HG1 za koji je prosečna ADC vrednost bila $0,856 \pm 0,07 \times 10^{-3}$ mm²/s (opseg $0,753 - 0,945 \times 10^{-3}$ mm²/s). Nazastupljeniji je bio HG2 registrovan u 13 slučajeva. Prosečna ADC vrednost za ovaj gradus bila je $0,772 \pm 0,10 \times 10^{-3}$ mm²/s (opseg $0,604 - 0,968 \times 10^{-3}$ mm²/s). HG3 je bio prisutan kod dva KE, a prosečna ADC vrednost je bila $0,857 \pm 0,03 \times 10^{-3}$ mm²/s (opseg $0,830 - 0,885 \times 10^{-3}$ mm²/s). Nije dobijena statistički značajna razlika u ADC vrednostima između različitih histoloških gradusa KE (Kruskall-Wallis test, $\chi^2=3,850$; $p=0,146$). U grupi sa HG2 bio je prisutan jedan slučaj obeležen kružićem koja predstavlja „outlier“ vrednost, odnosno ADC vrednosti koja u konkretnom slučaju odstupa iznad trećeg kvartila. To je bio slučaj pod rednim brojem 52 sa ADC vrednošću $0,968 \times 10^{-3}$ mm²/s.



Grafikon 12. „Box and whisker“ grafikon pokazuje ADC vrednosti za različite histološke graduse (HG1, HG2 i HG3) KE.

5 DISKUSIJA

Žene u postmenopauzi se najčešće javljaju na pregled kod ginekologa zbog pojave simptoma krvarenja iz genitalnih organa, a ono je često uzrokovano patološkim promenama u uterusu (146, 164). Žene sa KE u oko 90% slučajeva imaju simptom krvarenja u postmenopauzi ili abnormalno krvarenje u premenopauzi ili perimenopauzi, usled čega se malignitet s većom verovatnoćom može dijagnostikovati u ranom stadijumu (115, 252). Američko društvo za rak (eng. American Cancer Society) preporučuje da se žene starije od 65 godina kod kojih se pojavi vaginalno krvarenje podvrgnu daljem dijagnostikom postupku kako bi se isključio KE (163). Drugi uzroci krvarenja mogu biti različite maligne promene genitalnih organa drugih lokalizacija, premaligne promene kao što su hiperplazija endometrijuma sa atipijom, zatim benigne promene (endometrijalni polip, simpleks hiperplazija endometrijuma bez atipije, atrofija vagine ili endometrijuma, endometritis), kao i određeni jatrogeni uzroci (krvarenje usled primene hormonske supstitucione terapije, antikoagulantne terapije i kao posledica zračne terapije) (115). U oko 90% slučajeva je krvarenje uzrokovano benignim promenama (115). Međutim, prema podacima iz literature 4-24% žena sa postmenopauzalnim krvarenjem može imati KE ili njegove prekursorne lezije (146). Verovatnoća za KE raste sa godinama života u menopauzi i sa prisustvom faktora rizika (39, 146). Prema podacima u literaturi ova verovatnoća je oko 1% kod žena mlađih od 50 godina i raste do 24% kod žena do 80 godina starosti (115, 253). Povećan rizik za karcinom kod ovih žena zahteva neodložnu ginekološku dijagnostiku (254). Kod oko 75% žena u postmenopauzi KE se dijagnostikuje u ranoj fazi što povećava šansu za uspešnost u lečenju (163). Jedna od tri žene u reproduktivnom dobu ili perimenopauzi će imati simptom abnormalnog krvarenja iz materice čiji uzrok može biti malignitet i čini oko 20% svih KE (151, 255). Ostali uzroci krvarenja su prema FIGO sistemu podeljeni u grupu „PALM“ koja obuhvata strukturalne uzroke (polip endometrijuma, adenomioza, leiomiom, hiperplazija endometrijuma i maligne promene endometrijuma) i grupu „COEIN“ koja se odnosi na nestrukturalne uzroke krvarenja (koagulopatija, ovarijalna disfunkcija, promene endometrijuma, jatrogene promene i drugi uzroci) (151). Najveći broj KE se dijagnostikuje kod žena u postmenopauzi čija je prosečna starost prema dostupnim podacima iz literature 62 godine, dok se kod žena mlađih od 40 godina dijagnostikuje u 4% slučajeva (252, 256).

U našem istraživanju znatno veći broj pacijentkinja je bio u postmenopauzi, ukupno 76, dok je svega četiri pacijentkinje bilo u premenopauzi. Prosečna starost pacijentkinja u ukupnom uzorku bila je $63,52 \pm 8,25$ godina, dok je prosečna starost pacijentkinja kod kojih je dijagnostikovano KE bila $66,24 \pm 7,68$ godina. Prema istraživanju Burbos i saradnika, KE je bio prisutan kod pacijentkinja starosne dobi između 60 i 64 godine, dok su Gredmark i saradnici pokazali da je najveća incidenca KE bila kod žena između 65 i 69 godina (253). Od 80 pacijentkinja koje je obuhvatilo naše istraživanje, ukupno 51 (63,7%) pacijentkinja je imala prisutan simptom vaginalnog krvarenja, dok 23 pacijentkinje (36,3%) nisu imale pojavu vaginalnog krvarenja. Posmatrajući grupu pacijentkinja sa malignim lezijama, uvideli smo da je njih 20 (87%) imalo simptom krvarenja, dok je kod tri (13%) bio odsutan. Ukupno 31 (54,4%) od 57 pacijentkinja sa benignim lezijama endometrijuma je imalo krvarenje. Nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na prisustvo simptoma krvarenja između grupe sa malignim i grupe sa benignim lezijama. U kliničkoj prospektivnoj kohortnoj studiji Clarke i autori su procenjivali rizik za KE i EIN kod žena sa prisutnim postmenopauzalnim krvarenjem i abnormalnim krvarenjem u premenopauzi i perimenopauzi (252). Iako je njihova studija obuhvatila znatno veći uzorak žena u poređenju sa našim istraživanjem, pokazali su da je prevalenca KE i EIN bila mala. Prema njihovim rezultatima od 593 žene sa krvarenjem u postmenopauzi značajno veći broj je imao dijagnostikovanu benignu promenu, njih 528 (89%), dok je 18 (3%) imalo EIN, a 47 (7,9%) žena je imalo KE (252). Od ukupno 570 žena sa krvarenjem u premenopauzi, njih 555 (97,4%) je imalo benignu promenu, dok je 8 (1,4%) imalo EIN, a 7 (1,2%) KE (252).

Patološke lezije endometrijuma zahtevaju pažljivu dijagnostiku kako bi se planirao i primenio odgovarajući terapijski tretman. Većina studija je potvrdila značajnost TVUZ pregleda kao inicijalne metode u dijagnostici promena endometrijuma i proceni za potrebom dalje dijagnostike (169). KE se na TVUZ pregledu često uočava kao zadebljanje endometrijuma ili masa (19, 257, 258). Takođe, sličnom ultrazvučnom slikom se mogu prezentovati i benigne promene kao što su hiperplazija i polip endometrijuma, te nije uvek moguće proceniti prirodu uočenih promena (259, 260). Na postojanje patoloških promena ukazuje ultrazvučno izmerena debljina endometrijuma veća od granične patološke vrednosti debljine endometrijuma, o čijoj veličini postoje različita mišljenja i još uvek nije donet konsenzus među ginekolozima (261-263). Prema podacima u literaturi u 3-17% slučajeva je prisutno zadebljanje endometrijuma kod žena u postmenopauzalnom periodu (183). Istraživanja su pokazala da je granična vrednost debljine

endometrijuma od 5 mm u postmenopauzi u značajnoj korelaciji sa patohistološkom dijagnozom KE (157, 172, 257). Smith-Bindman i saradnici su pokazali da pacijentkinje sa debljinom endometrijuma većom do 5 mm imaju znatno veći rizik za KE (7,3%) u odnosu na one sa debljinom manjom od 5mm (0,07%) (178). U literaturi se navodi podatak da invazivne dijagnostičke procedure nisu indikovane pri vrednosti debljine endometrijuma ≤ 4 mm jer postoji visoka NPV za dijagnostikovanje KE (167, 168). U istraživanjima sprovedenim pre 2000. godine prosečna vrednost debljine endometrijuma od 3,5 mm je bila ona pri kojoj nisu dijagnostikovani karcinomi, ali se ova granica kasnije pomerila na 5,7 mm (115). BGCS preporučuje graničnu vrednost debljine endometrijuma ≥ 4 mm (171). Prema sistematskom prikazu u kome je bilo uključeno 13 studija sa ukupnim brojem od 2896 žena sa krvarenjem u postmenopauzi, njih 259 je imalo KE posmatrano u odnosu na graničnu vrednost debljine endometrijuma koja je bila ≥ 4 mm (115). Long i autori su 2020. godine sproveli meta analizu više studija koja je obuhvatila čak 17339 žena sa krvarenjem u postmenopauzi kod kojih je pri graničnoj vrednosti debljine endometrijuma od 5 mm senzitivnost za dijagnostikovanje KE bila visoka i slična senzitivnosti pri graničnim vrednostima ≥ 3 , ≥ 4 i ≥ 5 mm (172). Oni smatraju da se do 17% može smanjiti izvođenje invazivnih dijagnostičkih ginekoloških procedura ukoliko se uzme u obzir ova granična vrednost debljine endometrijuma (172). Rizik za EK je procenjen na oko 1% kod žena sa vaginalnim krvarenjem u postmenopauzi i sa debljinom endometrijuma manjom od 5 mm (169).

U malom broju istraživanja je ispitivana granična vrednost debljine endometrijuma za dijagnostikovanje patoloških promena kod žena u perimenopauzi (264). Maiuri i saradnici su u svom istraživanju pokazali da je kod pacijentkinja u perimenopauzi sa graničnom vrednošću endometrijuma većom od 8 mm bila prisutna senzitivnost od 90,9% i specifičnost od 87,5% za dijagnostikovanje endometrijalnih patoloških lezija (264).

Debljina endometrijuma u premenopauzi zavisi od faze menstrualnog ciklusa i ima vrednost od 3mm u prvom delu ciklusa, pa do oko 15mm u sekretornoj fazi (157). Kod pacijentkinja u premenopauzi ne postoji precizno definisana granična vrednost patološke debljine endometrijuma. Preporuke su da se u ovom periodu kao granična vrednost razmatra vrednost veća od 16 mm u sekretornoj fazi ciklusa (149, 265). Pacijentkinje sa abnormalnim krvarenjem u premenopauzi i debljinom endometrijuma većom do 11mm, koje su uz to gojazne i boluju od dijabetesa, imaju povećan rizik do 25% za dijagnostikovanje KE (266).

Kod asimptomatskih žena u postmenopauzi se ne preporučuje skrining na KE i samim tim merenje debljine endometrijuma u proceni rizika za karcinom (169). Međutim, u svakodnevnoj kliničkoj praksi TVUZ pregled se primenjuje i kod mnogih asimptomatskih žena u sklopu koga se može otkriti zadebljanje endometrijuma i postaviti sumnja na KE na osnovu određenih karakteristika na ovom pregledu (167). Smith-Bindman i autori su sprovedli studiju u kojoj su pokazali da je rizik od KE kod žena koje su imale debljinu endometrijuma ≥ 11 mm bio 6,7%, slično riziku koji je postojao kod žena sa debljinom endometrijuma ≥ 5 mm, a koji je iznosio 7,3% (178). Pri tome je senzitivnost za otkrivanje KE bila 100%, a specifičnost 80% (178). U skladu sa navedenim rezultatima trebalo bi načiniti biopsiju endometrijuma kod asimptomatskih žena u postmenopauzi kada je vrednost izmerene debljine endometrijuma ≥ 11 mm (178). U sistematskoj analizi 289 studija koju su sprovedli Alcázar i saradnici, pokazano je da je rizik od KE i hiperplazije endometrijuma sa atipijom bio 2,59 puta veći kod žena sa debljinom endometrijuma ≥ 11 mm u odnosu na one kod kojih je ona bila < 11 mm (167). Hefler i saradnici su pokazali da je kod asimptomatskih pacijentkinja granična vrednost debljine endometrijuma 11 mm (267). Prema njihovim rezultatima rizik za KE je bio 6,7%, a za kompleksnu hiperplaziju sa atipijom 7,9% (267). Granična vrednost debljine endometrijuma od 10 mm kod asimptomatskih žena je razmatrana u retrospektivnoj studiji Aggarwal i saradnika, prema čijim rezultatima je KE otkriven kod 1,2% žena i hiperplazija endometrijuma sa atipijom kod 2,4% žena, dok ni jedan karcinom nije potvrđen kod žena koje su imale debljinu endometrijuma manju od 10 mm (176). Zadebljanje endometrijuma i određene karakteristike koje se posmatraju na TVUZ pregledu ukazuju na potrebu za daljim ispitivanjem kako bi se utvrdilo šta se krije iza ultrazvučne slike zadebljanog endometrijuma, s obzirom na to da je nalaz nedovoljno specifičan za diferencijaciju benignih promena od maligniteta (19, 268).

U našem istraživanju granična vrednost debljine endometrijuma za pacijentkinje u postmenopauzi je bila 5 mm, u premenopauzi 16 mm, dok je za asimptomatske pacijentkinje bila 11 mm. Rezultati su pokazali da je prosečna debljina endometrijuma izmerena na TVUZ pregledu u ukupnom uzorku bila $16,29 \pm 8,58$ mm. Pacijentkinje sa benignim promenama su imale prosečnu debljinu endometrijuma $15,19 \pm 4,78$ mm, a sa malignim promenama $19,00 \pm 13,99$ mm. Ova vrednost je kod pacijentkinja sa KE bila $19,06 \pm 14,64$ mm. Pacijentkinje koje su imale veću debljinu endometrijuma na TVUZ pregledu su imale predikciju za malignitet od oko 57%. Izračunata je i granična vrednost debljine endometrijuma od 24,5 mm pri kojoj je senzitivnost za

razlikovanje malignih od benignih promena bila niska i iznosila je 26,1%, a specifičnost je bila čak 96,5%.

Pri merenju debljine endometrijuma je važno osim podataka o dobi pacijentkinje, menstrualnom ciklusu ili menopauzi raspolagati i podacima o eventualnoj upotrebi hormonske substitucione terapije i leka tamoksifena u terapiji karcinoma dojke, koji mogu uticati na debljinu endometrijuma (149, 260). Nekoliko istraživanja je pokazalo da je kod pacijentkinja u postmenopauzi koje su koristile lek tamoksifen bio povećan rizik za KE dva do tri puta, što zavisi od doze leka i vremenskog perioda u kome je lek primenjivan (149, 169, 269). Promene endometrijuma mogu nastati u toku upotrebe leka i to u periodu od 6 do 36 meseci (142, 149). Kod pacijentkinja u premenopauzi koje su koristile lek tamoksifen nije zabeležena veća incidenca KE u odnosu na one koje nisu, ali je uočen povećan rizik za nastanak endometrijalnih polipa, zbog čega su indikovane česte kontrole (169). Prema Gupta i saradnicima preporuke su da se kao granična vrednost debljine endometrijuma smatra vrednost veća od 8 mm kod pacijentkinja koje koriste hormonsku supsticionu terapiju u postmenopauzi, ali nemaju prisutan simptom vaginalnog krvarenja (174). Kod pacijentkinja sa postmenopauzalnim krvarenjem, bez obzira da li koriste hormonsku supsticionu terapiju ili lek tamoksifen, granična vrednost debljine endometrijuma je veća od 5mm (174). U našem istraživanju ni jedna pacijentkinja nije koristila hormonsku substitucionu terapiju estrogenom u menopauzi koja može uticati na debljinu endometrijuma. Tri pacijentkinje su imale karcinom dojke i koristile su lek nolvadex (generički naziv tamoksifen) u lečenju karcinoma dojke. Lek su prestale da koriste pre 5 do 7 godina i ovo je bio mali broj pacijentkinja za validnu statističku analizu.

Segment rada u našem istraživanju bio je posvećen faktorima rizika koji su ispitivani u mnogim do sada publikovanim istraživanjima i za koje je pokazano da su povezani sa nastankom KE. Oni su posebno istaknuti jer se na većinu ovih faktora može uticati i time prevenirati nastanak maligniteta. Prema rezultatima dobijenim u našem istraživanju nije postojala statistički značajna razlika između grupe pacijentkinja sa malignim promenama, odnosno KE i grupe pacijentkinja sa benignim promenama endometrijuma u odnosu na ispitivane faktore rizika za koje je bilo moguće načiniti validnu statističku analizu (gojaznost, arterijska hipertenzija, dijabetes, nuliparitet, pozitivna porodična anamneza za karcinome, odnosno KE ili kolorektalni karcinom). Gojaznost i arterijska hipertenzija su se izdvojili kao procentualno najzastupljeniji faktori rizika u obe grupe.

Načinili smo univarijantnu analizu u kojima smo ispitali pojedinačno uticaj svakog faktora rizika za pojavu maligniteta, odnosno KE, od kojih ni jedan nije imao statistički značajan doprinos. Načinili smo i multivarijantnu analizu gde smo svakom ispitivanom faktoru rizika pridružili i starosnu dob pacijentkinja koja se takođe posmatra kao faktor rizika. Na ovaj način smo odredili njihov uticaj na pojavu maligniteta, odnosno KE, ali pri tome nismo dobili statistički značajan doprinos.

Učestalost faktora rizika koji doprinose nastanku KE, naročito gojaznosti, dijabetesa i arterijske hipertenzije, povećava se sa starenjem žena (253). Uticaj upravo na ove faktore rizika može značajno doprineti i prevenciji KE (163). U literaturi se navodi da je gojaznost među ispitivanim faktorima rizika najviše povezana sa nastankom KE (19, 108, 110). Registrovani porast incidence KE se povezuje sa sve većim brojem gojaznih žena u svetu (110, 270). Gojaznost se ističe među faktorima rizika koja doprinosi posebno progresiji hiperplazije endometrijuma u nastanku KE (19). Smatra se da oko 70% gojaznih žena ima početni stadijum KE (271). Renehan i saradnici su u svom istraživanju pokazali da se signifikatno proporcionalno povećava rizik za razvoj KE kod žena sa svakim povećanjem BMI za 5 kg/m² (272). Američki institut za istraživanje raka je sproveo meta analizu koja je obuhvatila 26 istraživanja i pokazano je da se sa povećanjem BMI za 5 kg/m² povećava i rizik za KE i to čak do 50% (108). U publikovanim istraživanjima ima i onih koja su se bavila uticajem gojaznosti na rizik za nastanak KE u određenoj grupi pacijentkinja. Uzimajući u obzir menopauzalni status pokazano je da postoji jaka korelacija između gojaznosti i KE u postmenopauzalnom periodu žena, dok su neka istraživanja pokazala da je ova korelacija bila jača u slučaju pacijentkinja u premenopauzi (108). Clarke i saradnici su ispitali i pokazali da su starosna dob pacijentkinja i BMI faktori rizika povezani kako sa KE, tako i sa atipičnom hiperplazijom i benignim promenama kao što je endometrijalni polip (273).

