


■ Orijinal Makale

Preoperatif Belirteçlerin Endometriyal İntraepitelyal Neoplazi Hastalarında Endometriyum Kanserini Öngörmedeki Rolü

Predictive Value of Preoperative Markers in Endometrial Intraepithelial Neoplasia for Concurrent Endometrial Cancer

Caner Köse* , Büşra Körpe , Vakkas Korkmaz , Yaprak Engin Üstün 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Endometriyal intraepitelyal neoplazi (EIN) tanısı olan kadınlarda preoperatif belirteçlerin endometriyal kanser (EC) için prediktif değerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2014 ile Aralık 2021 yılları arasında tersiyer bir merkezde preoperatif endometriyal biyopsi sonucu EIN olan 611 hasta retrospektif olarak incelendi. Dahil edilme kriterlerini karşılayan 181 hasta çalışmaya alındı ve nihai patoloji sonuçlarına göre üç gruba ayrıldı: Grup 1'e benign sonuçları olan 60 hasta, grup 2'ye EIN olan 71 hasta ve grup 3'e EC olan 50 hasta dahil edildi. Üç grup arasında demografik, klinik ve biyokimyasal özellikler karşılaştırıldı. EIN'de eşzamanlı endometriyal kanser için Ca125'in prediktif değerini belirlemek için ROC analizi kullanıldı.

Bulgular: Ortalama preoperatif Ca125 \geq 35U/ml seviyeleri üç grup arasında farklıydı (38.02 \pm 2.73, 41.61 \pm 6.19, 63.63 \pm 39.78, p<0.001, sırasıyla). Ca125 düzeyi en yüksek Gr3'teydi (65.8 \pm 41.7). Gr1 ile Gr3 ve Gr2 ile Gr3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.017, p=0.024 sırasıyla). Ca125 cut-off değeri %70.3 duyarlılık ve %69.2 özgüllük oranı ile 41.25U/mL olarak belirlendi. Postmenopozal hasta sayısı da (n=35) kanser grubunda en yüksekti. Premenopozal dönemdeki hastaların endometriyal kalınlıkları karşılaştırıldığında üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (9.25 \pm 4.2, 12 \pm 5.87, 15 \pm 6.87 mm, p<0.001, sırasıyla) ve en yüksek değer kanser grubunda bulundu.

Sonuç: Ca125 düzeyi özellikle postmenopozal dönemde EIN tanısı alan kadınlarda endometriyum kanserini tahmin etmede kullanılabilir. Bu konuda yapılacak çalışmalarla bu bilgi desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Endometriyal İntraepitelyal neoplazi; Endometriyal kanser; preoperative Ca125

Abstract

Aim: The purpose of this study was to determine the predictive value of preoperative markers for endometrial cancer in endometrial intraepithelial neoplasia (EIN).

Materials and Methods: Six hundred eleven patients with EIN were retrospectively studied at a tertiary referral center in Turkey between January 2014 and December 2021. 181 patients with EIN who met the inclusion criteria were enrolled in the study and divided into three groups according to the final pathological results: Group 1 with benign findings (n=60), Group 2 with EIN (n=71) and Group 3 with endometrial cancer (n=50). Demographic, clinical and biochemical characteristics were compared among the three groups. Receiver operating characteristic analysis (ROC) was used to evaluate the predictive value of Ca125 for concurrent endometrial cancer in EIN.

Results: Mean preoperative Ca125 \geq 35U/mL levels were different among three groups (38.02 \pm 2.73, 41.61 \pm 6.19, 63.63 \pm 39.78, p<0.001, respectively). The highest value of Ca125 level was found in cancer group and difference within pairs were statistically significant (p<0.001). The cut-off value was detected as \geq 41.25U/mL for Ca125 and sensitivity, specificity were 70.3 %, 69.2 %, respectively (p<0.001). Number of postmenopausal patients (n=35) was also highest in the cancer group. Premenopausal endometrial thickness was different among three groups also (9.25 \pm 4.2, 12 \pm 5.87, 15 \pm 6.87 mm, p<0.001, respectively) and highest value was in cancer group.

Conclusion: Ca125 level could be used in prediction of endometrial cancer especially in postmenopausal women. The optimal cutoff value determined in our study could be considered in predicting endometrial cancer in EIN.

