

# ENDOMETRİAL ADENOKARSİNOMA VE KOLON KANSERİ BİRLİKTELİĞİ: POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ İLE PREOPERATİF TANI ALAN BİR OLGU

Dr. Fırat Tülek<sup>1</sup>, Dr. Korhan Kahraman<sup>1</sup>, Dr. Salih Taşkın<sup>1</sup>, Dr Elgin Ozkan<sup>2</sup>, Dr. Fırat Ortaç<sup>1</sup>

## ÖZET

Endometrium ve kolon karsinomlarının birlikteliği oldukça nadir olup, sıklıkla Lynch sendromu ile ilişkilidir. Burada, endometrial adenokarsinom tanısı almış ve kolon tümörüne ilişkin herhangi bir semptomu olmayan 47 yaşında bir hasta sunulmuştur. Preoperatif Flor-18 Florodeoksiglukoz (F18-FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntülemesi çekimde bir tümör varlığını ortaya koymuştur. Kitleden yapılan kolonoskopik biyopsi sonucu bir kolon adenokarsinomunu açığa çıkardı. Takiben endometrium ve kolon tümörü için cerrahi yapıldı. Patolojik inceleme preoperatif tanıları doğruladı. Gözden geçirilmiş Bethesda Kılavuzlarına göre 50 yaşından önce saptanan endometrium kanserlerinde Lynch sendromu akıldan tutulmalı ve buna yönelik incelemeler yapılmalıdır. Bu tip hastalarda, endometrium adenokarsinomuna eşlik eden kolon tümörlerinin preoperatif dönemde saptanmasında F18-FDG PET/BT değerli bir tanısal yöntem gibi gözükmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Endometrium Kanseri; Lynch Sendromu; Pozitron Emisyon Tomografi.

## ABSTRACT

Co-existence of endometrial and colon carcinoma is a quite rare clinical entity and is frequently associated with Lynch syndrome. In here, a 47-year-old woman, without any symptoms of colon tumor was presented with diagnosis of endometrial adenocarcinoma. The preoperative Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose (F18-FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) revealed a tumor in the cecum. Colonoscopic biopsy of the mass revealed adenocarcinoma of the colon. Subsequently surgical procedure for endometrial and colon cancer was performed. Preoperative diagnosis was confirmed by the final pathologic analysis. According to Revised Bethesda Guidelines in endometrial carcinomas occurring before age 50, Lynch syndrome should be kept in mind and genetic analysis should be performed for this syndrome. In such patients F18-FDG PET/CT seems to be a valuable diagnostic tool for detecting a colon tumor accompanying endometrial carcinoma preoperatively.

**Key Words:** Endometrium Cancer; Lynch Syndrome; Positron Emission Tomography.

## GİRİŞ

Endometrial karsinoma, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malign neoplazidir. Ortalama görülme yaşı yaklaşık 60 olup, 40 yaş altında görülme oranı ise %1 kadar düşüktür. En sık görülen histolojik tip endometrioid adenokarsinom'dur ve bu tip, tüm endometrial kanserlerin %80'ini oluşturur (1). Endometrium kanser olgularının yaklaşık %5-10 ka-

darı kalıtsaldır ve bunların da büyük çoğunluğu, otozomal dominant kalıtsal ve tümör süpresör gen ya da proto-onkogen mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Otozomal dominant kalıtsal Lynch sendromu (herediter non-polipozis kolorektal kanser; **HNPCC**) bunlardan biri olup, tüm kolorektal karsinom olgularının %2-3'ünde bulunmaktadır. Bu sendromda, kolonda polip zemini olmaksızın kolon kanseri gelişmektedir ve yaşam boyu kolorektal kanser

Geliş tarihi: 31/10/2011

Kabul tarihi: 15/11/2011

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ANKARA

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, ANKARA

İletişim: Dr. Fırat Tülek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı 06100 Cebeci, ANKARA

Tel: 0 312 595 64 05/5306084874

E-Posta: firattulek@yahoo.com

gelişme riski %80'dir. Bunun yanı sıra başta endometrium kanseri olmak üzere over, mide, biliyer trakt, üriner traktus ve ince bağırsak kanser riskleri de artmıştır (2). Lynch sendromlu kadınlarda endometrium kanseri, ilk prezentasyon şekli olabilir. Tüm endometrium kanser olgularının %2'sinin Lynch sendromu ile birlikte olduğu bildirilmiştir (3).