U literaturi se navodi da je rizik za nastanak nastanak KE kod obolelih pacijentkinja od dijabetesa je 2,12 puta veći u odnosu na zdrave žene, dok je kod gojaznih pacijentkinja ovaj rizik veći za 2,45 puta (274). Ukoliko je gojaznost udružena sa arterijskom hipertenzijom rizik za KE kod ovakvih pacijentkinja je veći za 3,5 puta (274). Ispitivanje arterijske hipertenzije i njene povezanosti kao faktora rizika za nastanak KE je potvrđena u većem broju ranije sprovedenih istraživanja (132). U meta analizi Aune i saradnika potvrđeno je da je arterijska hipertenzija značajan faktor rizika povezan sa KE, pri čemu je relativan rizik za njegov nastanak bio 61% (132).

Zhang i saradnici su u svom istraživanju ispitivali različite metaboličke faktore i zaključili su da postoji korelacija između arterijske hipertenzije, hiperglikemije, hiperlipidemije, BMI koji je veći 25 kg/m², hiperurikemije, tumorskog markera CA 199 i maligne alteracije hiperplazije endometrijuma (275).

Evaluacija različitih promena endometrijuma je pravi dijagnostički izazov za inovativni pristup radiologa (159, 276). Kao deo multidisciplinarnog tima radiolozi bi trebalo da prate najnovija saznanja iz oblasti KE, njegovoj klasifikaciji, dijagnostici, ali i lečenju (51). U oblasti onkološke radiologije DWI sekvenca je kao funkcionalna MRI metoda zajedno sa ADC vrednostima pružila značajne informacije za kvantitativnu analizu i diferencijaciju patoloških promena endometrijuma (159, 202, 226). Sekvenca difuzije je zbog mogućnosti detekcije i prikaza promena koje se dešavaju na molekularnom nivou označena kao imidžing biomarker, a koristi se i za procenu delovanja primenjene terapije na tumorsku leziju i detekciju rezidualnog tumorskog tkiva, diseminacije i recidiva bolesti (159, 202, 215, 277). U literaturi se ukazuje na nedostatak standardizovanih ADC vrednosti i bilo bi korisno da se u svakom radiološkom centru odrede granične ADC vrednosti za različita tkiva, što je u ovom istraživanju načinjeno za benigne promene endometrijuma i KE na osnovu analize i merenja kod ispitivanih pacijentkinja, a koje je jednostavno primeniti u svakodnevnoj kliničkoj praksi (159, 213).

Invazivne dijagnostičke metode kao što su eksplorativna kiretaža i biopsija endometrijuma pomoću kojih se preoperativno dijagnostikuje KE imaju svoja ograničenja i kod 31% pacijentkinja se ne može postaviti dijagnoza, što zahteva ponovnu dijagnostiku (19, 159, 278, 279). Razlozi za to mogu biti neadekvatan uzorak tkiva za patohistološku analizu ili uzorak tkiva dobijen sa neadekvatnog mesta u slučaju fokalne lezije s obzirom da se ove metode izvode na slepo (276, 279). Limitiranost invazivnih procedura može biti i usled teškog izvođenja zbog stenozе grlića materice kada je otežana dilatacija i pristup kavumu materice ili zbog spada genitalnih organa, zatim usled veličine i lokalizacije lezije i eventualnih kongenitalnih malformacija (260, 276). MRI kao neinvazivna dijagnostička metoda u takvim slučajevima može imati značajnu ulogu u diferencijaciji lezija endometrijuma, detekciji KE i stadijuma bolesti preoperativno kao jednog od najvažnijih prognostičkih faktora (159). U odnosu na TVUZ pregled ova metoda je senzitivnija u prikazu promena endometrijuma (280). Posebna pažnja i iskustvo radiologa je potrebno prilikom

analize MRI snimaka, naročito kada je u pitanju rani stadijum KE i detekcija subtilnih karakteristika, jer prezentacija maligniteta i benignih lezija na MRI slici može biti slična (276).

U našem istraživanju je poseban akcenat bio na DWI sa ADC kao inovativnim MRI tehnikama koje omogućavaju kvantitativnu analizu (159). Korelacija MRI nalaza sa patohistološkim nalazom je pokazala visoku senzitivnost MRI (100%) i dobru specifičnost (84,2%) u razlikovanju malignih od benignih lezija endometrijuma što bi moglo doprineti njenoj afirmaciji kao neinvazivne i poželjne dijagnostičke metode (159). Nagoveštava se mogućnost da MRI sa DWI i ADC postane metoda u praćenju žena koje imaju faktore rizika povezane sa nastankom KE i inicijalno benignu promenu endometrijuma, što je prevashodno značajno za rano otkrivanje KE (159).

DWI sekvenca je posebno predmet interesovanja u onkološkom imidžingu u oblasti ginekologije (208). U većini publikovanih istraživanja najviše pažnje je bilo posvećeno upravo ispitivanju sekvence difuzije i njene uloge zajedno sa ADC vrednostima u razlikovanju i preciznijoj dijagnostici KE i benignih lezija endometrijuma, kao i mogućnostima predikcije histološkog gradusa tumora (201, 257, 259, 281-295). Rezultati našeg istraživanja su pokazali da postoji statistički značajna razlika u ADC vrednostima malignih u odnosu na benigne lezije endometrijuma. Prosečne ADC vrednosti malignih lezija su bile $0,822 \pm 0,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, dok su prosečne ADC vrednosti benignih lezija bile $1,349 \pm 0,24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Izračunata je granična, odnosno cut-off ADC vrednost koja je iznosila $0,980 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Rezultati većine istraživanja se slažu da postoji statistički značajna razlika u prosečnim ADC vrednostima KE u odnosu na benigne lezije endometrijuma (93, 98, 159, 281, 292, 296-298). Kvantitativna analiza sa ADC mapom, izmerenim i izračunatim ADC vrednostima je prema Bakir i saradnicima, kao i Ahmed i saradnicima, ključna za radiološku karakterizaciju lezija endometrijuma (159, 259, 299).

Basaran i saradnici su u novijoj publikovanoj studiji ispitivali diferencijaciju malignih i benignih lezija endometrijuma na osnovu ADC vrednosti, kao kvantitativnih vrednosti difuzije i kvalitativne evaluacije signalnih karakteristika lezije na DWI i ADC mapi (287). Pregledi pacijentkinja su kao i u našem istraživanju načinjeni na MRI aparatu jačine 1,5T uz upotrebu osmkanalnog body kalema, ali su pri snimanju DWI korišćene b vrednosti 0, 50, 800 i 1000 s/mm², dok su prema našem protokolu b vrednosti bile 0 i 1200 s/mm² (287). U njihovom istraživanju je bilo uključeno 88 pacijentkinja što je sličan broj kao i u našem uzorku. One su bile

prosečne starosti $59 \pm 10,2$ godine (opseg 45-89 godina), dok su u našem istraživanju bile prosene starosti $63,52 \pm 8,25$ godina (opseg 44-82 godine). Prema njihovim rezultatima maligne promene su bile prisutne kod 36, a benigne promene kod 52 pacijentkinje. Najzastupljeniji malignitet je bio endometrioidni adenokarcinom endometrijuma patohistološki verifikovan kod 31 pacijentkinje, dok su najučestalije benigne promene bile endometrijalni polip i hiperplazija endometrijuma, kao i u našim rezultatima (287). Basaran i saradnici su pokazali da su ADC vrednosti malignih lezija bile statistički signifikantno manje od benignih lezija sa čime se slažu i naši rezultati (287). U njihovom istraživanju upoređivani su rezultati kvalitativne analize i merenja ADC vrednosti koju su načinila dva radiologa nezavisno jedan od drugog. Prema prvom radiologu prosečne ADC vrednosti malignih lezija su bile $0,98 \pm 0,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, a benignih lezija $1,43 \pm 0,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, dok su prema rezultatima analize drugog radiologa ove vrednosti bile $0,94 \pm 0,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ za maligne i $1,46 \pm 0,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ za benigne lezije (287). Takođe su prikazane granične ADC vrednosti za diferencijaciji malignih od benignih lezija, koje su bile $1,048 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i $1,046 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (287). Prema našim rezultatima prosečne ADC vrednosti i granična ADC vrednost su bile manje od njihovih vrednosti.

Kececi i saradnici su u ranije sprovedenom istraživanju prikazali u rezultatima da su ADC vrednosti KE statistički signifikantno niže u odnosu na vrednosti benignih lezija (159, 297). Oni su napomenuli da nije uvek moguć prikaz i pouzdana evaluacija malih promena endometrijuma, što nije bio slučaj u našem istraživanju (159). U pomenutom istraživanju prosečne ADC vrednosti za KE su bile $0,94 \pm 0,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, dok su naše vrednosti bile niže ($0,822 \pm 0,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Prema njihovim rezultatima granična ADC vrednost je bila $1,007 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, dok je prema našim rezultatima granična vrednost bila niža i iznosila je kako je prethodno navedeno $0,980 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (159, 297).

U istraživanju koju su publikovali Çavuşoğlu i saradnici ispitivana je diferencijacija malignih od benignih lezija endometrijuma samo kod pacijentkinja sa postmenopauzalnim krvarenjem (257). U našem istraživanju su bile uključene pacijentkinje u premenopauzi, kao i one koje nisu imale simptom krvarenja, s tim što je njihov broj bio znatno manji od onih sa postmenopauzalnim krvarenjem. U istraživanju su bile uključene pacijentkinje sa zadebljanim endometrijum većim od 5 mm na TVUZ pregledu, tako da je prema prikazanim rezultatima prosečna debljina endometrijuma bila $16,7 \pm 9,3$ mm (257). Pacijentkinje su kao i kod nas bile

snimljene na aparatu magnetne rezonancije jačine 1,5 T, ali su prilikom snimanja DWI sekvence korišćene b vrednosti 0 i 1000 s/mm² za razliku od našeg istraživanja gde su upotrebljene b vrednosti 0 i 1200 s/mm² (159). Njihovo istraživanje je obuhvatilo 38 pacijentkinja sa benignim lezijama i 14 pacijentkinja sa KE. Prosečne ADC vrednosti za KE su bile signifikantno u odnosu na ADC vrednost benignih lezija i iznosile su $0,88 \pm 0,10 \times 10^{-3}$ mm²/s, što je približno prosečnim ADC vrednostima za maligne lezije u našem istraživanju (257). Međutim, izračunata granična ADC vrednost u njihovom istraživanju je bila veća od naše i iznosila je $1,18 \times 10^{-3}$ mm²/s (257). Takođe, prosečne ADC vrednosti za benigne lezije prema njihovim rezultatima su bile veće u odnosu na naše vrednosti i iznosile su $1,78 \pm 0,27 \times 10^{-3}$ mm²/s (257).

U ranije publikovanim istraživanjima sprovedenim na manjim uzorcima pacijentkinja, kao što je to bio slučaj u istraživanju Shen i saradnika, na osnovu analize DWI i merenja ADC vrednosti pokazano je da su prosečne ADC vrednosti karcinoma ($0,864 \pm 0,31 \times 10^{-3}$ mm²/s) bile statistički značajno niže od vrednosti benignih promena endometrija ($1,277 \pm 0,22 \times 10^{-3}$ mm²/s) (159, 295).

Na osnovu izračunate granične ADC vrednosti od $0,980 \times 10^{-3}$ mm²/s u našem istraživanju, senzitivnost za razlikovanje malignih od benignih promena je bila 95,7%, specifičnost 93%, PPV je bila 77,4% i NPV je bila 98,9%. Maligne lezije su patohistološki potvrđene kod 23 pacijentkinje, dok su kod 57 pacijentkinja dijagnostikovane benigne promene. MRI je u korelaciji sa patohistološkim nalazima pokazala senzitivnost od 100%, specifičnost 84,2%, PPV od 71,8% i NPV od 100% u diferencijaciji između benignih i malignih promena endometrija.

U istraživanju sličnom našem, koje su sproveli Elsammak i saradnici, ADC vrednosti malignih lezija su bile statistički značajno manje od vrednosti benignih lezija (292). Prosečne ADC vrednosti benignih promena endometrija su bile $1,44 \pm 0,15 \times 10^{-3}$ mm²/s, a malignih lezija $0,82 \pm 1,09 \times 10^{-3}$ mm²/s (159, 292). Granična ADC vrednost za razlikovanje malignih od benignih lezija je bila $1,19 \times 10^{-3}$ mm²/s (292). Prilikom MRI pregleda u njihovom protokolu su za razliku od našeg korišćene tri različite b vrednosti za DWI sekvencu (0, 800 and 1000 s/mm²) (292). Na osnovu MRI nalaza kod 16 pacijentkinja su promene endometrija bile evidentirane kao maligne, dok su kod 26 pacijentkinja bile svrstane u benigne lezije (292). Komparacijom MRI nalaza sa patohistološkim nalazima, kod 18 pacijentkinja je dijagnostikovano KE, dok su 24 paci-

jentkinje imale benigne promene. Na osnovu izračunate granične ADC vrednosti u ovom istraživanju senzitivnost za razlikovanje KE od benignih promena je bila 88,9%, specifičnost 100%, PPV 100% i NPV 92% (159, 292).

U rezultatima ranije publikovanih istraživanja su prikazane različite granične ADC vrednosti za predikciju malignih promena endometrija, koje su se kretale u opsegu od $0,908 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ do $1,28 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (53, 281, 289, 300, 301). Moharamzad i saradnici su analizirali rezultate jedanaest studija u kojima su granične ADC vrednosti bile od 0,90 do $1,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, dok se senzitivnost u razlikovanju malignih od benignih promena endometrija kretala u opsegu od 80 do 100%, a specifičnost je bila između 75 i 100% (159, 291). Najveća senzitivnost (100%) i specifičnost (97%) su bile prisutne u dve studije sa graničnom ADC vrednošću $0,90 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i $0,98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (159, 291). Senzitivnost od 100% je prikazana i u našim rezultatima, ali je specifičnost bila manja od najveće registrovane specifičnosti među navedenim istraživanjima. Naša granična ADC vrednost korelira sa navedenom vrednošću od $0,980 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Vora i saradnici su pokazali da je granična ADC vrednost za razlikovanje malignih od benignih lezija u njihovom istraživanju bila slična našoj i iznosila je $0,972 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, pri čemu je senzitivnost bila 92,6%, a specifičnost 92,9% (302). Njihove prosečne ADC vrednosti su bile $0,77 \pm 0,12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ za maligne lezije i $1,35 \pm 0,27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ za benigne lezije endometrija. Istu graničnu ADC vrednost kao u našem istraživanju su primenili Wang i saradnici na osnovu koje je senzitivnost za razlikovanje malignih od benignih lezija bila 100%, a specifičnost 97,1% (294). Univerzalnu graničnu ADC vrednost je teško odrediti usled različitih MRI aparata i postavki tehničkih parametara prilikom snimanja, kao i softvera pomoću kojih se mogu izmeriti ADC vrednosti (302).

U rezultatima našeg istraživanja je patohistološki dijagnostikovano KE kod 21 pacijentkinje, među kojima je endometrioidni adenokarcinom endometrija bio prisutan kod 19 pacijentkinja sa prosečnom ADC vrednošću $0,798 \pm 0,10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Serozni karcinom je dijagnostikovano kod dve pacijentkinje sa prosečnom ADC vrednošću $0,857 \pm 0,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. U istraživanju Yan i saradnika najčešći histološki podtip EK je bio takođe endometrioidni adenokarcinom endometrija sa prosečnom ADC vrednošću $0,936 \pm 0,223 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (159, 283). U rezultatima Çavuşoğlu i saradnika sve maligne lezije su bile endometrioidni KE sa

prosečnom ADC vrednošću $0,88 \pm 0,10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (159, 257).

U našem istraživanju je kod jedne pacijentkinje postoperativno patohistološki dijagnostikovani nediferentovani endometrijalni sarkom sa ADC vrednošću od $0,972 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Ova pacijentkinja je bila u postmenopauzi, starosne dobi 54 godine i javila se na ginekološki pregled zbog recidivantnog vaginalnog krvarenja. Na TVUZ pregledu je izmerena debljina endometrijuma bila 21,5 mm i postavljena je sumnja na hiperplaziju endometrijuma. Nediferentovani endometrijalni sarkom je redak tumor i klasifikovan je u grupu endometrijalnih stromalnih sarkoma materice sa incidencom 1-2 na milion žena (303). Prema podacima iz literature ovaj tumor čini svega 0,2% malignih tumora materice i češće se javlja kod žena u premenopazi, dok se histološki visoko gradusni tumori dijagnostikuju kod žena prosečne starosti oko 61 godine (304, 305). Tumor se prezentuje simptomom krvarenja u 90% slučajeva, ali može biti i potpuno asimptomatski (306). Prema histološkom nalazu, tumor čine ćelije slične normalnim ćelijama strome endometrijuma (306). Karcinom se na TVUZ pregledu može pogrešno dijagnostikovati kao polip, miom ili adenomiom, dok MRI pregled može biti značajan u pažljivoj preoperativnoj dijagnostici, a definitivna dijagnoza endometrijalnog sarkoma se postavlja na postoperativnom patohistološkom nalazu (306, 307).