Keywords: Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN); preoperative Ca125; endometrial cancer

1. Giriş

Geçmişte endometriyumun premalign lezyonlarını tarif etmek için adenomatöz hiperplazi, hafif, orta derece, şiddetli hiperplazi ve atipik endometriyal hiperplazi gibi terimler kullanılmaktaydı (1). 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü endometriyal hiperplazileri (EH), histolojik yapılarına ve sitolojik atipi varlığına göre sınıflandırmıştır (2). Endometriyal hiperplazi tanımı bazı lezyonları tanımlamakta yeterli olsa da, günümüzde endometriyumun tüm premalign lezyonlarını bu terminoloji ile tanımlamak mümkün değildir. Bu nedenlerden dolayı endometriyal intraepitelyal neoplazi (EIN) tanımı ortaya atılmıştır. Histopatolojik olarak endometriyal adenokarsinomun öncüsü olan endometriyal glandların monoklonal preinvaziv proliferasyonu tanımlar. Böylece EH'ler benign endometriyal hiperplaziler ve EIN olarak iki ana başlık altında düşünülebilir (3).

EIN tanısının moleküler temelinde, lezyonların monoklonal olma özelliği ve kansere dönüşümde rol oynayan mutasyonlar yatar. Klinik çalışmalar göstermiştir ki, EIN tanısı alan hastaların %41'i bir yıl içinde endometriyum kanseri tanısı almakta ve bu süre içinde kanser tanısı almayanlar içinde ilerideki kanser riski 45 kat artmaktadır (4).

EIN için hipertansiyon, obezite, diyabet, anovulasyon gibi çeşitli risk faktörleri vardır. Bu risk faktörlerinin temelinde karşılanmamış östrojen uyarısına bağlı endometriyal değişikliklerin prekanseröz etkisi olduğu düşünülüyor (5).

EIN hastalarında eşzamanlı EC'yi öngören faktörler veya histerektomiden önce birlikte var olan EC için risk sınıflandırması konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır.

Over kanseriyle daha sık birliktelik göstermesine rağmen EC olgularının %19 ile %40 arasında çölemik epitelden salgılanan glikoprotein yapısındaki bir antijen olan Ca125 değerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (6-8). Bu çalışmalarda EC'nin Ca125 \geq 35U/mL üzerindeki düzeylerinin ekstrauterin yayılım ve kötü prognoz için önemli olduğu vurgulanmıştır. İleri evre ve tekrarlayan kanserlerde Ca125 değerinin arttığını ve tedavi sonrasında takiplerde kullanılabileceğini vurgulanmıştır.

Bu nedenle, patolojik inceleme sonucu ile preoperatif-EIN tanısı alan kadınlarda hangi preoperatif faktörlerin eşzamanlı EC ile korele olabileceğini araştırmak için retrospektif bir çalışma planlandı.

2. Gereç ve Yöntem

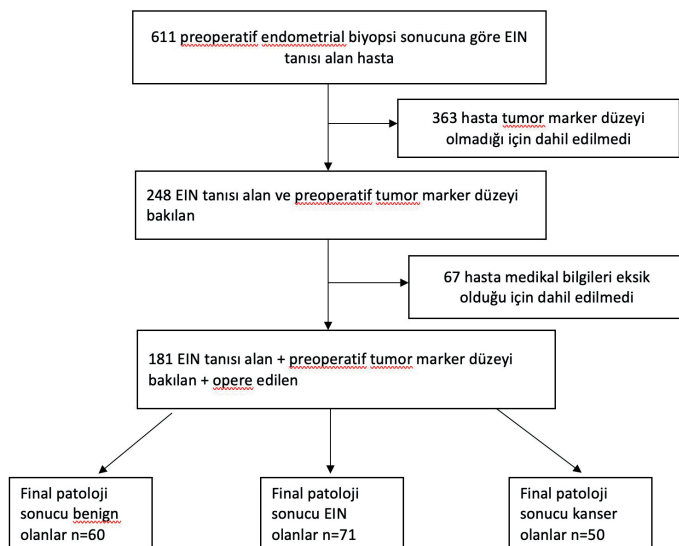
Preoperatif endometriyal biyopsi sonuçlarına göre Etlik Zübeyde Hanım (EZH) Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2014 ile Aralık 2021 yılları arasında EIN tanısı alan 611 hasta değerlendirildi. Yaş, kilo, boy, menopoz durumu, doğurganlık durumu, tıbbi öykü, komorbiditeler (hipertansiyon ve diyabet), ultrason değerlendirmesi (endometriyal kalınlık) dahil olmak üzere klinik ve patolojik veriler retrospektif olarak hasta kayıtlarından toplandı. Açlık kan şekeri (FBG), tumor marker düzeyleri preoperatif bakılan laboratuvar tetkikleri incelenerek saptandı. Ameliyat öncesi ve sonrası

patolojik tanılar birlikte değerlendirildi ve her hasta için kesin histopatolojik tanı belirlendi. Son histopatolojik incelemelerinin hastanemizde değerlendirilmemiş olması ve tıbbi kayıtlarda verilerin eksik olması dışlama kriterleri arasında yer aldı. Bu kriterler sonucunda 248 hastanın preoperatif dönemde bakılan tumor marker değerlerine ulaşıldı. 67 hasta tıbbi kayıtlarında eksik veriler olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. 181 hasta çalışmaya dahil edilerek nihai patolojik sonuçlara göre üç gruba ayrıldı. FIGO 2009'un revize patolojik kriterleri endometriyal kanserin evrenmesi için kullanıldı ve grade için standart FIGO kullanıldı. Çalışmanın akış şeması Şekil 1'de gösterilmektedir. Etik Zübeyde Hanım Hastanesi etik kurulundan etik onay alındı. Tüm veriler hastane veri tabanı ve kayıtlarının geriye dönük olarak incelenmesiyle elde edildi.