Pozitron emisyon tomografi (PET) dokuların metabolik fonksiyonu hakkında bilgi veren moleküler görüntüleme yöntemidir. Günümüzde onkoloji alanında sıkça kullanılmaktadır. Jinekolojik maligniteler için kullanım alanları ise başlıca; tedavi öncesi, hastalık yaygınlığının saptanması ve cerrahi sonrası rekürrenslerin belirlenmesi olarak özetlenebilir. Bu amaçla en sık kullanılan görüntüleme ajanı glukoz metabolizmasını gösteren, F18 ile bağlı fluorodeoksiglukoz (FDG)'dur. Glukoz kullanımı ve metabolizması artmış tüm dokular normal dokulara oranla artmış FDG birikimi gösterir. FDG PET görüntüleme sırasında primer hastalık dışında insidental olarak saptanan ikincil odaklar görülebilmektedir (4,5).

Bu olguda, endometrial adenokarsinom tanısı alan ve preoperatif F18-FDG PET/BT incelemesinde insidental olarak kolon tümörü saptanan 47 yaşında bir olgu sunulmuştur.

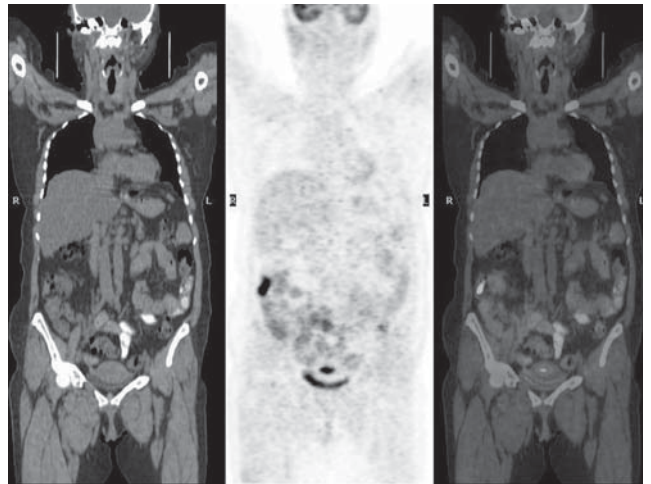
## OLGU

47 yaşında, gravida 4, parite 3, iki yıldır menapozda olan hasta, uterin kanama şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Transvajinal ultrasonografi de endometrium çift duvar kalınlığı 11 mm ve düzensiz görünümdeydi. Hastaya, postmenopozal kanama nedeniyle genel anestezi altında tanısal probe küretaj yapıldı. Küretaj materyalinin histopatolojik tanısı endometrioid tipte adenokarsinomdu. Özgeçmişinde, 12 yıldır ilaçla kontrol altında arteriyel hipertansiyonu ve diabetes mellitus (Tip II) mevcuttu. Bimanuel pelvik muayenede, uterus normal büyüklükte ve ele gelen kitle saptanmadı. Sistemik muayene, rutin hematolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler ve akciğer radyografisi normaldi. Hastaya, kliniğimizde yürütülmekte olan bir akademik tez çalışması kapsamında F18-FDG PET/BT görüntüleme çalışması yapıldı ve bu incelemenin sonucunda (Resim 1); uterus orta kesiminde ve çıkan kolonda barsak duvarına uyan alanda patolojik F18-FDG tutulumları saptandı. SUV değerleri uterin lezyon için; SUVmax:12.4 kolondaki kitle için; SUVmax:16.0 idi. Bunun üzerine

hastaya kolonoskopi incelemesi yapıldı. Kolonoskopide, çekumda 3x4 cm çaplı tümoral kitle varlığı izlendi (Resim 2) ve kitleden alınan biyopsi sonucu kolon adenokarsinomu olarak rapor edildi. Bu tanıların doğrultusunda hastaya, endometrium kanseri ve kolon kanseri için; batın yıkama sitolojisi, total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu, sağ hemikolektomi, uç-uca barsak anastomozu, total infrakolik omentektomi, barsak mezosundan lenf nodu biopsisini kapsayan cerrahi prosedürler uygulandı. Patolojik inceleme sonucu, myometrial invazyonu < %50 olan, Grade 1 endometrioid tip endometrial karsinom ve iyi differansiye kolon adenokarsinomu olarak rapor edildi. Kolon rezeksiyon sınırları hastalık için negatifti. Hastaya herhangi bir adjuvan tedavi planlanmadı ve postoperatif dönemini sorunsuz tamamlayan hasta, postoperatif 13. günde taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Endometrium ve kolon kanserlerinin eş zamanlı olarak en sık görüldükleri durum Lynch sendromudur. Lynch sendromlu kadınlarda kolarda kolorektal kanserlerin ve endometrium kanserinin birlikte görülme riski yaklaşık %60'dır (6). Lynch sendromu DNA *mismatch* onarım genlerindeki defektler sonucunda, çok sayıda kanser gelişimi ile ortaya çıkan oto-