Pored KE znatno češće se dijagnostikuju benigne promene endometrijuma, među kojima su najučestalije hiperplazija i polip endometrijuma (154, 308). Prema rezultatima našeg istraživanja benigne lezije su bile prisutne kod 57 (71,4%) pacijentkinja, a među njima su najzastupljeniji bili polip i hiperplazija endometrijuma bez atipije, što je bio slučaj i u istraživanjima Gharibvand i saradnika, kao i Elsammak i saradnika (159, 282, 292). Hiperplazija endometrijuma nastaje delovanjem povećanog i kontinuiranog nivoa estrogena, koji u odsustvu delovanja progesterona utiče na proliferaciju endometrijuma što može dovesti i do nastanka maligniteta, a rizik se povećava udruženo sa ranije pomenutim faktorima rizika (1, 309). Ona je klasifikovana kao hiperplazija endometrijuma bez atipije i hiperplazija endometrijuma sa atipijom odnosno EIN, što je od kliničkog značaja za dalji terapijski pristup (104, 310). Različiti procesi koji se kontinuirano odvijaju na molekularnom nivou dovode najpre do nastanka hiperplazije endometrijuma bez atipije, zatim do kompleksne hiperplazije sa atipijom na čijoj osnovi nastaje KE (250). U literaturi se hiperplazija endometrijuma sa atipijom definiše kao prekursora lezija za nastanak KE (1, 19, 104, 310). Smatra se da je ona slična dobro diferentovanom endometrioidnom

EK (311). Pacijentkinje sa dijagnostikovanom ovom vrstom hiperplazije imaju povećan rizik za razvoj KE ili je on istovremeno prisutan što se kasnije verifikuje na postoperativnom patohistološkom nalazu (1, 310, 312, 313). Trimble i saradnici su ukazali na mogućnost otežane patohistološke diferencijacije karcinoma i hiperplazije endometrijuma preoperativno (314). Nekoliko studija je pokazalo da je rizik za istovremeno prisustvo KE kod pacientkinja sa dijagnostikovanom atipičnom hiperplazijom endometrijuma veći od 50% (104, 311, 315). Prema rezultatima ranijih studija, KE je postoperativno dijagnostikovano kod 10-59% pacientkinja koje su imale atipičnu hiperplaziju endometrijuma (309, 310). U literaturi se navodi da je KE koji nastane na terenu hiperplazije u više od 90% slučajeva histološki dobro diferencijovan tumor i lokalizovan u kavumu materice ili infiltrira miometrijum manje od 50% (1). Interesantno je da se povećan rizik za KE kod pacientkinja koje imaju hiperplaziju endometrijuma vezuje za gubitak PTEN gena (316). Operativno lečenje je indikovano kada je u pitanju atipična hiperplazija, odnosno EIN, usled povećanog rizika za istovremeno prisustvo karcinoma (309). Natarajan i saradnici ističu potencijalnu dijagnostičku vrednost MRI u detekciji istovremenog prisustva maligne lezije kod pacijenata sa atipičnom hiperplazijom endometrijuma (159, 317). Dve pacientkinje u našem istraživanju su na MR pregledu imale suspektne maligne lezije endometrijuma koje su nakon eksplorativne kiretaže patohistološki dijagnostikovane kao hiperplazija endometrijuma sa atipijom. Na postoperativnom patohistološkom izveštaju je definitivno potvrđena dijagnoza KE. Takođe, kod jedne pacientkinje na MRI pregledu je bila suspektne maligne lezije, ali je preoperativno i postoperativno patohistološki verifikovana hiperplazija endometrijuma sa atipijom.

Važni prognostički faktori za KE su histološki podtip tumora, histološki gradus, stadijum bolesti, dubina invazije miometrijuma i prisustvo LVI (53, 54, 318). Stadijum bolesti i histološki gradus koreliraju sa rizikom za prisustvo metastatski izmenjenih limfnih čvorova i prognozom bolesti (53, 54, 318). KE nižeg histološkog gradusa imaju manju gustinu ćelija i veće kretanje molekula vode u matriksu, pa prema tome teže većim ADC vrednostima (319). KE većeg histološkog gradusa imaju veću gustinu ćelija što smanjuje prostore između ćelija i difuziju tako da se očekuje se da imaju niže ADC vrednosti (195). U prethodnim publikacijama rezultati su različiti o mogućnosti ADC u određivanju histološkog gradusa tumora. Pojedina istraživanja su pokazala da ne postoji statistički značajna korelacija između ADC vrednosti i određenog histološkog gradusa tumora sa čime se slažu i naši rezultati (93, 98, 213, 257, 259, 295, 301, 320,

321). U našem istraživanju nije postojala statistički značajna razlika u ADC vrednostima između tri različita histološka gradusa tumora koja bi omogućila njihovu diferencijaciju. U nekoliko istraživanja je pokazano da su ADC vrednosti HG3 signifikantno niže u odnosu na HG1 (201, 205, 285, 322, 323). Tamai i saradnici su osim toga uočili da postoji preklapanje u ADC vrednostima između različitih histoloških gradusa (202). U našem istraživanju su se prosečne ADC vrednosti između HG1 i HG3 preklapale i iznosile su $0,856 \pm 0,07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i $0,857 \pm 0,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, dok je prosečna ADC vrednost HG2 bila $0,772 \pm 0,10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Perez i saradnici su u svom istraživanju određivali minimalne i prosečne ADC vrednosti za različite histološke graduse KE (195). Pregledi su načinjeni na MRI aparatu jačine 3T uz korišćenje b vrednosti 0 i 1000 s/mm² prilikom akvizicije DWI. Prosečne ADC vrednosti za HG1, HG2 i HG3 su bile istim redosledom $1,13 \pm 0,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $0,99 \pm 0,14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i $0,86 \pm 0,17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (195). Pokazano je da su prosečne ADC vrednosti HG2 i HG3 bile statistički signifikantno manje od procene ADC vrednosti HG1 (195). Seo i saradnici su takođe pokazali da su prosečne ADC vrednosti HG2 i HG3 bile statistički signifikantno manje u odnosu na HG1 (324). U studijama Yan i saradnika postojala je statistički značajna razlika u prosečnim ADC vrednostima nisko gradusnih tumora (HG1 i HG2) u odnosu na visoko gradusne tumore (HG3) (283). Prosečne ADC vrednosti za HG1, HG2 i HG3 su bile istim redosledom $0,921 \pm 0,133 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $0,968 \pm 0,240 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i $0,917 \pm 0,184 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (283). Prema rezultatima istraživanja koje su publikovali Ozturk i autori, prosečne ADC vrednosti visoko gradusnih KE subile signifikantno niže u odnosu na nisko gradusne tumore sa čime se slažu i rezultati istraživanja Tanaka i autora (208, 322). Kakkar i saradnici su pokazali da su prosečne ADC vrednosti KE za HG1, HG2 i HG3 bile istim redosledom $0,72 \pm 0,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $0,76 \pm 0,17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i $0,74 \pm 0,12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (323). Postojala je statistički značajna razlika u ADC vrednostima između HG1 i HG2. Međutim, druge studije na većem uzorku su pokazale suprotne rezultate, ukazujući na to da su bilo kakve razlike u ADC vrednostima male i zanemarljive, bez obzira da li su izračunate prosečne, minimalne ili maksimalne ADC vrednosti (201, 301, 321, 325).

U našem istraživanju, za razliku od većine do sada publikovanih istraživanja koja su se bavila magnetnom rezonancom EK, MRI pregled je načinjen pre postavljanja patohistološke dijagnoze. Radiolozi prilikom MRI analize nisu imali uvid u patohistološke dijagnoze što bi moglo imati uticaja na njihovu evaluaciju. Na taj način smo želeli da ispitamo pouzdanost MRI kao

neivazivnog dijagnostičkog modaliteta u razlikovanju malignih od benignih lezija endometrijuma. Pored kvalitativne radiološke evaluacije uključili smo i kvantitativnu evaluaciju koja podrazumeva merenje ADC vrednosti. U našem istraživanju su pacijentkinje pregledane na MRI sa punom debljinom endometrijuma jer je MRI pregled načinjen pre kiretaže. Prednost MRI je i u adekvatnoj trijaži pacijenata planiranih za invazivnu proceduru (259). Ukoliko se prvo uradi eksplorativna kiretaža ili histeroskopija, to može imati uticaja na izmerene ADC vrednosti u promenama endometrijuma na MRI pregledu (259).

Sekvenca difuzije u odnosu na konvencionalne sekvence ima slabiju prostornu rezoluciju, ali s druge strane pruža dobru kontrastnost i izdvajanje tumorske lezije od normalnog tkiva (226). S obzirom na restrikciju difuzije koja postoji u malignom tkivu, odabirom većih b vrednosti može se postići jači intenzitet signala u tumorskoj promeni i veća kontrastnost u odnosu na okolno zdravo tkivo, što je značajno pogotovo u slučaju malih lezija (61, 226). ADC vrednosti koje merimo zavise od izbora b vrednosti posebno onih koje su veće od 1000 s/mm^2 i spadaju u red visokih b vrednosti (226). U našem istraživanju smo za dobijanje DWI slika koristili b vrednosti 0 i 1200 s/mm^2 . Visokim b vrednostima prilikom pregleda abdomena i karlice smatraju se one koje su veće od 1000 s/mm^2 (226). Prema podacima iz literature sa povećanjem b vrednosti se dobija bolji signal i kontrastnost tako da se može bolje diferencirati naročito maligna lezija od okolnog normalnog tkiva (61, 326). Uvidom u dosadašnje publikovane radove iz oblasti dijagnostike lezija endometrijuma na MRI pregledu, prema našem saznanju jedini smo koristili b vrednost 1200 s/mm^2 , dok su u ostalim istraživanjima korišćene b vrednosti iz opsega $0\text{-}1000 \text{ s/mm}^2$. Takođe, osim ADC mape u sivoj skali koristili smo i kolorne mape koje daju bolju kvalitativnu evaluaciju proširenosti tumora i mogu pomoći u detekciji subtilnijih promena (203).

U našem istraživanju zbog malog broja pacijentkinja sa malignim promenama u ukupnom uzorku, zaključci o ADC vrednostima u predikciji histološkog gradusa tumora su limitirane. Istraživanjem je bio obuhvaćen i period epidemije korona virusa zbog čega je bilo prisutno i osipanje broja pacijentkinja. Od 27 pacijentkinje koje su isključene iz istraživanja, u mnogim slučajevima nije bilo moguće postaviti adekvatnu patohistološku dijagnozu na osnovu kiretaže zbog nedovoljnog uzorka.

Najnoviji radovi o primeni veštačke inteligencije odnosno o *deep learning* metodama okupiraju interesovanje prestižnih naučnih časopisa u oblasti medicine (159). Među ovim meto-

dama se kao podgrupa izdvajaju *weakly deep learning* metode, zasnovane na konceptu neuronskih mreža pomoću kojih su postignute odlične performanse u prepoznavanju određenih obrazaca slike (159, 327). U oblasti MR dijagnostike KE objavljeni su radovi koji su ispitivali *deep learning* metode u određivanju stadijuma ranog KE na MRI, u predikciji invazije miometrijuma, u određivanju dubine invazije miometrijuma i identifikaciji lezije na MR slikama (159, 276, 328-332). Urushibara i saradnici su u retrospektivnom istraživanju ispitivali i poredili efikasnost *deep learning* metoda u dijagnostici KE na MRI slikama sa evaluacijom načinjenom od strane tri radiologa (159, 327). Osim KE čija je dijagnoza bila patohistološki potvrđena, istraživanje je obuhvatilo i benigne lezije. Prema njihovim rezultatima ovaj model je pokazao na osnovu jedne slike na ADC mapi i jedne slike na T1W postkontrastnoj sekvenci u aksijalnoj ravniznačajno bolji rezultat u detekciji KE u poređenju sa evaluacijom radiologa (159, 327). U ovom istraživanju su takođe ispitivane slike sa drugim sekvencama koje su bile pridodate ADC mapi i postkontrastnim T1W slikama koje su u nekim slučajevima imale nesignifikantan doprinos u dijagnostici (159, 327). Autori su istakli nekoliko ograničenja njihovog istraživanja. Jedno od ograničenja je bilo da je procena načinjena samo na osnovu jedne slike iz odgovarajuće sekvence za razliku od našeg rada gde je vršena procena slika iz svih sekvenci, kako bi se što preciznije mogao postaviti ROI u promeni i izmeriti ADC vrednost (159).

Naprednije *deep learning* metode još nisu svuda dostupne, pa ni u našoj zemlji, ali je metoda koji smo mi primenili široko dostupana i jednostavna za izvođenje u svakodnevnoj, rutinskoj kliničkoj praksi prilikom evaluacije MRI snimaka. *Deep learning* metode su utrenirane za izvršavanje određenog, specifičnog zadatka tako da zahtevaju proveru, jer mogu imati neke nedostatke u zavisnosti od input podataka i načina kako su utrenirani za izvršenje specifičnog zadatka (159, 333). Model može na osnovu input podataka da nauči određene karakteristične parametre regije uterusa (159, 328). U našem uzorku pacijentkinja imali smo jedan slučaj sa dvorogom matericom (lat. uterus bicornis) gde smo merili ADC vrednosti u korpusu u kojem je bilo prisutno zadebljanje endometrijuma, dok je endometrijum u drugom korpusu bio tanak (159). Postavlja se pitanje da li bi *weakly deep learning* metode mogle adekvatno prepoznati i evaluirati ovakve specifične slučajeve gde postoji odstupanje, što bi značilo da je ljudski faktor još uvek nezamenjiv (159).

6 ZAKLJUČCI

1. ADC vrednosti malignih promena su statistički značajno niže od ADC vrednosti benignih promena endometrijuma materice. Prema rezultatima dobijenim u našem istraživanju, DWI sekvenca sa izmerenim ADC vrednostima predstavlja korisno sredstvo za potpuniji uvid u kvantitativnu MRI analizu u diferencijaciji malignih od benignih lezija endometrijuma što može doprineti unapređenju kliničke prakse. Određivanje granične, odnosno cut-off ADC vrednosti, doprinosi procentualno visokoj tačnosti u predikciji malignih promena, odnosno KE sa visokom senzitivnošću i dobrom specifičnošću.
2. Prema našim rezultatima nije postojala statistički značajna razlika u ADC vrednostima između različitih histoloških gradusa KE, što nije potvrdilo našu hipotezu da su ADC vrednosti HG3 statistički značajno niže u odnosu na HG1. Trebalo bi uzeti u obzir moguću limitiranost usled manjeg broja pacijentkinja sa KE u ukupnom uzorku. Buduća istraživanja na većem uzorku pacijentkinja sa KE bi mogla doprineti rezultatima u proceni i predikciji histološkog gradusa tumora kao važnog prognostičkog faktora.
3. U korelaciji sa patohistološkim nalazima, MRI kao radiološka neinvazivna dijagnostička metoda je pokazala visoku senzitivnost (100%) i NPV (100%) u diferencijaciji između benignih promena endometrijuma i malignih promena, odnosno KE, dok su specifičnost i PPV bile manje i iznosile su istim redom 84,2% i 71,8%.
4. U našem istraživanju pored malignih promena, odnosno KE, sa većom učestalošću su dijagnostikovane benigne promene endometrijuma od kojih su najzastupljenije bile polip i hiperplazija endometrijuma bez atipije. Najčešći histološki podtip KE je bio endometrioidni adenokarcinom endometrijuma.
5. Između debljine endometrijuma izmerene na TVUZ pregledu u odnosu na MRI pregled dobijena je statistički značajna korelacija.
6. Komparacijom ROC krive, koja predstavlja senzitivnost i specifičnost ADC vrednosti u diferencijaciji između benignih i malignih promena i ROC krive, koja predstavlja senzi-

tivnost i specifičnost TVUZ izmerene debljine endometrijuma u diferencijaciji između benignih i malignih promena pokazano je da su ADC vrednosti statistički značajniji prediktor maligniteta u odnosu na debljinu endometrijuma na TVUZ pregledu.

7. U našem istraživanju nije postojala statistički značajna razlika između grupe pacijentkinja sa malignim promenama, odnosno KE i grupe pacijentkinja sa benignim promenama endometrijuma u odnosu na ispitivane faktore rizika za koje je mogla biti načinjena validna statistika analiza (gojaznost, arterijska hipertenzija, dijabetes, nuliparitet, pozitivna porodična anamneza za karcinom, odnosno KE ili kolorektalni karcinom). Gojaznost i arterijska hipertenzija su bili najzastupljeniji faktori rizika u obe grupe. Univarijatnom analizom određen je pojedinačno uticaj svakog faktora rizika za pojavu maligniteta, odnosno KE, od kojih ni jedan nije imao statistički značajan doprinos. Multivarijanta analiza nije pokazala statistički značajan doprinos za pojavu maligniteta, odnosno KE, ni za jedan od ispitivanih faktora rizika kome je pridružena starosna dob pacijentkinja.

7 LITERATURA

1. Zhao J, Hu Y, Zhao Y, Chen D, Fang T, Ding M. Risk factors of endometrial cancer in patients with endometrial hyperplasia: implication for clinical treatments. *BMC Womens Health*. 2021 Aug 25;21(1):312. doi: 10.1186/s12905-021-01452-9.
2. Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Oct;155(1):45-60. doi: 10.1002/ijgo.13866.
3. Ravegnini G, Gorini F, De Crescenzo E, De Leo A, De Biase D, Di Stanislao M, et al. Can miRNAs be useful biomarkers in improving prognostic stratification in endometrial cancer patients? An update review. *Int J Cancer*. 2022 Apr 1;150(7):1077-90. doi: 10.1002/ijc.33857.
4. Corr B, Cosgrove C, Spinosa D, Guntupalli S. Endometrial cancer: molecular classification and future treatments. *BMJ Med*. 2022 Oct 31;1(1):e000152. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000152.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
6. Cancer fact sheets [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. c2020 – [cited 2022 Dec 22]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/24-Corpus-uteri-fact-sheet.pdf>.
7. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan;73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763.
8. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan;72(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21708.
9. Miljuš D, Živković Perišić S, Božić Z, urednici. Maligni tumori u Republici Srbiji 2019. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”; 2021.
10. Population fact sheets [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. c2020 – [cited 2022 Dec 22]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/688-serbia-fact-sheets.pdf>.
11. Wu Y, Sun W, Liu H, Zhang D. Age at Menopause and Risk of Developing Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019 May 29;2019:8584130. doi: 10.1155/2019/8584130.
12. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Jan;27(1):16-41. doi: 10.1093/annonc/mdv484.
13. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*. 2007 Mar;109(3):655-62. doi: 10.1097/01.AOG.0000255980.88205.15.
14. Iram S, Musonda P, Ewies AA. Premenopausal bleeding: When should the endometrium be investigated?--A retrospective non-comparative study of 3006 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Jan;148(1):86-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.09.023.
15. Đorđević B, Stanojević Z. Karcinom endometrijuma i prekursorne lezije. *Srp Arh Celok Lek*. 2007; 135: 230-4.
16. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Gianneli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Sep;33(9):860-77. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.