İstatistiksel İnceleme

Veriler, SPSS (Statistical Package for the Social Science) versiyon 26 programı (SPSS,Chicago,IL,ABD) kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Verilerin normalliği, bir histogram kullanılarak ve çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) ile değerlendirildi. Nicel veriler ortalama ve standart sapma (SD) olarak, nitel veriler ise frekans ve yüzde olarak sunuldu.

Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare ve fisher exact testleri kullanıldı. Üç grubun sonuçlarını karşılaştırmak için tek yönlü ANOVA kullanıldı. Posthoc testleri Bonferroni ve Tukey çiftler arasındaki farkı belirlemek için uygulandı. Ca125 düzeyinin ve endometriyal kalınlığının kanseri, EIN ve benign olgulardan ayırt etmek için tanısal öngörücü olarak tanımlamak için ROC analizi kullanıldı. Duyarlılık, özgüllük ve cut-off değeri ROC eğrisine göre hesaplandı. Veriler %95 güven aralığında analiz edildi ve anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde kabul edildi.

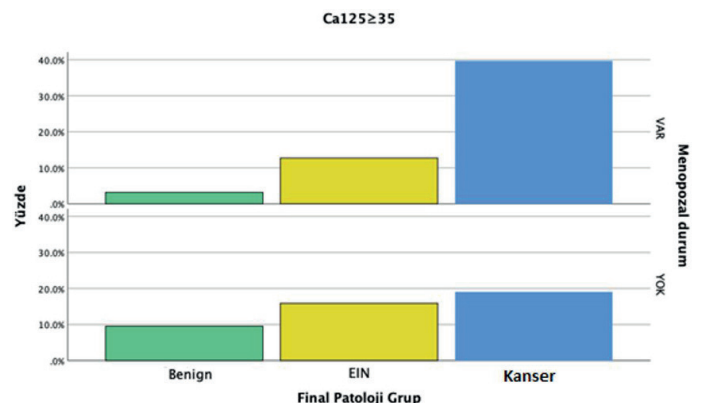


Şekil 1. Çalışmanın akış şeması

3. Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 181 hastanın 79'u (%43,6) premenopozal, 102'si (56,4%) postmenopozal dönemdedi. Hastaların ortalama yaşı $50,03\pm 8,7$ yıl olarak bulundu. Final patoloji sonucuna göre hastalar 3 gruba ayrıldı. Grup 1'e benign sonuçları olan 60 hasta, grup 2'ye EIN olan 71 hasta ve grup 3'e endometriyum kanseri olan 50 hasta dahil edildi. 3 grubun yaşları karşılaştırıldığında gr 1 ile gr 3 ve gr 2 ile gr 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). VKI, doğum sayısı, açlık kan şekeri ve ek hastalık (DM, HT) varlığı açısından gruplar arasında fark yoktu ($p>0,05$). Preoperatif dönemde bakılan Ca125 düzeyi $\geq 35U/mL$ olan 63 hasta, $<35U/mL$ 'den küçük 118 hasta vardı. Final patoloji sonucuna göre EC olan 50 hastanın 35'i (%70) postmenopozal dönemdedi. Üç grup menopozal duruma göre kıyaslandığında istatistiksel olarak farklıydı ($p<0,05$). Gruplar arasında premenopozal dönemdeki hastaların Ca125 $\geq 35U/mL$ ortalama düzeyleri arasında fark yoktu. Ca125 $\geq 35U/mL$ olan postmenopozal dönemdeki hastalar 3 grupta kıyaslandığında Ca125 düzeyi en yüksek Gr3'teydi (65,8+41,7). Gr 1 ile gr 3 ve gr 2 ile gr 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,017$, $p=0,024$ sırasıyla) (Şekil 2). Premenopozal dönemdeki hastaların endometriyal kalınlıkları karşılaştırıldığında üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 1). Endometriyum kalınlığının premenopozal ve postmenopozal hastalarda endometriyum kanserini öngörmedeki değeri için ROC analizi yapıldı. Premenopozal hastalarda cut-off değeri %66,7 duyarlılık ve %63,2 özgüllük ile 11,5 mm ve eğri altında kalan alan 0,57 olarak bulundu ($p<0,001$) (Şekil 3).