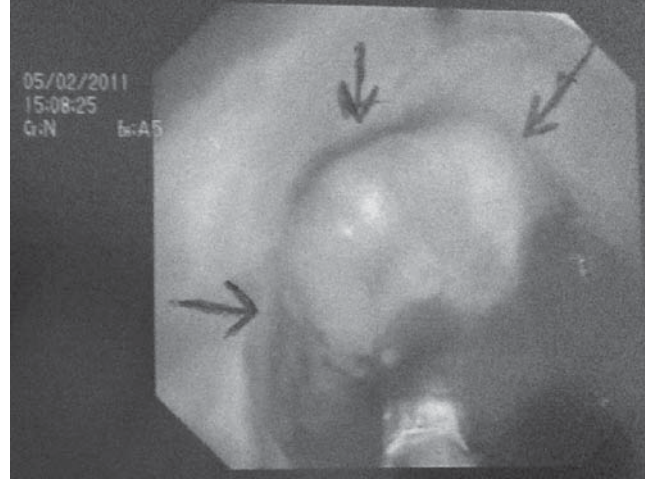


Şekil 1–Koronal BT, PET ve Füzyon (PET/BT) görüntülerinde uterus orta kesiminde patolojik 18F-FDG tutulumu (SUVmax: 12.4) ve çıkan kolonda barsak duvarına uyan alanda patolojik 18F-FDG tutulumu (SUVmax:16.0).

zomal dominant kalıtımla geçiş gösteren bir sendromdur. Lynch sendromu ile en sık ilişkilendirilen *mismatch* onarım genleri MLH1, MSH2, MSH6, ve PMS2'dir. Bu genlerdeki *germline* mutasyonların araştırılması ile etkilenmemiş taşıyıcılar tespit edilebilir. Etkilenmiş bireylerde ise öncelikle kolon kanserine dokusu örneğinde *mismatch* onarım genlerindeki ekspresyonunun saptanması için mikrosatellit instabilite testi uygulanmalı ya da immünohistokimyasal analiz (MSH2/MLH1 *germline* test) yapılmalıdır (7). Lynch sendromunda ortaya çıkan endometrium kanserleri, herediter olmayan endometrium kanserlerine göre daha erken yaşlarda tanı almaktadır (46-54 yaş) (8,9). Diğer yandan sporadik olgularda olduğu gibi tanı anında hastalık sıklıkla erken evrededir. Bu sendromda görülen kolon kanserlerinin ortalama tanı alma yaşı 48'dir ve tümörlerin yaklaşık %'ü splenik fleksuranın proksimalindedir ve olguların %10'unda senkron ya da metakron tümörler bulunmaktadır (10).

Lynch sendromunda genetik tarama yapılacak hedef popülasyonu belirlemek için Amsterdam (11) ve Bethesda (7) kriterleri geliştirilmiştir. Genel olarak, erken başlangıçlı kolon, endometrium kanserleri ya da over, mide, hepatobiliyer, ince barsak, tranzisyonel hücreli karsinomlar gibi Lynch sendromu ile ilişkili diğer kanserlerin birden fazla aile üyesinde ortaya çıkması durumunda aile için genetik açıdan ileri inceleme gerekmektedir. Lynch sendromu olan bir kadın, 20- 25 yaşları arasında ya da tanı esnasında en genç olan akrabasının tanı aldığı yaştan 10 yıl önce kolonoskopi ile tetkik edilmeli ve kolonoskopi 1-2 yıllık aralıklarla tekrar edilmelidir (12). Endometrial kanser açısından ultrasonografi ya da biyopsi ile yıllık tarama düşünülebilse de bu yaklaşımın endometrial kanser riskini azalttığına dair veri bulunmamaktadır. Ancak herhangi bir anormal kanama olması durumunda derhal inceleme yapılmalıdır (12). Lynch sendromlu hastalarda, fertilitelerini tamamlamış ve fertilitate arzusunun mutlak olarak bulunmaması kaydıyla, profilaktik olarak histerektomi yapılabilir. Over kanseri görülme oranı %9'lara ulaştığı için bu olgulara bilateral salpingo-ooferektominin de eklenmesi önerilmektedir (13,14).