17. Masood M, Singh N. Endometrial carcinoma: changes to classification (WHO 2020). *Diagn Histopathol*. 2021 Dec;27 (12):493-9. doi:10.1016/j.mpdhp.2021.09.003.
18. Baiden-Amisshah REM, Annibali D, Tuybaerts S, Amant F. Endometrial Cancer Molecular Characterization: The Key to Identifying High-Risk Patients and Defining Guidelines for Clinical Decision-Making? *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 7;13(16):3988. doi: 10.3390/cancers13163988.
19. Bhardwaj V, Sharma A, Parambath SV, Gul I, Zhang X, Lobie PE, Qin P, Pandey V. Machine Learning for Endometrial Cancer Prediction and Prognostication. *Front Oncol*. 2022 Jul 27;12:852746. doi: 10.3389/fonc.2022.852746.
20. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol*. 2000 Mar;13(3):295-308. doi: 10.1038/modpathol.3880051.
21. Njoku K, Barr CE, Crosbie EJ. Current and Emerging Prognostic Biomarkers in Endometrial Cancer. *Front Oncol*. 2022 Apr 22;12:890908. doi: 10.3389/fonc.2022.890908.
22. Pérez-Martín AR, Castro-Eguiluz D, Cetina-Pérez L, Velasco-Torres Y, Bahena-González A, Montes-Servín E, et al. Impact of metabolic syndrome on the risk of endometrial cancer and the role of lifestyle in prevention. *Bosn J Basic Med Sci*. 2022 Jul 29;22(4):499-510. doi: 10.17305/bjbms.2021.6963.
23. Meissnitzer M, Forstner R. MRI of endometrium cancer - how we do it. *Cancer Imaging*. 2016 May 9;16:11. doi: 10.1186/s40644-016-0069-1.
24. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2015 Apr;125(4):1006-26. doi: 10.1097/01.AOG.0000462977.61229.de.
25. Zheng W, Baker HE, Mutter GL. Involution of PTEN-null endometrial glands with progestin therapy. *Gynecol Oncol*. 2004 Mar;92(3):1008-13. doi: 10.1016/j.ygyno.2003.11.026.
26. Urlick ME, Bell DW. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer. *Nat Rev Cancer*. 2019 Sep;19(9):510-21. doi: 10.1038/s41568-019-0177-x.
27. Banno K, Yanokura M, Iida M, Masuda K, Aoki D. Carcinogenic mechanisms of endometrial cancer: involvement of genetics and epigenetics. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Aug;40(8):1957-67. doi: 10.1111/jog.12442.
28. Segedi D, Kesić V, Đorđević B. Karcinom endometrijuma. In: Đorđević S, Kesić V, editors. *Ginekološka onkologija*. Novi Sad: Udruženje za ginekološku onkologiju Srbije, Medicinski fakultet Novi Sad, SCAN Studio; 2009. p. 177-98.
29. Milošević J, Đorđević B, Tasić M. Uticaj menopauzalnog statusa na učestalost i patohistološke karakteristike hiperplazije i karcinoma endometrijuma kod bolesnica sa nenormalnim uterusnim krvarenjem. *Acta Medica Medianae*. 2008; 47(2):33-7.
30. Wan J, Gao Y, Zeng K, Yin Y, Zhao M, Wei J, et al. The levels of the sex hormones are not different between type 1 and type 2 endometrial cancer. *Sci Rep*. 2016 Dec 21;6:39744. doi: 10.1038/srep39744.
31. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol*. 2013 Jul 10;31(20):2607-18. doi: 10.1200/JCO.2012.48.2596.
32. Herbst F, Dickman PW, Moberg L, Högberg T, Borgfeldt C. Increased incidence and improved survival in endometrial cancer in Sweden 1960-2014: a population-based registry survey. *BMC Cancer*. 2023 Mar 27;23(1):276. doi: 10.1186/s12885-023-10746-0.
33. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Westin SN, Aoki D, et al. Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Dec 9;7(1):88. doi: 10.1038/s41572-021-00324-8.

34. Denschlag D, Ulrich U, Emons G. The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. *Dtsch Arztebl Int.* 2010 Aug;108(34-35):571-7. doi: 10.3238/arztebl.2011.0571.
35. Maxwell GL, Risinger JI, Hayes KA, Alvarez AA, Dodge RK, Barrett JC, et al. Racial disparity in the frequency of PTEN mutations, but not microsatellite instability, in advanced endometrial cancers. *Clin Cancer Res.* 2000 Aug;6(8):2999-3005.
36. Lobo FD, Thomas E. Type II endometrial cancers: A case series. *J Midlife Health.* 2016 Apr-Jun;7(2):69-72. doi: 10.4103/0976-7800.185335.
37. De Leo A, Santini D, Ceccarelli C, Santandrea G, Palicelli A, Acquaviva G, et al. What Is New on Ovarian Carcinoma: Integrated Morphologic and Molecular Analysis Following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital Tumors. *Diagnostics (Basel).* 2021 Apr 14;11(4):697. doi: 10.3390/diagnostics11040697.
38. McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol.* 2018 Apr;244(5):538-49. doi: 10.1002/path.5034.
39. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet.* 2005 Aug 6-12;366(9484):491-505. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67063-8.
40. McCluggage WG, Singh N, Gilks CB. Key changes to the World Health Organization (WHO) classification of female genital tumours introduced in the 5th edition (2020). *Histopathology.* 2022 Apr;80(5):762-78. doi: 10.1111/his.14609.
41. Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology.* 2020 Jan;76(1):52-63. doi: 10.1111/his.14015.
42. Santoro A, Angelico G, Travaglino A, Inzani F, Arciuolo D, Valente M, et al. New Pathological and Clinical Insights in Endometrial Cancer in View of the Updated ESGO/ESTRO/ESP Guidelines. *Cancers (Basel).* 2021 May 26;13(11):2623. doi: 10.3390/cancers13112623.
43. Abada E, Banet N, Quddus MR. Variants of in situ carcinoma of the endometrium: Clear cell and gastrointestinal types, with a review of the literature. *Gynecol Oncol Rep.* 2022 Oct 7;44:101078. doi: 10.1016/j.gore.2022.101078.
44. Yin FF, Zhao LJ, Ji XY, Duan N, Wang YK, Zhou JY, et al. Intra-tumor heterogeneity for endometrial cancer and its clinical significance. *Chin Med J (Engl).* 2019 Jul 5;132(13):1550-62. doi: 10.1097/CM9.0000000000000286.
45. Zong L, Mo S, Sun Z, Lu Z, Chen J, Yu S, et al. Incorporating Molecular Classification When Stratifying the Survival Risk of Patients with High-Grade Endometrial Carcinomas. *J Clin Med.* 2023 Jan 9;12(2):530. doi: 10.3390/jcm12020530.
46. Goulder A, Gaillard SL. Molecular classification of endometrial cancer: entering an era of precision medicine. *J Gynecol Oncol.* 2022 May;33(3):e47. doi: 10.3802/jgo.2022.33.e47.
47. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer.* 2015 Jul 14;113(2):299-310. doi: 10.1038/bjc.2015.190.
48. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, Leung S, Bunz A, Magrill J, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population based case series. *Ann Oncol.* 2018 May 1;29(5):1180-8. doi: 10.1093/annonc/mdy058.
49. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileshkin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. TransPORTEC consortium. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk

- Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 10;38(29):3388-97. doi: 10.1200/JCO.20.00549.
50. Arora S, Balasubramaniam S, Zhang W, Zhang L, Sridhara R, Spillman D, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab plus Lenvatinib for Endometrial Carcinoma, a Collaborative International Review under Project Orbis. *Clin Cancer Res*. 2020 Oct 1;26(19):5062-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3979.
51. Luna C, Balcacer P, Castillo P, Huang M, Alessandrino F. Endometrial cancer from early to advanced-stage disease: an update for radiologists. *Abdom Radiol (NY)*. 2021 Nov;46(11):5325-36. doi: 10.1007/s00261-021-03220-7.
52. Sechidis K, Papangelou K, Metcalfe PD, Svensson D, Weatherall J, Brown G. Distinguishing prognostic and predictive biomarkers: an information theoretic approach. *Bioinformatics*. 2018 Oct 1;34(19):3365-76. doi: 10.1093/bioinformatics/bty357.
53. Takeuchi M, Matsuzaki K, Nishitani H. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of endometrial cancer: differentiation from benign endometrial lesions and preoperative assessment of myometrial invasion. *Acta Radiol*. 2009 Oct;50(8):947-53. doi: 10.1080/02841850903099981.
54. Yamada I, Miyasaka N, Kobayashi D, Wakana K, Oshima N, Wakabayashi A, et al. Endometrial Carcinoma: Texture Analysis of Apparent Diffusion Coefficient Maps and Its Correlation with Histopathologic Findings and Prognosis. *Radiol Imaging Cancer*. 2019 Nov 29;1(2):e190054. doi: 10.1148/rycan.2019190054.
55. Chryssou EG, Manikis GC, Ioannidis GS, Chaniotis V, Vrekoussis T, Maris TG, et al. Diffusion Weighted Imaging in the Assessment of Tumor Grade in Endometrial Cancer Based on Intravoxel Incoherent Motion MRI. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Mar 12;12(3):692. doi: 10.3390/diagnostics12030692.
56. Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, Mitchell DG, Reinhold C. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. *Radiology*. 2013 Mar;266(3):717-40. doi: 10.1148/radiol.12120315.
57. Spencer JA, Messiou C, Swift SE. MR staging of endometrial cancer: needed or wanted? *Cancer Imaging*. 2008 Jan 23;8(1):1-5. doi: 10.1102/1470-7330.2008.0001.
58. Ørtoft G, Dueholm M, Mathiesen O, Hansen ES, Lundorf E, Møller C, et al. Preoperative staging of endometrial cancer using TVS, MRI, and hysteroscopy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013 May;92(5):536-45. doi: 10.1111/aogs.12103.
59. Bianco B, Barbosa CP, Trevisan CM, Laganà AS, Montagna E. Endometrial cancer: a genetic point of view. *Transl Cancer Res*. 2020 Dec;9(12):7706-15. doi: 10.21037/tcr-20-2334.
60. Morrison J, Balega J, Buckley L, Clamp A, Crosbie E, Drew Y, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) uterine cancer guidelines: Recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022 Mar;270:50-89. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.11.423.
61. Das SK, Niu XK, Wang JL, Zeng LC, Wang WX, Bhetuwal A, et al. Usefulness of DWI in preoperative assessment of deep myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging*. 2014 Nov 12;14(1):32. doi: 10.1186/s40644-014-0032-y.
62. Soslow RA, Tornos C, Park KJ, Malpica A, Matias-Guiu X, Oliva E, et al. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2019 Jan;38 (1):S64-S74. doi: 10.1097/PGP.0000000000000518.

63. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Jan;31(1):12-39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.
64. Zhu Y, Shi L, Chen P, Zhang Y, Zhu T. Identification of six candidate genes for endometrial carcinoma by bioinformatics analysis. *World J Surg Oncol*. 2020 Jul 8;18(1):161. doi: 10.1186/s12957-020-01920-w.
65. Akhavan S, Kazemi Z, Kahkhay K, et al: Positive peritoneal cytology as a predictor of prognosis in early stage of endometrioid adenocarcinoma. *Iran J Cancer Preven* 2017;10(2):1–6.
66. Jurcevic S, Klinga-Levan K, Olsson B, Ejeskär K. Verification of microRNA expression in human endometrial adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2016 Apr 2;16:261. doi: 10.1186/s12885-016-2296-z.
67. Yen TT, Wang TL, Fader AN, Shih IM, Gaillard S. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2020 Jan;39(1):26-35. doi: 10.1097/PGP.0000000000000585.
68. Gargya P, Bálint BL. Histological Grade of Endometrioid Endometrial Cancer and Relapse Risk Can Be Predicted with Machine Learning from Gene Expression Data. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 27;13(17):4348. doi: 10.3390/cancers13174348.
69. Conlon N, Leitao MM Jr, Abu-Rustum NR, Soslow RA. Grading uterine endometrioid carcinoma: a proposal that binary is best. *Am J Surg Pathol*. 2014 Dec;38(12):1583-7. doi: 10.1097/PAS.0000000000000327.
70. Murali R, Davidson B, Fadare O, Carlson JA, Crum CP, Gilks CB, et al. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. *Int J Gynecol Pathol*. 2019 Jan;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S40-S63. doi: 10.1097/PGP.0000000000000491.
71. Zannoni GF, Vellone VG, Arena V, Prisco MG, Scambia G, Carbone A, et al. Does high-grade endometrioid carcinoma (grade 3 FIGO) belong to type I or type II endometrial cancer? A clinical-pathological and immunohistochemical study. *Virchows Arch*. 2010 Jul;457(1):27-34. doi: 10.1007/s00428-010-0939-z.
72. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1995 Jan 1;75(1):81-6. doi: 10.1002/1097-0142(19950101)75:13.0.co;2-f.
73. Toptaş T, Peştereli E, Bozkurt S, Erdoğan G, Şimşek T. Relationships of nuclear, architectural and International Federation of Gynecology and Obstetrics grading systems in endometrial cancer. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2018 Mar 1;19(1):17-22. doi: 10.4274/jtgga.2017.0004.
74. Janjić M A. Patologija ženskog genitalnog sistema. Beograd: Srpska knjiga; 1992.
75. Van der Putten LJ, van de Vijver K, Bartosch C, Davidson B, Gatiús S, Matias-Guiu X, et al. Reproducibility of measurement of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Virchows Arch*. 2017 Jan;470(1):63-8. doi: 10.1007/s00428-016-2035-5.
76. Aracki-Trenkic A, Stojanov D, Petric A, Benedeto-Stojanov D, Trenkic M, Ignjatovic J. The role of magnetic resonance imaging in the evaluation of endometrial carcinoma. *J BUON*. 2016 May-Jun;21(3):542-8.
77. Mateva S, Nikolova M, Yordanov A. Patterns of Myometrial Invasion in Endometrial Adenocarcinoma with Emphasizing on Microcystic, Elongated and Fragmented (MELF) Glands

- Pattern: A Narrative Review of the Literature. *Diagnostics* (Basel). 2021 Sep 18;11(9):1707. doi: 10.3390/diagnostics11091707.
78. Wang J, Xu P, Yang X, Yu Q, Xu X, Zou G, et al. Association of Myometrial Invasion With Lymphovascular Space Invasion, Lymph Node Metastasis, Recurrence, and Overall Survival in Endometrial Cancer: A Meta-Analysis of 79 Studies With 68,870 Patients. *Front Oncol*. 2021 Oct 21;11:762329. doi: 10.3389/fonc.2021.762329.
 79. Lin G, Ng KK, Chang CJ, Wang JJ, Ho KC, Yen TC, et al. Myometrial invasion in endometrial cancer: diagnostic accuracy of diffusion-weighted 3.0-T MR imaging--initial experience. *Radiology*. 2009 Mar;250(3):784-92. doi: 10.1148/radiol.2503080874.
 80. Faria SC, Sagebiel T, Balachandran A, Devine C, Lal C, Bhosale PR. Imaging in endometrial carcinoma. *Indian J Radiol Imaging*. 2015 Apr-Jun;25(2):137-47. doi: 10.4103/0971-3026.155857.
 81. Moatasim A, Hameed Z, Ahmad I. Assessment of lymphovascular invasion in early stage endometrial carcinoma - a retrospective study. *Surg Exp Pathol*. 2021; 4 (9):1-6. <https://doi.org/10.1186/s42047-021-00091-6>.
 82. Kim SI, Yoon JH, Lee SJ, Song MJ, Kim JH, Lee HN, et al. Prediction of lymphovascular space invasion in patients with endometrial cancer. *Int J Med Sci*. 2021 Jun 1;18(13):2828-34. doi: 10.7150/ijms.60718.
 83. Abakay CD, Arslan S, Kurt M, Cetintas S. Improving locoregional outcome in high-intermediate-risk and high-risk stage I endometrial cancer with surgical staging followed by brachytherapy. *Radiat Oncol J*. 2022 Jun;40(2):103-10. doi: 10.3857/roj.2021.00864.
 84. Stålberg K, Bjurberg M, Borgfeldt C, Carlson J, Dahm-Kähler P, Flöter-Rådestad A, et al. Lymphovascular space invasion as a predictive factor for lymph node metastases and survival in endometrioid endometrial cancer - a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study. *Acta Oncol*. 2019 Nov;58(11):1628-33. doi: 10.1080/0284186X.2019.1643036.
 85. Veade AE, Foote J, Ehrisman J, Broadwater G, Davidson BA, Lee PS, et al. Associations between lymphovascular space invasion, nodal recurrence, and survival in patients with surgical stage I endometrioid endometrial adenocarcinoma. *World J Surg Oncol*. 2019 May 10;17(1):80. doi: 10.1186/s12957-019-1620-x.
 86. Jorge S, Hou JY, Tergas AI, Burke WM, Huang Y, Hu JC, et al. Magnitude of risk for nodal metastasis associated with lymphovascular space invasion for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2016 Mar;140(3):387-93. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.01.002.
 87. Hahn HS, Lee IH, Kim TJ, Lee KH, Shim JU, Kim JW, et al. Lymphovascular space invasion is highly associated with lymph node metastasis and recurrence in endometrial cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2013 Jun;53(3):293-7. doi: 10.1111/ajo.12089.
 88. Dong Y, Cheng Y, Tian W, Zhang H, Wang Z, Li X, et al. An Externally Validated Nomogram for Predicting Lymph Node Metastasis of Presumed Stage I and II Endometrial Cancer. *Front Oncol*. 2019 Nov 14;9:1218. doi: 10.3389/fonc.2019.01218.
 89. Sadozye AH, Harrand RL, Reed NS. Lymphovascular Space Invasion as a Risk Factor in Early Endometrial Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2016 Apr;18(4):24. doi: 10.1007/s11912-016-0505-1.
 90. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar 2;101(9):2999-3004. doi: 10.1073/pnas.0307323101.
 91. Lewin SN. Revised FIGO staging system for endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2011 Jun;54(2):215-8. doi: 10.1097/GRF.0b013e3182185baa.

92. Zamani F, Goodarzi S, Hallaji F, Zamiri A, Deilami T, Malek M, et al. Diagnostic Value of Pelvic MRI for Assessment of the Depth of Myometrial Invasion and Cervical Involvement in Endometrial Cancer: Comparison of New Versus Old FIGO Staging. *Iran J Radiol.* 2012 Nov;9(4):202-8. doi: 10.5812/iranjradiol.5276.
93. Cao K, Gao M, Sun YS, Li YL, Sun Y, Gao YN, et al. Apparent diffusion coefficient of diffusion weighted MRI in endometrial carcinoma-Relationship with local invasiveness. *Eur J Radiol.* 2012 Aug;81(8):1926-30. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.04.019.
94. Shrivastava S, Barmon D, Kataki AC, Deka P, Sharma JD, Choudhary BK, et al. Magnetic resonance imaging in pre-operative staging of endometrial cancer. *Indian J Cancer.* 2016 Jan-Mar;53(1):181-5. doi: 10.4103/0019-509X.180859.
95. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 May;105(2):103-4. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.02.012.
96. Dokter E, Anderson L, Cho SM, Cohen-Hallaleh V, Lam KM, Saidi SA, et al. Radiology-pathology correlation of endometrial carcinoma assessment on magnetic resonance imaging. *Insights Imaging.* 2022 Apr 25;13(1):80. doi: 10.1186/s13244-022-01218-3.
97. Kasius JC, Pijnenborg JMA, Lindemann K, Forsse D, van Zwol J, Kristensen GB, et al. Risk Stratification of Endometrial Cancer Patients: FIGO Stage, Biomarkers and Molecular Classification. *Cancers (Basel).* 2021 Nov 22;13(22):5848. doi: 10.3390/cancers13225848.
98. Haldorsen IS, Salvesen HB. What Is the Best Preoperative Imaging for Endometrial Cancer? *Curr Oncol Rep.* 2016 Apr;18(4):25. doi: 10.1007/s11912-016-0506-0.
99. Wise MR, Jordan V, Lagas A, Showell M, Wong N, Lensen S, et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jun;214(6):689.e1-689.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.175.
100. Van den Bosch T, Coosemans A, Morina M, Timmerman D, Amant F. Screening for uterine tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012 Apr;26(2):257-66. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.08.002.
101. Renaud MC, Le T. Epidemiology and investigations for suspected endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013 Apr;35(4):380-1. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30970-1.
102. Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Mar;24(3):384-93. doi: 10.1097/IGC.000000000000075.
103. Rodriguez AC, Blanchard Z, Maurer KA, Gertz J. Estrogen Signaling in Endometrial Cancer: a Key Oncogenic Pathway with Several Open Questions. *Horm Cancer.* 2019 Jun;10(2-3):51-63. doi: 10.1007/s12672-019-0358-9.
104. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Böss I, Brucker S, Tempfer CB, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2022 Aug;306(2):407-21. doi: 10.1007/s00404-021-06380-5.
105. Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Kauppila A. Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: a population-based study in Finland. *Int J Cancer.* 2002 Apr 20;98(6):912-5. doi: 10.1002/ijc.10267.
106. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 Dec;11(12):1531-43.
107. Papatla K, Huang M, Slomovitz B. The obese endometrial cancer patient: how do we effectively improve morbidity and mortality in this patient population? *Ann Oncol.* 2016 Nov;27(11):1988-94. doi: 10.1093/annonc/mdw310.

108. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *J Clin Oncol*. 2016 Dec 10;34(35):4225-30. doi: 10.1200/JCO.2016.69.4638.
109. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Million Women Study Collaboration. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 2007 Dec 1;335(7630):1134. doi: 10.1136/bmj.39367.495995.AE.
110. Shaw E, Farris M, McNeil J, Friedenreich C. Obesity and Endometrial Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2016;208:107-36. doi: 10.1007/978-3-319-42542-9_7.
111. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1625-38. doi: 10.1056/NEJMoa021423.
112. Kiesel L, Eichbaum C, Baumeier A, Eichbaum M. Obesity Epidemic-The Underestimated Risk of Endometrial Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020 Dec 21;12(12):3860. doi: 10.3390/cancers12123860.
113. Schmandt RE, Iglesias DA, Co NN, Lu KH. Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Dec;205(6):518-25. doi: 10.1016/j.ajog.2011.05.042.
114. Boon WC, Chow JD, Simpson ER. The multiple roles of estrogens and the enzyme aromatase. *Prog Brain Res*. 2010;181:209-32. doi: 10.1016/S0079-6123(08)81012-6.
115. Jones ER, O'Flynn H, Njoku K, Crosbie EJ. Detecting endometrial cancer. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2021;23:103–12. <https://doi.org/10.1111/tog.12722>.
116. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;2012(8):CD000402. doi: 10.1002/14651858.CD000402.pub4.
117. Liang Y, Jiao H, Qu L, Liu H. Association Between Hormone Replacement Therapy and Development of Endometrial Cancer: Results From a Prospective US Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 17;8:802959. doi: 10.3389/fmed.2021.802959.
118. Kim JJ, Chapman-Davis E. Role of progesterone in endometrial cancer. *Semin Reprod Med*. 2010 Jan;28(1):81-90. doi: 10.1055/s-0029-1242998.
119. Yang B, Chen R, Liang X, Shi J, Wu X, Zhang Z, et al. Estrogen Enhances Endometrial Cancer Cells Proliferation by Upregulation of Prohibitin. *J Cancer*. 2019 Mar 3;10(7):1616-1621. doi: 10.7150/jca.28218.
120. El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH, Mirza FG, Daoud G. Poly Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview. *Front Physiol*. 2016 Apr 5;7:124. doi: 10.3389/fphys.2016.00124.
121. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2745-9. doi: 10.1210/jc.2003-032046.
122. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;98(12):4565-92. doi: 10.1210/jc.2013-2350.
123. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):28-38.e25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.

124. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2012 May;27(5):1327-31. doi: 10.1093/humrep/des042.
125. Wang Y, Zeng X, Tan J, Xu Y, Yi C. Diabetes mellitus and endometrial carcinoma: Risk factors and etiological links. *Medicine (Baltimore).* 2022 Aug 26;101(34):e30299. doi: 10.1097/MD.00000000000030299.
126. Han J, Zhang L, Guo H, Wysham WZ, Roque DR, Willson AK, et al. Glucose promotes cell proliferation, glucose uptake and invasion in endometrial cancer cells via AMPK/mTOR/S6 125 and MAPK signaling. *Gynecol Oncol.* 2015 Sep;138(3):668-75. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.06.036.
127. Piątkiewicz P, Czech A. Glucose metabolism disorders and the risk of cancer. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2011 Jun;59(3):215-30. doi: 10.1007/s00005-011-0119-0.
128. Becker S, Dossus L, Kaaks R. Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development. *Arch Physiol Biochem.* 2009 May;115(2):86-96. doi: 10.1080/13813450902878054.
129. Huang Y, Cai X, Qiu M, Chen P, Tang H, Hu Y, et al. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2014 Nov;57(11):2261-9. doi: 10.1007/s00125-014-3361-2.
130. Sponholtz TR, Palmer JR, Rosenberg L, Hatch EE, Adams-Campbell LL, Wise LA. Body Size, Metabolic Factors, and Risk of Endometrial Cancer in Black Women. *Am J Epidemiol.* 2016 Feb 15;183(4):259-68. doi: 10.1093/aje/kwv186.
131. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer.* 2003 May 10;104(6):669-76. doi: 10.1002/ijc.10974.
132. Aune D, Sen A, Vatten LJ. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Sci Rep.* 2017 Apr 7;7:44808. doi: 10.1038/srep44808.
133. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, Richardson DL. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol.* 2015 Jan;136(1):3-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.09.009.
134. AlHilli MM, Dowdy SC, Weaver AL, St Sauver JL, Keeney GL, Mariani A, et al. Incidence and factors associated with synchronous ovarian and endometrial cancer: a population-based case-control study. *Gynecol Oncol.* 2012 Apr;125(1):109-13. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.12.444.
135. Ottolina J, Ferrandina G, Gadducci A, Scollo P, Lorusso D, Giorda G, et al. Is the endometrial evaluation routinely required in patients with adult granulosa cell tumors of the ovary? *Gynecol Oncol.* 2015 Feb;136(2):230-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.12.016.
136. Szewczuk W, Szewczuk O, Czajkowski K, Grala B, Semczuk A. Ovarian adult-type granulosa cell tumor concomitant with simple endometrial hyperplasia: a case study with selected immunohistochemistry. *J Int Med Res.* 2020 Apr;48(4):300060519886984. doi: 10.1177/0300060519886984.
137. Van Meurs HS, Bleeker MC, van der Velden J, Overbeek LI, Kenter GG, Buist MR. The incidence of endometrial hyperplasia and cancer in 1031 patients with a granulosa cell tumor of the ovary: long-term follow-up in a population-based cohort study. *Int J Gynecol Cancer.* 2013 Oct;23(8):1417-22. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182a57fb4.
138. Ignatov A, Ortmann O. Endocrine Risk Factors of Endometrial Cancer: Polycystic Ovary Syndrome, Oral Contraceptives, Infertility, Tamoxifen. *Cancers (Basel).* 2020 Jul 2;12(7):1766. doi: 10.3390/cancers12071766.

139. Castaneda N. Sonographic Presentation of Endometrial Carcinoma Stage I: A Case Study. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2018;34(4):292-7. doi:10.1177/8756479318766862.
140. Fleming CA, Heneghan HM, O'Brien D, McCartan DP, McDermott EW, Prichard RS. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. *Br J Surg*. 2018 Aug;105(9):1098-106. doi: 10.1002/bjs.10899.
141. Ryu KJ, Kim MS, Lee JY, Nam S, Jeong HG, Kim T, et al. Risk of Endometrial Polyps, Hyperplasia, Carcinoma, and Uterine Cancer After Tamoxifen Treatment in Premenopausal Women With Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2022 Nov 1;5(11):e2243951. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.43951.
142. Emons G, Mustea A, Tempfer C. Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 7;12(9):2535. doi: 10.3390/cancers12092535.
143. Ogane N, Hori SI, Yano M, Katoh T, Kamoshida S, Kato H, et al. Preponderance of endometrial carcinoma in elderly patients. *Mol Clin Oncol*. 2018 Sep;9(3):269-73. doi: 10.3892/mco.2018.1680.
144. Campagnoli C, Clavel-Chapelon F, Kaaks R, Peris C, Berrino F. Progestins and progesterone in hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005 Jul;96(2):95-108. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.02.014.
145. Ali AT. Risk factors for endometrial cancer. *Ceska Gynekol*. 2013 Nov;78(5):448-59.
146. Carugno J. Clinical management of vaginal bleeding in postmenopausal women. *Climacteric*. 2020 Aug;23(4):343-9. doi: 10.1080/13697137.2020.1739642.
147. Nicula R, Costin N. Management of endometrial modifications in perimenopausal women. *Clujul Med*. 2015;88(2):101-10. doi: 10.15386/cjmed-421.
148. Burger HG. Unpredictable endocrinology of the menopause transition: clinical, diagnostic and management implications. *Menopause Int*. 2011 Dec;17(4):153-4. doi: 10.1258/mi.2011.011026.
149. Giri SK, Nayak BL, Mohapatra J. Thickened Endometrium: When to Intervene? A Clinical Conundrum. *J Obstet Gynaecol India*. 2021 Jun;71(3):216-25. doi: 10.1007/s13224-020-01415-4.
150. Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. *Physiol Rev*. 2020 Jul 1;100(3):1149-79. doi: 10.1152/physrev.00031.2019.
151. Tsoleva AO, Aguilar RM, Maybin JA, Critchley HOD. Pre-clinical models to study abnormal uterine bleeding (AUB). *EBioMedicine*. 2022 Oct;84:104238. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104238.
152. Bradley LD, Gueye NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jan;214(1):31-44. doi: 10.1016/j.ajog.2015.07.044.
153. Adams T, Denny L. Abnormal vaginal bleeding in women with gynaecological malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Apr;40:134-47. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.014.
154. Bi Q, Wang Y, Deng Y, Liu Y, Pan Y, Song Y, et al. Different multiparametric MRI-based radiomics models for differentiating stage IA endometrial cancer from benign endometrial lesions: A multicenter study. *Front Oncol*. 2022 Aug 5;12:939930. doi: 10.3389/fonc.2022.939930.
155. Boeckstaens S, Dewalheyns S, Heremans R, Vikram R, Timmerman D, Van den Bosch T, et al. Signs and symptoms associated with uterine cancer in pre- and postmenopausal women. *Heliyon*. 2020 Nov 4;6(11):e05372. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05372.

156. Marchetti M, Vasile C, Chiarelli S. Endometrial cancer: asymptomatic endometrial findings. Characteristics of postmenopausal endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26(5):479-84.
157. Wolfman W, Leyland N, Heywood M, Singh SS, Rittenberg DA, Soucy R, et al. Asymptomatic endometrial thickening. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010 Oct;32(10):990-9. doi: 10.1016/s1701-2163(16)34690-4.
158. Van Den Bosch T, Verbakel JY, Valentin L, Wynants L, De Cock B, Pascual MA, et al. Typical ultrasound features of various endometrial pathologies described using International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Jan;57(1):164-72. doi: 10.1002/uog.22109.
159. Scepanovic B, Andjelic N, Mladenovic-Segedi L, Kozic D, Vuleta D, Molnar U, et al. Diagnostic value of the apparent diffusion coefficient in differentiating malignant from benign endometrial lesions. *Front Oncol.* 2023 Apr 14;13:1109495. doi: 10.3389/fonc.2023.1109495.
160. Vinklerová P, Ovesná P, Bednaříková M, Minář L, Felsing M, Hausnerová J, et al. Does an Endometrial Cancer Diagnosis among Asymptomatic Patients Improve Prognosis? *Cancers (Basel).* 2021 Dec 27;14(1):115. doi: 10.3390/cancers14010115.
161. Gentry-Maharaj A, Karpinskyj C. Current and future approaches to screening for endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020 May;65:79-97. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.12.006.
162. Aoki Y, Kanao H, Wang X, Yunokawa M, Omatsu K, Fusegi A, et al. Adjuvant treatment of endometrial cancer today. *Jpn J Clin Oncol.* 2020 Jul 9;50(7):753-65. doi:10.1093/jjco/hyaa071.
163. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician.* 2016 Mar 15;93(6):468-74.
164. Munro MG. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding: clinical practice recommendations. *Perm J.* 2014;18(1):55-70. doi: 10.7812/TPP/13-072.
165. Bennett GL, Andreotti RF, Lee SI, Dejesus Allison SO, Brown DL, Dubinsky T, et al. ACR appropriateness criteria(®) on abnormal vaginal bleeding. *J Am Coll Radiol.* 2011 Jul;8(7):460-8. doi: 10.1016/j.jacr.2011.03.011.
166. Cong Q, Luo L, Fu Z, Lu J, Jiang W, Sui L. Histopathology of women with non-uniform endometrial echogenicity and risk factors for atypical endometrial hyperplasia and carcinoma. *Am J Transl Res.* 2021 May 15;13(5):4500-9.
167. Alcázar JL, Bonilla L, Marucco J, Padilla AI, Chacón E, Manzour N, et al. Risk of endometrial cancer and endometrial hyperplasia with atypia in asymptomatic postmenopausal women with endometrial thickness ≥ 11 mm: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Ultrasound.* 2018 Nov;46(9):565-70. doi: 10.1002/jcu.22631.
168. ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol.* 2018 May;131(5):e124-e129. doi: 10.1097/AOG.0000000000002631.
169. Saccardi C, Spagnol G, Bonaldo G, Marchetti M, Tozzi R, Noventa M. New Light on Endometrial Thickness as a Risk Factor of Cancer: What Do Clinicians Need to Know? *Cancer Manag Res.* 2022 Apr 2;14:1331-40. doi: 10.2147/CMAR.S294074.
170. Breijer MC, Van Doorn HC, Clark TJ, Khan KS, Timmermans A, Mol BW, et al. Diagnostic strategies for endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: cost-effectiveness of individualized strategies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Jul;163(1):91- 6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.03.025.