Diğer onkolojik hastalıklarda olduğu gibi jinekolojik kanserlerin görüntülenmesinde de PET kullanımı önem kazanmaktadır. PET görüntüleme amaçlı, tümör tarafından tutulan biyolojik ajanlarla



Şekil 2-Çekumda 3x3 cm ölçülerinde tümöral lezyon.

morfolojik değişiklikler ortaya çıkmadan önce oluşan metabolik değişikliklerin saptanmasıdır. PET fonksiyonel görüntüleme için kullanılan en yeni yöntem olup, bilgisayarlı tomografi ile kombine edilen sistemlerde (PET/BT) başarı oranının daha da arttığı gözlenmektedir. Günümüzde PET görüntüleme en çok (%95) glukoz metabolizmasını gösteren F18 ile bağlı fluorodeoksiglukoz (FDG) kullanılmaktadır. FDG, glukoz gibi hücre membranından geçerek hekzokinaz enzimi ile FDG-6-fosfat'a fosforilize edilir, ancak bu kademedir sonra katabolize edilemez ve hücrede birikir. Glukoz kullanımı ve metabolizması artmış dokular (malign dokular gibi) normal dokulara oranla artmış FDG birikimi gösterir. Endometrium kanserinde PET'in kullanımına yönelik literatür verisi sınırlıdır. Bununla birlikte preoperatif PET çalışmasının endometrium kanseri olgularında ekstaruterin yayılımın ve lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinde oldukça mantıklı bir tanısal yöntem olabileceği öne sürülmektedir (15-17). Preoperatif PET/BT yapılan olgumuzda, ekstaruterin yayılım ve/veya lenf nodu tutulumu izlenmemesine rağmen kolonda insidental olarak saptanan tümör odağı ortaya konmuştur. F18-FDG PET/BT görüntüleme sırasında primer hastalık dışında insidental olarak saptanan ikincil odaklar nadir değildir.

Sonuç olarak, özellikle 50 yaşın altında tanı alan endometrium kanseri olgularında Lynch sendromu akılda tutulmalıdır. Bu hastalarda endometrium kanserine eşlik etmesi muhtemel bir kolo-rektal tümörün saptanmasında F18-FDG PET/BT değerli bir tanısal yöntem gibi gözükmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Maxwell GL, Berchuck A. Biology and genetics. In: Berek JS, Hacker NF Practical Gynecologic Oncology. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:3-42
2. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997; 6:105-110.
3. Hampel H, Frankel W, Panescu J, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res* 2006; 66:7810-17.
4. Peng J, He Y, Xu J, et al. Detection of incidental colorectal tumours with (18) F-labelled 2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography scans: results of a prospective study. *Colorectal Dis*. 2011;13:374-78.
5. Suga T, Nakamoto Y, Saga T. Clinical value of FDG-PET for preoperative evaluation of endometrial cancer. *Ann Nucl Med*. 2011;25:269-75.
6. Huang M, Sun C, Boyd-Rogers S. Prospective study of combined colon and endometrial cancer screening in women with lynch syndrome: a patient-centered approach. *J Oncol Pract*. 2011;7:43-47.
7. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-68.
8. Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, et al. Calculation of Risk of Colorectal and Endometrial Cancer Among Patients With Lynch Syndrome. *Gastroenterology* 2009;137:1621-27
9. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354:261-69.
10. Lynch HT, Symrk TC, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology*. 1993;104:1535-49
11. Vasen HF, Watson P, Mecklin J-P, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-56.
12. Society of Surgical Oncology Position Statement on Prophylactic Mastectomy. Updated March 2007. Available at <http://www.surgonc.org>. Accessed 2008.
13. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:261-69.
14. Bertagnolli M, Miedema B, Redston M, et al. Sentinel node staging of resectable colon cancer: results of a multicenter study. *Ann Surg* 2004;240:624-28.
15. Suga T, Nakamoto Y, Saga T. Clinical value of FDG-PET for preoperative evaluation of endometrial cancer. *Ann Nucl Med*. 2011; 25:269-75
16. Lai CH, Yen TC, Chang TC. Positron emission tomography imaging for gynecologic malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19:37-41.
17. Yen TC, Lai CH. Positron emission tomography in gynecologic cancer. *Semin Nucl Med*. 2006;36:93-104.