171. Sundar S, Balega J, Crosbie E, Drake A, Edmondson R, Fotopoulou C, et al. BGCS uterine cancer guidelines: Recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Jun;213:71-97. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.015.
172. Long B, Clarke MA, Morillo ADM, Wentzensen N, Bakkum-Gamez JN. Ultrasound detection of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: Systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2020 Jun;157(3):624-33. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.01.032.
173. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010 Jul;116(1):160-7. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e3e7e8.
174. Gupta A, Desai A, Bhatt S. Imaging of the Endometrium: Physiologic Changes and Diseases: Women's Imaging. *Radiographics.* 2017 Nov-Dec;37(7):2206-7. doi: 10.1148/rg.2017170008.
175. Tsuda H, Ito YM, Todo Y, Iba T, Tasaka K, Sutou Y, et al. Measurement of endometrial thickness in premenopausal women in office gynecology. *Reprod Med Biol.* 2017 Sep 16;17(1):29-35. doi: 10.1002/rmb2.12062.
176. Sladkevicius P, Installé A, Van Den Bosch T, Timmerman D, Benacerraf B, Jokubkiene L, et al. International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness ≥ 4.5 mm: agreement and reliability study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Feb;51(2):259-68. doi: 10.1002/uog.18813.
177. Epstein E, Fischerova D, Valentin L, Testa AC, Franchi D, Sladkevicius P, et al. Ultrasound characteristics of endometrial cancer as defined by International Endometrial Tumor Analysis (IETA) consensus nomenclature: prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Jun;51(6):818-28. doi: 10.1002/uog.18909.
178. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Oct;24(5):558-65. doi: 10.1002/uog.1704.
179. Wouk N, Helton M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. *Am Fam Physician.* 2019 Apr 1;99(7):435-43.
180. Vroom AJ, Timmermans A, Bongers MY, van den Heuvel ER, Geomini PMAJ, van Hanegem N. Diagnostic accuracy of saline contrast sonohysterography in detecting endometrial polyps in women with postmenopausal bleeding: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Jul;54(1):28-34. doi: 10.1002/uog.20229.
181. Đurđević S, Kopitović V, Kapamadžija A, editors. *Ginekologija.* Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2011.p. 231-99.
182. Ferrari F, Forte S, Arrigoni G, Ardighieri L, Coppola MC, Salinaro F, et al. Impact of endometrial sampling technique and biopsy volume on the diagnostic accuracy of endometrial cancer. *Transl Cancer Res.* 2020 Dec;9(12):7697-705. doi: 10.21037/tcr-20-2074.
183. Pegu B, Saranya TS, Murugesan R. Endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women with a thickened endometrium and its influencing factors - A cross-sectional study. *J Family Med Prim Care.* 2022 Jun;11(6):2956-60. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2347_21.
184. Bingol B, Gunenc Z, Gedikbasi A, Guner H, Tasdemir S, Tiras B. Comparison of diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography, transvaginal sonography and hysteroscopy. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31(1):54-8. doi: 10.3109/01443615.2010.532246.
185. Angioni S, Loddo A, Milano F, Piras B, Minerba L, Melis GB. Detection of benign intracavitary lesions in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding: a prospective

- comparative study on outpatient hysteroscopy and blind biopsy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008 Jan-Feb;15(1):87-91. doi: 10.1016/j.jmig.2007.10.014.
186. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA*. 2002 Oct;288(13):1610-21. doi: 10.1001/jama.288.13.1610.
187. Van Hanegem N, Breijer MC, Slockers SA, Zafarmand MH, Geomini P, Catshoek R, et al. Diagnostic workup for postmenopausal bleeding: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2017 Jan;124(2):231-40. doi: 10.1111/1471-0528.
188. Jansen FW, Vredevoogd CB, van Ulzen K, Hermans J, Trimbos JB, Trimbos-Kemper TC. Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol*. 2000 Aug;96(2):266-70. doi: 10.1016/s0029-7844(00)00865-6.
189. Paulo AAS, Solheiro MHR, Paulo COS, Afreixo VMA. What proportion of women refers moderate to severe pain during office hysteroscopy with a mini-hysteroscope? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Jan;293(1):37-46. doi: 10.1007/s00404-015-3836-5.
190. Benamor M, Ollivier L, Brisse H, Moulin-Romsee G, Servois V, Neuenschwander S. PET/CT imaging: what radiologists need to know. *Cancer Imaging*. 2007 Oct 1;7 Spec No A(Special issue A):S95-9. doi: 10.1102/1470-7330.2007.9012.
191. Nogami Y, Iida M, Banno K, Kisu I, Adachi M, Nakamura K, et al. Application of FDG-PET in cervical cancer and endometrial cancer: utility and future prospects. *Anticancer Res*. 2014 Feb;34(2):585-92.
192. Belhocine T, De Barsey C, Hustinx R, Willems-Foidart J. Usefulness of (18)F-FDG PET in the post-therapy surveillance of endometrial carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Sep;29(9):1132-9. doi: 10.1007/s00259-002-0878-2.
193. Park JY, Kim EN, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, 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. *Gynecol Oncol*. 2008 Mar;108(3):486-92. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.11.044.
194. Muinelo-Romay L, Casas-Arozamena C, Abal M. Liquid Biopsy in Endometrial Cancer: New Opportunities for Personalized Oncology. *Int J Mol Sci*. 2018 Aug 7;19(8):2311. doi: 10.3390/ijms19082311.
195. Reyes-Pérez JA, Villaseñor-Navarro Y, Jiménez de Los Santos ME, Pacheco-Bravo I, Calle-Loja M, Sollozo-Dupont I. The apparent diffusion coefficient (ADC) on 3-T MRI differentiates myometrial invasion depth and histological grade in patients with endometrial cancer. *Acta Radiol*. 2020 Sep;61(9):1277-86. doi: 10.1177/0284185119898658.
196. Lin MY, Dobrotwir A, McNally O, Abu-Rustum NR, Narayan K. Role of imaging in the routine management of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct;143(2):109-17. doi: 10.1002/ijgo.12618.
197. Beddy P, O'Neill AC, Yamamoto AK, Addley HC, Reinhold C, Sala E. FIGO staging system for endometrial cancer: added benefits of MR imaging. *Radiographics*. 2012 Jan-Feb;32(1):241-54. doi: 10.1148/rg.321115045.
198. Nougaret S, Horta M, Sala E, Lakhman Y, Thomassin-Naggara I, Kido A, et al. Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol*. 2019 Feb;29(2):792-805. doi: 10.1007/s00330-018-5515-y.

199. Pintican R, Bura V, Zerunian M, Smith J, Addley H, Freeman S, et al. MRI of the endometrium - from normal appearances to rare pathology. *Br J Radiol.* 2021 Sep 1;94(1125):20201347. doi: 10.1259/bjr.20201347.
200. Novellas S, Chassang M, Delotte J, Toullalan O, Chevallier A, Bouaziz J, et al. MRI characteristics of the uterine junctional zone: from normal to the diagnosis of adenomyosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 May;196(5):1206-13. doi: 10.2214/AJR.10.4877.
201. Rechichi G, Galimberti S, Signorelli M, Franzesi CT, Perego P, Valsecchi MG, et al. Endometrial cancer: correlation of apparent diffusion coefficient with tumor grade, depth of myometrial invasion, and presence of lymph node metastases. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Jul;197(1):256-62. doi: 10.2214/AJR.10.5584.
202. Kido A, Fujimoto K, Okada T, Togashi K. Advanced MRI in malignant neoplasms of the uterus. *J Magn Reson Imaging.* 2013 Feb;37(2):249-64. doi: 10.1002/jmri.23716.
203. Mahajan A, Deshpande SS, Thakur MH. Diffusion magnetic resonance imaging: A molecular imaging tool caught between hope, hype and the real world of "personalized oncology". *World J Radiol.* 2017 Jun 28;9(6):253-68. doi: 10.4329/wjr.v9.i6.253.
204. El Kady RM, Choudhary AK, Tappouni R. Accuracy of apparent diffusion coefficient value measurement on PACS workstation: A comparative analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Mar;196(3):W280-4. doi: 10.2214/AJR.10.4706.
205. Tamai K, Koyama T, Saga T, Umeoka S, Mikami Y, Fujii S, et al. Diffusion-weighted MR imaging of uterine endometrial cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2007 Sep;26(3):682-7. doi: 10.1002/jmri.20997.
206. Punwani S. Diffusion weighted imaging of female pelvic cancers: concepts and clinical applications. *Eur J Radiol.* 2011 Apr;78(1):21-9. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.07.028.
207. Qayyum A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications. *Radiographics.* 2009 Oct;29(6):1797-810. doi: 10.1148/rg.296095521.
208. Ozturk M, Kalkan C, Danaci M, Kefeli M. Diffusion-weighted MRI at 3T in Endometrial Cancer: Correlation of Apparent Diffusion Coefficient with Histopathological Prognostic Parameters. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021 Dec;31(12):1399-1405. doi: 10.29271/jcpsp.2021.12.1399.
209. Le Bihan D, Iima M. Diffusion Magnetic Resonance Imaging: What Water Tells Us about Biological Tissues. *PLoS Biol.* 2015 Jul 23;13(7):e1002203. doi: 10.1371/journal.pbio.1002203.
210. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics.* 2006 Oct;26(1):S205-23. doi: 10.1148/rg.26si065510.
211. Baliyan V, Das CJ, Sharma R, Gupta AK. Diffusion weighted imaging: Technique and applications. *World J Radiol.* 2016 Sep 28;8(9):785-98. doi: 10.4329/wjr.v8.i9.785.
212. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Jun;188(6):1622-35. doi: 10.2214/AJR.06.1403.
213. Dhanda S, Thakur M, Kerkar R, Jagmohan P. Diffusion-weighted imaging of gynecologic tumors: diagnostic pearls and potential pitfalls. *Radiographics.* 2014 Sep-Oct;34(5):1393-416. doi: 10.1148/rg.345130131.
214. Šild HH. *Popularna eMeRologija.* Beograd: Čugura Print; 2014.
215. Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia.* 2009 Feb;11(2):102-25. doi: 10.1593/neo.81328.

216. Afaq A, Andreou A, Koh DM. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for tumour response assessment: why, when and how? *Cancer Imaging*. 2010 Oct 4;10 Spec no A(1A):S179-88. doi: 10.1102/1470-7330.2010.9032.
217. White NS, McDonald C, Farid N, Kuperman J, Karow D, Schenker-Ahmed NM, et al. Diffusion-weighted imaging in cancer: physical foundations and applications of restriction spectrum imaging. *Cancer Res*. 2014 Sep 1;74(17):4638-52. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3534.
218. Albrecht J, Polenz D, Kühl AA, Rogasch JMM, Leder A, Sauer IM, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging using a preclinical 1 T PET/MRI in healthy and tumor-bearing rats. *EJNMMI Res*. 2019 Feb 22;9(1):21. doi: 10.1186/s13550-019-0489-6.
219. Charles-Edwards EM, deSouza NM. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and its application to cancer. *Cancer Imaging*. 2006 Sep 13;6(1):135-43. doi: 10.1102/1470-7330.2006.0021.
220. Kathiravan S, Kanakaraj J. A review on potential issues and challenges in MR imaging. *Scientific World Journal*. 2013 Nov 27;2013:783715. doi: 10.1155/2013/783715.
221. Bonde A, Andrezza Dal Lago E, Foster B, Javadi S, Palmquist S, Bhosale P. Utility of the Diffusion Weighted Sequence in Gynecological Imaging: Review Article. *Cancers (Basel)*. 2022 Sep 15;14(18):4468. doi: 10.3390/cancers14184468.
222. Hope TR, White NS, Kuperman J, Chao Y, Yamin G, Bartch H, et al. Demonstration of Non-Gaussian Restricted Diffusion in Tumor Cells Using Diffusion Time-Dependent Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Contrast. *Front Oncol*. 2016 Aug 2;6:179. doi: 10.3389/fonc.2016.00179.
223. Thoeny HC, De Keyzer F. Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2007 Jun;17(6):1385-93. doi: 10.1007/s00330-006-0547-0.
224. Levy A, Medjhouli A, Caramella C, Zareski E, Berges O, Chargari C, et al. Interest of diffusion-weighted echo-planar MR imaging and apparent diffusion coefficient mapping in gynecological malignancies: a review. *J Magn Reson Imaging*. 2011 May;33(5):1020-7. doi: 10.1002/jmri.22546.
225. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol*. 2003 Mar;45(3):169-84. doi: 10.1016/s0720-048x(02)00303-0.
226. Tang L, Zhou XJ. Diffusion MRI of cancer: From low to high b-values. *J Magn Reson Imaging*. 2019 Jan;49(1):23-40. doi: 10.1002/jmri.26293.
227. Gaddamanugu S, Shafaat O, Sotoudeh H, Sarrami AH, Rezaei A, Saadatpour Z, et al. Clinical applications of diffusion-weighted sequence in brain imaging: beyond stroke. *Neuroradiology*. 2022 Jan;64(1):15-30. doi: 10.1007/s00234-021-02819-3.
228. Gity M, Moradi B, Arami R, Arabkheradmand A, Kazemi MA. Two Different Methods of Region-of-Interest Placement for Differentiation of Benign and Malignant Breast Lesions by Apparent Diffusion Coefficient Value. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Oct 26;19(10):2765-70. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.10.2765.
229. Vermoolen MA, Kwee TC, Nievelstein RA. Apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between benign and malignant lesions: a systematic review. *Insights Imaging*. 2012 Aug;3(4):395-409. doi: 10.1007/s13244-012-0175-y.
230. Fasmer KE, Bjørnerud A, Ytre-Hauge S, Grüner R, Tangen IL, Werner HM, et al. Preoperative quantitative dynamic contrast-enhanced MRI and diffusion-weighted imaging predict aggressive disease in endometrial cancer. *Acta Radiol*. 2018 Aug;59(8):1010-7. doi: 10.1177/0284185117740932.

231. Andreano A, Rechichi G, Rebora P, Sironi S, Valsecchi MG, Galimberti S. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2014 Jun;24(6):1327-38. doi: 10.1007/s00330-014-3139-4.
232. Yang T, Tian S, Li Y, Tian X, Wang W, Zhao J, et al. Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Three-Dimensional Transvaginal Ultrasonography Scanning for Preoperative Assessment of High Risk in Women with Endometrial Cancer. *Med Sci Monit.* 2019 Mar 18;25:2024-31. doi: 10.12659/MSM.915276.
233. Koskas M, Bendifallah S, Luton D, Darai E, Rouzier R. Safety of uterine and/or ovarian preservation in young women with grade 1 intramucous endometrial adenocarcinoma: a comparison of survival according to the extent of surgery. *Fertil Steril.* 2012 Nov;98(5):1229-35. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1142.
234. Kaban A, Topuz S, Erdem B, Sozen H, Numanoğlu C, Salihoğlu Y. Is Omentectomy Necessary for Non-Endometrioid Endometrial Cancer. *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83(5):482-6. doi: 10.1159/000480237.
235. Accorsi GS, Paiva LL, Schmidt R, Vieira M, Reis R, Andrade C. Sentinel Lymph Node Mapping vs Systematic Lymphadenectomy for Endometrial Cancer: Surgical Morbidity and Lymphatic Complications. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020 May-Jun;27(4):938-945.e2. doi: 10.1016/j.jmig.2019.07.030.
236. Pitakkarnkul S, Chanpanitkitchot S, Tangjitgamol S. Management of inoperable endometrial cancer. *Obstet Gynecol Sci.* 2022 Jul;65(4):303-16. doi: 10.5468/ogs.21219.
237. Van den Heerik ASVM, Horeweg N, de Boer SM, Bosse T, Creutzberg CL. Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Apr;31(4):594-604. doi: 10.1136/ijgc-2020-001822.
238. Sunil RA, Bhavsar D, Shruthi MN, Kunikullaya US, Vyas RK, Parikh A, et al. Combined external beam radiotherapy and vaginal brachytherapy versus vaginal brachytherapy in stage I, intermediate- and high-risk cases of endometrium carcinoma. *J Contemp Brachytherapy.* 2018 Apr;10(2):105-14. doi: 10.5114/jcb.2018.75595.
239. Skliarenko, J., Barnes, E.A. Palliative pelvic radiotherapy for gynaecologic cancer. *J Radiat Oncol.* 2012;1:239–44. <https://doi.org/10.1007/s13566-012-0050-y>.
240. Restaino S, Paglietti C, Arcieri M, Biasioli A, Della Martina M, Mariuzzi L, et al. Management of Patients Diagnosed with Endometrial Cancer: Comparison of Guidelines. *Cancers (Basel).* 2023 Feb 8;15(4):1091. doi: 10.3390/cancers15041091.
241. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2317-26. doi: 10.1056/NEJMoa1813181.
242. de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Mar;19(3):295-309. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30079-2.
243. Albeesh R, Turgeon GA, Alfieri J, Mansure JJ, Fu L, Arseneau J, et al. Adjuvant therapy in stage III endometrial cancer confined to the pelvis. *Gynecol Oncol.* 2019 Jan;152(1):26-30. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.11.002.

244. Onal C, Yildirim BA, Sari SY, Yavas G, Gultekin M, Guler OC, et al. Treatment outcomes of endometrial cancer patients with paraaortic lymph node metastasis: a multi-institutional analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 Jan;29(1):94-101. doi: 10.1136/ijgc-2018-000029.
245. Scharl S, Papatthemelis T, Kronberger K, Gerken M, Scharl A, Kölbl O, et al. Does post-operative radiochemotherapy improve survival in high-grade endometrial cancer patients? Results 133 of a population-based cohort analysis of a cancer registry. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 May;297(5):1245-53. doi: 10.1007/s00404-018-4708-6.
246. Boothe D, Orton A, Odei B, Stoddard G, Suneja G, Poppe MM, et al. Chemoradiation versus chemotherapy or radiation alone in stage III endometrial cancer: Patterns of care and impact on overall survival. *Gynecol Oncol*. 2016 Jun;141(3):421-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.03.021.
247. Chapman BV, Swanick CW, Ning MS, Allen PK, Soliman PT, Westin SN, et al. Adjuvant combined-modality therapy for stage IIIC endometrioid and non-endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019 Jul;154(1):22-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.05.002.
248. Bestvina CM, Fleming GF. Chemotherapy for Endometrial Cancer in Adjuvant and Advanced Disease Settings. *Oncologist*. 2016 Oct;21(10):1250-9. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0062.
249. MacKay HJ, Freixinos VR, Fleming GF. Therapeutic Targets and Opportunities in Endometrial Cancer: Update on Endocrine Therapy and Nonimmunotherapy Targeted Options. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020 Mar;40:1-11. doi: 10.1200/EDBK_280495.
250. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016 Jan;27(1):e8. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e8.
251. Contreras NA, Sabadell J, Verdaguer P, Julià C, Fernández-Montolí ME. Fertility-Sparing Approaches in Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer Patients: Current Evidence and Future Directions. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 25;23(5):2531. doi: 10.3390/ijms23052531.
252. Clarke MA, Long BJ, Sherman ME, Lemens MA, Podratz KC, Hopkins MR, et al. Risk assessment of endometrial cancer and endometrial intraepithelial neoplasia in women with abnormal bleeding and implications for clinical management algorithms. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Oct;223(4):549.e1-549.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.032.
253. Burbos N, Musonda P, Giarenis I, Shiner AM, Giamougiannis P, Morris E, et al. Age-related differential diagnosis of vaginal bleeding in postmenopausal women: a series of 3047 symptomatic postmenopausal women. *Menopause Int*. 2010 Mar;16(1):5-8. doi: 10.1258/mi.2010.010005.
254. Ronghe R, Gaudoin M. Women with recurrent postmenopausal bleeding should be re-investigated but are not more likely to have endometrial cancer. *Menopause Int*. 2010 Mar;16(1):9-11. doi: 10.1258/mi.2010.010008.
255. Vitale SG, Watrowski R, Barra F, D'Alterio MN, Carugno J, Sathyapalan T, et al. Abnormal Uterine Bleeding in Perimenopausal Women: The Role of Hysteroscopy and Its Impact on Quality of Life and Sexuality. *Diagnostics (Basel)*. 2022 May 9;12(5):1176. doi: 10.3390/diagnostics12051176.
256. Trojano G, Olivieri C, Tinelli R, Damiani GR, Pellegrino A, Cicinelli E. Conservative treatment in early stage endometrial cancer: a review. *Acta Biomed*. 2019 Dec 23;90(4):405-10. doi: 10.23750/abm.v90i4.7800.
257. Çavuşoğlu M, Sözmen Ciliz D, Ozsoy A, Duran S, Elverici E, Atalay CR, et al. Diffusion-Weighted Mri of Postmenopausal Women with Vaginal Bleeding and Endometrial

- Thickening: Differentiation of Benign and Malignant Lesions. *J Belg Soc Radiol*. 2016 Jul 22;100(1):70. doi: 10.5334/jbr-btr.1118.
258. Kotdawala P, Kotdawala S, Nagar N. Evaluation of endometrium in peri-menopausal abnormal uterine bleeding. *J Midlife Health*. 2013 Jan;4(1):16-21. doi: 10.4103/0976-7800.109628.
259. Bakir B, Sanli S, Bakir VL, Ayas S, Yildiz SO, Iyibozkurt AC, et al. Role of diffusion weighted MRI in the differential diagnosis of endometrial cancer, polyp, hyperplasia, and physiological thickening. *Clin Imaging*. 2017 Jan-Feb;41:86-94. doi: 10.1016/j.clinimag.2016.10.016.
260. Latif MA, Tantawy MS, Mosaad HS. Diagnostic value of diffusion-weighted imaging (DWI) and diffusion tensor imaging (DTI) in differentiation between normal and abnormally thickened endometrium: prospective study. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2021;107:52. <https://doi.org/10.1186/s43055-021-00487-0>.
261. Fung LWY, Cheung ECW, Wong ASW, Sahota DS, Lao TTH. Patient acceptance of transvaginal sonographic endometrial thickness assessment compared with hysteroscopy and biopsy for exclusion of endometrial cancer in cases of postmenopausal bleeding. *Hong Kong Med J*. 2022 Apr;28(2):133-9. doi: 10.12809/hkmj208792.
262. Breijer MC, Peeters JA, Opmeer BC, Clark TJ, Verheijen RH, Mol BW, et al. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Dec;40(6):621-9. doi: 10.1002/uog.12306.
263. Leone FP, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein SR, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Jan;35(1):103-12. doi: 10.1002/uog.7487.
264. Kumari P, Gaikwad HS, Nath B. Endometrial Cut Off Thickness as Predictor of Endometrial Pathology in Perimenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding: A Cross-Sectional Study. *Obstet Gynecol Int*. 2022 Jan 4;2022:5073944. doi: 10.1155/2022/5073944.
265. Shi AA, Lee SI. Radiological reasoning: algorithmic workup of abnormal vaginal bleeding with endovaginal sonography and sonohysterography. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Dec;191(6):S68-73. doi: 10.2214/AJR.07.7067.
266. Giannella L, Cerami LB, Setti T, Bergamini E, Boselli F. Prediction of Endometrial Hyperplasia and Cancer among Premenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding. *Biomed Res Int*. 2019 Mar 18;2019:8598152. doi: 10.1155/2019/8598152.
267. Hefler L, Lafleur J, Kickmaier S, Leipold H, Siebenhofer C, Tringler B, et al. Risk of endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal patients with thickened endometrium: data from the FAME-Endo study: an observational register study. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Oct;298(4):813-20. doi: 10.1007/s00404-018-4885-3.
268. Korkmazer E, Solak N, Üstünyurt E. Hysteroscopic assessment of postmenopausal endometrial thickening. *Prz Menopauzalny*. 2014 Dec;13(6):330-3. doi: 10.5114/pm.2014.47985.
269. Ghanavati M, Khorshidi Y, Shadnoush M, Akbari ME, Ardehali SH, Chavarri-Guerra Y, et al. Tamoxifen use and risk of endometrial cancer in breast cancer patients: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2023 Apr;6(4):e1806. doi: 10.1002/cnr2.1806.

270. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016 Jun 7;315(21):2284-91. doi: 10.1001/jama.2016.6458.
271. Courneya KS, Karvinen KH, Campbell KL, Pearcey RG, Dundas G, Capstick V, et al. Associations among exercise, body weight, and quality of life in a population-based sample of endometrial cancer survivors. *Gynecol Oncol*. 2005 May;97(2):422-30. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.01.007.
272. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008 Feb 16;371(9612):569-78. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X.
273. Clarke MA, Long BJ, Sherman ME, Lemens MA, Podratz KC, Hopkins MR, et al. A prospective clinical cohort study of women at increased risk for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2020 Jan;156(1):169-77. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.09.014.
274. Yang X, Wang J. The Role of Metabolic Syndrome in Endometrial Cancer: A Review. *Front Oncol*. 2019 Aug 8;9:744. doi: 10.3389/fonc.2019.00744.
275. Zhang H, Kong W, Han C, Liu T, Li J, Song D. Correlation of Metabolic Factors with Endometrial Atypical Hyperplasia and Endometrial Cancer: Development and Assessment of a New Predictive Nomogram. *Cancer Manag Res*. 2021 Oct 18;13:7937-49. doi: 10.2147/CMAR.S335924.
276. Qin L, Lai L, Wang H, Zhang Y, Qian X, He D. Machine Learning-Based Gray-Level Co-Occurrence Matrix (GLCM) Models for Predicting the Depth of Myometrial Invasion in Patients with Stage I Endometrial Cancer. *Cancer Manag Res*. 2022 Jun 30;14:2143-54. doi: 10.2147/CMAR.S370477.
277. Winfield JM, Payne GS, deSouza NM. Functional MRI and CT biomarkers in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Apr;42(4):562-78. doi: 10.1007/s00259-014-2979-0.
278. Visser NCM, Reijnen C, Massuger LFAG, Nagtegaal ID, Bulten J, Pijnenborg JMA. Accuracy of Endometrial Sampling in Endometrial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2017 Oct;130(4):803-13. doi: 10.1097/AOG.0000000000002261.
279. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG*. 2002 Mar;109(3):313-21. doi: 10.1111/j.1471-0528.2002.01088.x.
280. Yan B, Liang X, Zhao T, Niu C, Ding C, Liu W. Preoperative prediction of deep myometrial invasion and tumor grade for stage I endometrioid adenocarcinoma: a simple method of measurement on DWI. *Eur Radiol*. 2019 Feb;29(2):838-48. doi: 10.1007/s00330-018-5653-2.
281. Fujii S, Matsusue E, Kigawa J, Sato S, Kanasaki Y, Nakanishi J, et al. Diagnostic accuracy of the apparent diffusion coefficient in differentiating benign from malignant uterine endometrial cavity lesions: initial results. *Eur Radiol*. 2008 Feb;18(2):384-9. doi: 10.1007/s00330-007-0769-9.
282. Gharibvand MM, Ahmadzadeh A, Asadi F, Fazelinejad Z. The diagnostic precision of apparent diffusion coefficient (ADC) in grading of malignant endometrial lesions compared with histopathological findings. *J Family Med Prim Care*. 2019 Oct 31;8(10):3372-8. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_142_19.
283. Yan B, Zhao T, Liang X, Niu C, Ding C. Can the apparent diffusion coefficient differentiate the grade of endometrioid adenocarcinoma and the histological subtype of endometrial cancer? *Acta Radiol*. 2018 Mar;59(3):363-70. doi: 10.1177/0284185117716198.

284. 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 Mar;20(3):754-62. doi: 10.1007/s00330-009-1597-x.
285. Inoue C, Fujii S, Kaneda S, Fukunaga T, Kaminou T, Kigawa J, et al. Correlation of apparent diffusion coefficient value with prognostic parameters of endometrioid carcinoma. *J Magn Reson Imaging.* 2015 Jan;41(1):213-9. doi: 10.1002/jmri.24534.
286. Wang J, Yu T, Bai R, Sun H, Zhao X, Li Y. The value of the apparent diffusion coefficient in differentiating stage IA endometrial carcinoma from normal endometrium and benign diseases 136 of the endometrium: initial study at 3-T magnetic resonance scanner. *J Comput Assist Tomogr.* 2010 May-Jun;34(3):332-7. doi: 10.1097/RCT.0b013e3181d0f666.
287. Basaran I, Cengel F, Bayrak AH. Diffusion-weighted Imaging in the Benign-malignant Differentiation of Endometrial Pathologies; Effectiveness of Visual Evaluation. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2023 Jan;33(1):73-8. doi: 10.29271/jcpsp.2023.01.73.
288. Kierans AS, Bennett GL, Haghighi M, Rosenkrantz AB. Utility of conventional and diffusion-weighted MRI features in distinguishing benign from malignant endometrial lesions. *Eur J Radiol.* 2014 Apr;83(4):726-32. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.11.030.
289. Karakas O, Karakas E, Dogan F, Kilicaslan N, Camuzcuoglu A, Incebiyik A, et al. Diffusion-weighted MRI in the differential diagnosis of uterine endometrial cavity tumors. *Wien Klin Wochenschr.* 2015 Apr;127(7-8):266-73. doi: 10.1007/s00508-015-0709-7.
290. Liu J, Yuan F, Wang S, Chen X, Ma F, Zhang G, et al. The ability of ADC measurements in the assessment of patients with stage I endometrial carcinoma based on three risk categories. *Acta Radiol.* 2019 Jan;60(1):120-8. doi: 10.1177/0284185118768105.
291. Moharamzad Y, Davarpanah AH, Yaghobi Joybari A, Shahbazi F, Toosi L, Kooshkiforooshani M, et al. Diagnostic performance of apparent diffusion coefficient (ADC) for differentiating endometrial carcinoma from benign lesions: a systematic review and meta-analysis. *Abdom Radiol.* 2021;46(3):1115-28. doi: 10.1007/s00261-020-02734-w.
292. Elsammak A, Shehata S, Abulezz M, Gouha G. Efficiency of diffusion weighted magnetic resonance in differentiation between benign and malignant endometrial lesions. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2017;48(3):751-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejrn.2017.02.008>.
293. Mansour T M M, Ahmed Y A A, Ahmed G A ER. The usefulness of diffusion-weighted MRI in the differentiation between focal uterine endometrial soft tissue lesions. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2019;102:50. <https://doi.org/10.1186/s43055-019-0076-x>.
294. Wang X, Zhao Y, Hu Y, Zhou Y, Ye X, Liu K, et al. Evaluation and validation of the diagnostic value of the apparent diffusion coefficient for differentiating early-stage endometrial carcinomas from benign mimickers at 3T MRI. *Oncotarget.* 2017 Jul 11;8(28):46390-7. doi: 10.18632/oncotarget.18553.
295. Shen Y, Lv F, Xiao Z, Bi Q. Utility of the relative apparent diffusion coefficient for preoperative assessment of low risk endometrial carcinoma. *Clin Imaging.* 2019 Jul-Aug;56:28-32. doi: 10.1016/j.clinimag.2019.03.001.
296. Mainenti PP, Pizzuti LM, Segreto S, Comerci M, Fronzo S, Romano F, et al. Diffusion volume (DV) measurement in endometrial and cervical cancer: A new MRI parameter in the evaluation of the tumor grading and the risk classification. *Eur J Radiol.* 2016 Jan;85(1):113-24. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.10.014.
297. Kececi IS, Nural MS, Aslan K, Danacı M, Kefeli M, Tosun M. Efficacy of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of endometrial tumors. *Diagn Interv Imaging.* 2016 Feb;97(2):177-86. doi: 10.1016/j.diii.2015.06.013.

298. Heo SH, Shin SS, Kim JW, Lim HS, Jeong YY, Kang WD, et al. Pre-treatment diffusion-weighted MR imaging for predicting tumor recurrence in uterine cervical cancer treated with concurrent chemoradiation: value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. *Korean J Radiol*. 2013 Jul-Aug;14(4):616-25. doi: 10.3348/kjr.2013.14.4.616.
299. Ahmed Sh A, El Taieb H A, Abotaleb H. Diagnostic performance of sonohysterography and MRI 493 diffusion in benign endometrial lesion characterization. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2018; 49(2): 579-89. <https://doi.org/10.1016/j.ejrn.2018.02.010>.
300. Kilickesmez O, Bayramoglu S, Inci E, Cimilli T, Kayhan A. Quantitative diffusion-weighted magnetic resonance imaging of normal and diseased uterine zones. *Acta Radiol*. 2009 Apr;50(3):340-7. doi: 10.1080/02841850902735858.
301. Bharwani N, Miquel ME, Sahdev A, Narayanan P, Malietzis G, Reznick RH, et al. Diffusion-weighted imaging in the assessment of tumour grade in endometrial cancer. *Br J Radiol*. 2011 Nov;84(1007):997-1004. doi: 10.1259/bjr/14980811.
302. Vora Z, Manchanda S, Sharma R, Das CJ, Hari S, Mathur S, et al. Normalized apparent diffusion coefficient: a novel paradigm for characterization of endometrial and subendometrial lesions. *Br J Radiol*. 2021 Jan 1;94(1117):20201069. doi: 10.1259/bjr.20201069.
303. Puliayath G, Nair MK. Endometrial stromal sarcoma: A review of the literature. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2012 Jan;33(1):1-6. doi: 10.4103/0971-5851.96960.
304. Jassal CD, Patnaik BL, Divya A, Prasad S. Low-grade endometrial stromal sarcoma in young age: a clinicopathological report. *J Obstet Gynaecol India*. 2012 Feb;62(1):73-5. doi: 10.1007/s13224-012-0137-9.
305. Adiga CP, Gyanchandani M, Goolahally LN, Itagi RM, Kalenahalli KV. Endometrial stromal sarcoma: An aggressive uterine malignancy. *J Radiol Case Rep*. 2016 Sep 30;10(9):35-43. doi: 10.3941/jrcr.v10i9.2770.
306. Sharma N, Mishra J, Saha A, Kalita A. A High-Grade Undifferentiated Endometrial Stromal Sarcoma Presenting as Inversion of the Uterus: A Rare Case. *J Midlife Health*. 2020 Jan-Mar;11(1):40-4. doi: 10.4103/jmh.JMH_75_19.
307. Meng LL, Jia XP, Lu LX, Zhang HZ, Shen XH, Piao ZH, et al. Unusual morphologic features of low-grade endometrial stromal sarcoma: A case report. *J Clin Lab Anal*. 2022 Jul;36(7):e24502. doi: 10.1002/jcla.24502.
308. Lee Y, Kim KA, Song MJ, Park YS, Lee J, Choi JW, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging of endometrial polypoid lesions. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 Nov;45(11):3869- 81. doi: 10.1007/s00261-020-02567-7.
309. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Prz Menopauzalny*. 2017 Sep;16(3):107-11. doi: 10.5114/pm.2017.70589.
310. Jeong JY, Hwang SO, Lee B, Kim K, Kim YB, Park SH, et al. Risk factors of progression to endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2020 Dec 1;15(12):e0243064. doi: 10.1371/journal.pone.0243064.
311. Soslow RA. Problems with the current diagnostic approach to complex atypical endometrial hyperplasia. *Cancer*. 2006 Feb 15;106(4):729-31. doi: 10.1002/cncr.21663.
312. Djordjevic B, Stanojevic Z, Zivkovic V, Lalosevic D, Gligorijevic J, Krstic M. Preoperative and postoperative histopathological findings in patients with endometrial hyperplasia. *Med Pregl*. 2007 Jul-Aug;60(7-8):372-6. doi: 10.2298/mpns0708372d.
313. Chen YL, Wang KL, Chen MY, Yu MH, Wu CH, Ke YM, et al. Risk factor analysis of coexisting endometrial carcinoma in patients with endometrial hyperplasia: a retrospective

- observational study of Taiwanese Gynecologic Oncology Group. *J Gynecol Oncol*. 2013 Jan;24(1):14-20. doi: 10.3802/jgo.2013.24.1.14.
314. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2006 Feb 15;106(4):812-9. doi: 10.1002/cncr.21650.
315. Shutter J, Wright TC Jr. Prevalence of underlying adenocarcinoma in women with atypical endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol*. 2005 Oct;24(4):313-8. doi: 10.1097/01.pgp.0000164598.26969.c3.
316. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Viggiani M, Giampaolino P, Insabato L, et al. PTEN expression in endometrial hyperplasia and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Jun;299(6):1511-24. doi: 10.1007/s00404-019-05123-x.
317. Natarajan P, Vinturache A, Hutson R, Nugent D, Broadhead T. The value of MRI in management of endometrial hyperplasia with atypia. *World J Surg Oncol*. 2020 Feb 10;18(1):34. doi: 10.1186/s12957-020-1811-5.
318. Chryssou EG, Manikis GC, Ioannidis GS, Chaniotis V, Vrekoussis T, Maris TG, et al. Diffusion Weighted Imaging in the Assessment of Tumor Grade in Endometrial Cancer Based on Intravoxel Incoherent Motion MRI. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Mar 12;12(3):692. doi: 10.3390/diagnostics12030692.
319. Chilla GS, Tan CH, Xu C, Poh CL. Diffusion weighted magnetic resonance imaging and its recent trend-a survey. *Quant Imaging Med Surg*. 2015 Jun;5(3):407-22. doi: 10.3978/j.issn.2223-4292.2015.03.01.
320. Parameswaran BK, Lau E, Ferris NJ. Recognising pitfalls in assessment of tumours by diffusion-weighted MRI: a pictorial essay. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2015 Apr;59(2):188-94. doi: 10.1111/1754-9485.12278.
321. Kishimoto K, Tajima S, Maeda I, Takagi M, Ueno T, Suzuki N, et al. Endometrial cancer: correlation of apparent diffusion coefficient (ADC) with tumor cellularity and tumor grade. *Acta Radiol*. 2016 Aug;57(8):1021-8. doi: 10.1177/0284185115612249.
322. Tanaka T, Terai Y, Fujiwara S, Tanaka Y, Sasaki H, Tsunetoh S, et al. Preoperative diffusion-weighted magnetic resonance imaging and intraoperative frozen sections for predicting the tumor grade in endometrioid endometrial cancer. *Oncotarget*. 2018 Nov 27;9(93):36575-84. doi: 10.18632/oncotarget.26366.
323. Kakkar C, Gupta K, Jain K, Narang V, Singh A, Sagar K, et al. Diagnostic Accuracy of Calculated Tumor Volumes and Apparent Diffusion Coefficient Values in Predicting Endometrial Cancer Grade. *Int J Appl Basic Med Res*. 2022 Jan-Mar;12(1):37-42. doi: 10.4103/ijabmr.ijabmr_553_21.
324. Seo JM, Kim CK, Choi D, Kwan Park B. Endometrial cancer: utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with background body signal suppression at 3T. *J Magn Reson Imaging*. 2013 May;37(5):1151-9. doi: 10.1002/jmri.23900.
325. Bonatti M, Pedrinolla B, Cybulski AJ, Lombardo F, Negri G, Messini S, et al. Prediction of histological grade of endometrial cancer by means of MRI. *Eur J Radiol*. 2018 Jun;103:44-50. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.04.008.
326. Messina C, Bignone R, Bruno A, Bruno A, Bruno F, Calandri M, et al. Diffusion-Weighted Imaging in Oncology: An Update. *Cancers (Basel)*. 2020 Jun 8;12(6):1493. doi: 10.3390/cancers12061493.

327. Urushibara A, Saida T, Mori K, Ishiguro T, Inoue K, Masumoto T, et al. The efficacy of deep learning models in the diagnosis of endometrial cancer using MRI: a comparison with radiologists. *BMC Med Imaging*. 2022 Apr 30;22(1):80. doi: 10.1186/s12880-022-00808-3.
328. Mao W, Chen C, Gao H, Xiong L, Lin Y. A deep learning-based automatic staging method for early endometrial cancer on MRI images. *Front Physiol*. 2022 Aug 30;13:974245. doi: 10.3389/fphys.2022.974245.
329. Hodneland E, Dybvik JA, Wagner-Larsen KS, Šoltészová V, Munthe-Kaas AZ, Fasmer KE, et al. Automated segmentation of endometrial cancer on MR images using deep learning. *Sci Rep*. 2021 Jan 8;11(1):179. doi: 10.1038/s41598-020-80068-9.
330. Pelikan HM, Trum JW, Bakers FC, Beets-Tan RG, Smits LJ, Kruitwagen RF. Diagnostic accuracy of preoperative tests for lymph node status in endometrial cancer: a systematic review. *Cancer Imaging*. 2013 Jul 22;13(3):314-22. doi: 10.1102/1470-7330.2013.0032.
331. Chen X, Wang Y, Shen M, Yang B, Zhou Q, Yi Y, et al. Deep learning for the determination of myometrial invasion depth and automatic lesion identification in endometrial cancer MR imaging: a preliminary study in a single institution. *Eur Radiol*. 2020 Sep;30(9):4985-94. doi: 10.1007/s00330-020-06870-1.
332. Rodríguez-Ortega A, Alegre A, Lago V, Carot-Sierra JM, Ten-Esteve A, Montoliu G, et al. Machine Learning-Based Integration of Prognostic Magnetic Resonance Imaging Biomarkers for Myometrial Invasion Stratification in Endometrial Cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2021 Sep;54(3):987-95. doi: 10.1002/jmri.27625.
333. Li C, Li W, Liu C, Zheng H, Cai J, Wang S. Artificial intelligence in multiparametric magnetic resonance imaging: A review. *Med Phys*. 2022 Oct;49(10):e1024-e1054. doi: 10.1002/mp.15936.

8 SPISAK SKRAĆENICA

| | |
|---------------|---|
| KE | Karcinom endometrijuma |
| GLOBOCAN | <i>Global burden of cancer study</i> , Studija globalnog opterećenja raka |
| IARC | <i>International Agency for Research on Cancer</i> , Internacionalna agencija za istraživanje kancera |
| SZO | Svetska zdravstvena organizacija |
| EIN | Endometrijalna intraepitelna neoplazija |
| TCGA | <i>The Cancer Genome Atlas</i> , Genomski atlas kancera |
| ESMO | <i>European Society of Medical Oncology</i> , Evropsko udruženje onkologa |
| ESGO | <i>European Society of Gynecological Oncology</i> , Evropsko udruženje za ginekološku onkologiju |
| ESTRO | <i>European Society for Radiotherapy and Oncology</i> , Evropsko udruženje za radioterapiju i onkologiju |
| ESP | <i>European Society of Pathology</i> , Evropsko udruženje patologa |
| FIGO | <i>The International Federation of Gynecology and Obstetrics</i> , Međunarodna federacija ginekologije i akušerstva |
| HG1, HG2, HG3 | Histološki gradus 1, histološki gradus 2, histološki gradus 3 |
| NG1, NG2, NG3 | Nuklearni gradus 1, nuklearni gradus 2, nuklearni gradus 3 |
| MR | Magnetna rezonancija |
| LVI | Limfovaskularna invazija |
| MRI | Magnetno-rezonantni imidžing |

| | |
|------------|--|
| AJCC | <i>American Joint Committee on Cancer</i> , Američki zajednički komitet za rak |
| BMI | <i>Body Mass Index</i> , indeks telesne težine |
| PCOS | Policistični ovarijalni sindrom |
| TVUZ | Transvaginalni ultrazvuk |
| BGCS | <i>British Gynecological Cancer Society</i> , Britansko udruženje za ginekološke tumore |
| CT | <i>Computed tomography</i> , kompjuterizovana tomografija |
| ESUR | <i>European Society of Urogenital Radiology</i> , Evropsko udruženje za urogenitalnu radiologiju |
| NCI | <i>National Cancer Institute</i> , Nacionalni institut za kancer |
| ADC | <i>Apparent diffusion coefficient</i> , vidljivi koeficijent difuzije |
| DWI | <i>Diffusion-weighted imaging</i> , difuziono naglašena sekvenca, odnosno sekvenca difuzionog kretanja |
| ROI | <i>Region of interest</i> , regija od interesa |
| T2W FR FSE | <i>T2-weighted fast relaxation fast spin-echo</i> |
| T1W FSE | <i>T1-weighted fast spin-echo</i> |
| T1W FSE FS | <i>T1-weighted fast spin-echo with fat suppression</i> |
| T2W FR FSE | <i>T2-weighted fast relaxation fast spin-echo</i> |
| LAVA | <i>Liver Acquisition with Volume Acquisition</i> |
| PPV | Pozitivna prediktivna vrednost |
| NPV | Negativna prediktivna vrednost |

9 Prilozi

9.1 Prilog 1. Informisani pristanak za učešće u istraživanju i Saglasnost za učestvovanje u istraživanju

INFORMISANI PRISTANAK ZA UČEŠĆE U ISTRAŽIVANJU

Difuziona sekvenca magnetne rezonancije u dijagnostici karcinoma endometrijuma

Poštovana,

Želim da Vas pozovem na saradnju, odnosno da uzmete učešće u istraživanju. Molim Vas da pažljivo pročitate informacije date u tekstu koji sledi.

Istraživanje se vrši kao sastavni deo dijagnostičkog postupka na koji Vas je uputio lekar specijalista ginekologije i akušerstva. Ono je u funkciji pripreme doktorske disertacije, čiji bi rezultati doprineli sagledavanju primene novih mogućnosti koje može pružiti snimanje u uređaju za magnetnu rezonancu u dijagnostici promena materice. Osim toga, učestvovanje u istraživanju podrazumeva da ćete popuniti i anketu o faktorima rizika, koji su u vezi sa dijagnostikovanjem prirode promena na materici.

Vaše učešće je dobrovoljno, od neposredne je koristi za svrhu istraživanja i ne podrazumeva nikakvu materijalnu nadoknadu. Napominjem da je pregled besplatan, bezbedan i nema posledice po zdravlje učesnica.

U skladu sa lekarskom etikom, biće sačuvana privatnost i poverljivost svih podataka do kojih se dođe u toku istraživanja. Svi podaci, snimci, rezultati istraživanja i podaci iz ankete, biće iskorišćeni isključivo u naučne svrhe.

Da biste učestvovali u istraživanju, potrebno je da potpišete pisanu saglasnost i popunite anketu o faktorima rizika. Odustajanje od učešća u istraživanju je moguće u svakom momentu bez ikakvih posledica.

Snimanje u uređaju za magnetnu rezonancu

Magnetna rezonanca je savremena i superiorna, neinvazivna dijagnostička metoda koja ne koristi jonizovano zračenje, već magnetno polje. Radiološka je metoda izbora za pregled ženske karlice.

Dosadašnja istraživanja i iskustva na osnovu snimanja u uređaju za magnetnu rezonancu nisu pokazala da postoje rizici i neželjeni efekti za osobe koje se pregledaju. Kontraindikacije za snimanje su strana metalna tela, kao što su pejsmejker, defibrilator, veštački srčani zalisci, proteze veštačkih zglobova, određene vrste metalnih klipseva, insulinske pumpe i slično, izuzev onih napravljenih od odgovarajućih materijala, koji omogućavaju snimanje i za koje su potrebne pisane dozvole lekara da je moguće obaviti snimanje u uređaju za magnetnu rezonancu. Druge kontraindikacije mogu biti klaustrofobija (strah od zatvorenog prostora), prekomerna gojaznost, trudnoća, osetljivost na paramagnetno kontrastno sredstvo i teži stepen oštećenja bubrežne funkcije. Ukoliko imate nešto od navedenog ili postoji sumnja za to, molim Vas da o tome obavestite odgovorno lice i priložite dokumentaciju o tome.

Svakoj učesnici istraživanja biće urađen pregled karlice u uređaju za magnetnu rezonancu. Pregled traje 40 do 45 minuta. U sklopu pripreme za snimanje, savetuje se da 4 do 6 sati pre snimanja ne uzimate hranu. Pored toga, možete dobiti neki od antiperistaltičkih lekova, kao što je buskapan, da bi se smanjili pokreti creva, koji mogu umanjiti kvalitet snimaka. Osim toga, poželjno je da sat vremena pre pregleda ispraznite mokraćnu bešiku, jer ukoliko je puna može uticati na kvalitet snimaka.

U toku pregleda je potrebno da se ne pomerate, odnosno da mirno ležite na leđima. Biće Vam obezbeđene slušalice kako bi se umanjio uticaj buke, koji normalno proizvodi uređaj u toku rada. Pored Vas će u toku pregleda biti signalno dugme, koje možete pritisnuti bilo kada u toku snimanja, što će dati signal tehničaru da prekine pregled.

Snimke načinjene na magnetnoj rezonanci će analizirati lekar specijalista radiologije, a nalaz će biti dostavljen Vašem lekaru specijalisti ginekologije i akušerstva. Dobijeni rezultati na osnovu snimaka će biti korišćeni u svrhu istraživanja i dijagnostike, pri čemu će biti zagarantovana anonimnost.

Za sve dodatne informacije i pitanja u vezi istraživanja, možete se obratiti odgovornoj osobi: dr Bojani Šćepanović, Centar za radiologiju, Klinički centar Vojvodine, Hajduk Veljkova 1, 21000 Novi Sad; tel. 062/574-095; e-adresa: drbojanascepanovic@gmail.com.

U očekivanju Vašeg pristanka, srdačno Vas pozdravljam i unapred se zahvaljujem.

-Saglasnost za učestvovanje u istraživanju-

Na ovaj način dajem svoju saglasnost za dobrovoljno učešće u istraživanju na osnovu pročitane, pisane, informacije o istraživanju, kao i o predloženim uslovima.

Ime i prezime učesnice (štampanim slovima): _____

Potpis učesnice, s.r.: _____

Adresa i broj telefona: _____

Datum i mesto

dr Bojana Šćepanović, odgovorni istraživač

9.2 Prilog 2. Anketa o faktorima rizika

Anketa o faktorima rizika

Anketa je deo istraživanja o primeni radiološke dijagnostičke metode magnetne rezonance u dijagnostici promena na unutrašnjem sloju materice, endometrijumu.

Kao pomoćni instrument istraživanja, anketa sadrži pitanja vezana za faktore rizika, koji mogu biti predispozicija za nastanak promena na endometrijumu materice, odnosno eventualnog ginekološkog oboljenja.

Svi podaci dobijeni anketom, biće iskorišćeni isključivo u naučno-istraživačke svrhe.

Molim Vas da na sledeća pitanja odgovorite tako što ćete dopisati odgovor ili zaokružiti slovo ispred odgovarajućeg ponuđenog odgovora.

1. Napišite Vaše ime i prezime: _____

2. Koliko godina života ste navršili? (navesti)

3. Navedite koliko imate kilograma?

4. Kolika je Vaša visina? (navesti)

5. Da li imate povišen krvni pritisak?

a) da

- b) ne
- c) ne znam

6. Da li imate povišen nivo šećera u krvi, odnosno dijabetes?

- a) da
- b) ne
- c) ne znam

7. Da li ste rađali?

- a) da
- b) ne

8. Koliko puta ste se porađali? (Molimo Vas da odgovorite na pitanje, ako ste na prethodno pitanje odgovorili potvrdno.)

9. Da li ste lečili sterilitet?

- a) da
- b) ne

10. Da li ste imali sindrom policističnih jajnika?

- a) da
- b) ne
- c) ne znam

11. Sa koliko godina ste imali prvu menstruaciju?

12. Navesti kada je bila poslednja menstruacija:

13. Da li ste koristili ili koristite estrogene kao hormonsku supsticionu terapiju?

a) da, koristila sam _____ (Molimo Vas da navedete preparat koji ste koristili.)

b) da, koristim _____ (navedite preparat koji koristite)

c) ne

d) ne znam

14. Da li je neko u Vašoj porodici (otac, majka, brat, sestra, baba, deda, tetka, ujak, stric) bolovao od nekog malignog oboljenja?

a) da, _____ (molim Vas da navedete ko je bolovao i od koje vrste tumora)

b) ne

b) ne znam

15. Da li ste болоvali ili bolujete od karcinoma dojke?

a) da, болоvala sam

b) da, bolujem

c) ne

*Ako ste na prethodno pitanje odgovorili potvrdno, molimo Vas da odgovorite i na sledeće pitanje.

16. Da li u terapiji karcinoma dojke koristite ili ste koristili lek tamoksifen?

a) da, koristim

b) da, koristila sam

c) ne

d) ne znam

Hvala Vam na učešću u anketi!

План третмана података

| |
|---|
| Назив пројекта/истраживања |
| Дифузиона секвенца магнетне резонанције у дијагностици карцинома ендометријума |
| Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање |
| а) Центар за радиологију, Клинички центар Војводине, Нови Сад б) Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Војводине, Нови Сад |
| Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање |
| Докторске академске студије, смер клиничка истраживања, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду |
| 1. Опис података |
| 1.1 Врста студије <i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i> Ова докторска дисертација представља проспективну студију чији предмет истраживања је испитивање магнетне резонанције, односно магнетно-резонантног имиџинга (МРИ) са посебним акцентом на секвенци дифузије (енг. diffusion-weighted imaging, DWI) и вредностима коефицијента дифузије (енг. apparent diffusion coefficient, ADC) у диференцијацији и дијагностици карцинома ендометријума (КЕ) од бенигнух промена ендометријума материце, као и корелација са патохистолошким налазима. |
| 1.2 Врсте података а) квантитативни б) квалитативни |
| 1.3. Начин прикупљања података а) анкете, упитници, тестови б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи в) генотипови: навести врсту _____ |

г) административни подаци: навести врсту _____

д) узорци ткива: навести врсту _____

ђ) **снимци, фотографије:** DICOM, JPG

е) **текст:** оригинални радови, водичи и уџбеници, у оквиру наведене литературе

ж) мапа, навести врсту _____

з) остало: описати _____

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

а) **Excel фајл**, датотека .xlsx

б) **SPSS фајл**, датотека .sav

в) **PDF фајл**, датотека .pdf

г) **Текст фајл**, датотека .docx

д) **JPG фајл**, датотека .jpg

е) **Остало**, датотека DICOM

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

а) број варијабли велики број варијабли

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) 107 испитаница, 80 укључено у истраживање и 27 искључено из истраживања; 105 МРИ прегледа, велики број клиничких података

1.3.3. Поновљена мерења

а) да

б) **не**

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) временски размак измедју поновљених мера је _____

- б) варијабле које се више пута мере односе се на _____
- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као _____

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

а) **Да**

б) **Не**

Ако је одговор не, образложити _____

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип _____

б) **корелационо истраживање**, навести тип - проспективно

ц) анализа текста, навести тип _____

д) остало, навести шта _____

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

МРИ уређај (1.5 T, Signa HDxt, General Electric Healthcare, Boston, MA, USA) и радна станица (Advantage 4.7; GE Medical Systems/Healthcare, Waukesha, WI, USA)

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) Колики је број недостајућих података? _____
 - б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не
 - в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података
-

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Прикупљање анамнестичких и клиничких података вршено је директном комуникацијом аутора и испитаница, кроз разговор, анкету и увид у медицинске налазе у папирном или електронском облику. МРИ прегледи и налази су рађени под супервизијом ментора. Обрада података на радној станици је вршена од стране аутора. Све подаци су уношени у базу података и обрађивани од стране аутора.

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола уноса података у матрицу спроведена је двоструком провером, применом одговарајућих статистичких тестова и поређењем добијених података са литературним.

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у репозиторијуму докторских дисертација Универзитета у Новом Саду.

3.1.2. URL адреса <https://cris.uns.ac.rs/searchDissertation.jsf>

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

- а) Да
- б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____
- в) Не

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? неограничено

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да **Не**

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

-23.02.2017. Етички одбор Клиничког центра Војводине у Новом Саду

-02.03.2017. Комисија за етичност клиничких испитивања Медицинског факултета у Новом Саду број 01-39/144/1

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да **Не**

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

а) Подаци нису у отвореном приступу

б) **Подаци су анонимизирани**

ц) Остало, навести шта

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

а) **јавно доступни**

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство – некомерцијално – без прераде

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Бојана Шћепановић

drbojanasceranovic@gmail.com

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Бојана Шћепановић

drbojanasceranovic@gmail.com

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Бојана Шћепановић

drbojanasceranovic@gmail.com