Ca125 düzeyinin endometriyum kanserini öngörmedeki prediktif değerini hesaplamak için ROC analizi yapıldı. ROC

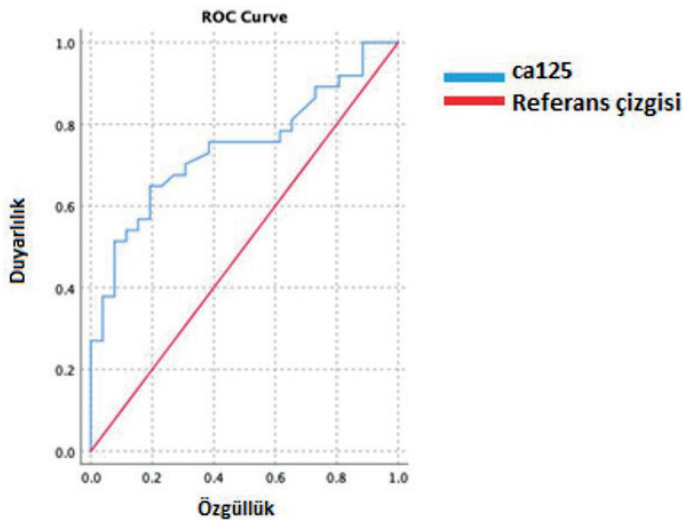


Şekil 2. Menopozal duruma göre üç grubun Ca125 düzeylerinin karşılaştırılması

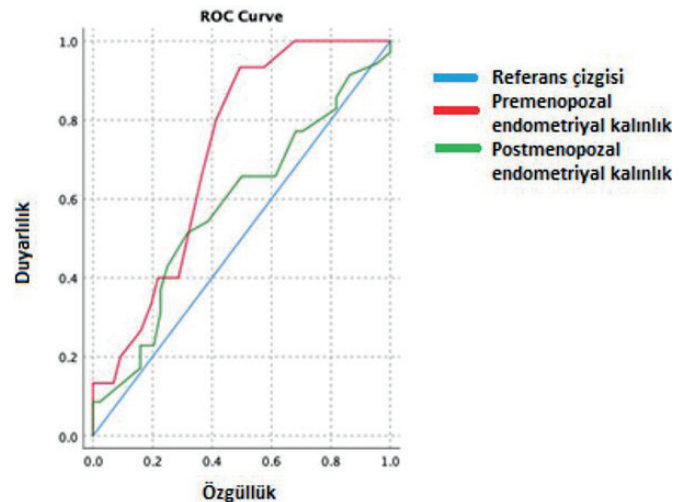
Tablo 1. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Toplam (n=181)	Final-Benign (n=60)	Final-EIN (n=71)	Final-EC (n=50)	p
Yaş	50.03±8.7	47.1±6.22 ^a	49.06±8.5 ^{a,b}	54.94±9.59 ^c	.012
VKI (kg/m ²)	31.67±5.07	30.305±3.88	31.91±5.53	32.98±5.32	.148
Parite	2.39±1.24	2.37±0.96	26.11±1.78	26.75±1.54	.885
Glukoz (mmol/L)	112.04±42.05	102.93±30.21	103.33±23.11	116.9±45.85	.238
Hb (mg/dL)	12.96±1.37	12.36±1.66	12.83±1.27	13.3±1.33	.008
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Ca125					<0.001
<35 U/mL	118(65)	52(86.6)	53(74.6)	13(26)	
≥35 U/mL	63(35)	8(13.4)	18(25.4)	37(74)	
Menopozal durum					<0.001
Premenopoz	79(43.6)	47(78.3)	40(56.3)	15(30)	
Postmenopoz	102(56.4)	13(21.7)	31(43.7)	35(70)	
Diabet					.528
Yes	22(12.2)	5(8.4)	9(12.7)	8(16)	
No	159(88.8)	55(91.6)	62(77.3)	42(84)	
HT					.473
Yes	27(14.9)	6(10)	10(14.1)	12(24)	
No	154(75.1)	54(90)	51(75.9)	38(76)	
Ca125 ≥35 (U/mL)*					
Premenopoz	48.65±25.57	37.33±2.19	42.8±6.87	59.11±36.6	0.284
Postmenopoz	58.45±37.08	40.1±4.1 ^a	40.03±5.22 ^{a,b}	65.8±41.7 ^c	0.017
Endometrial kalınlık					
Premenopoz	11.19±5.66	9.25±4.2	12±5.87	15±6.87	<0.001
Postmenopoz	11.56±7.34	8±5.4	11.51±6.07	12.94±8.59	0.116

^{a,b,c} ile belirtilen gruplarda farklı harfler grupların birbirinden farklı olduğunu gösterir.



Şekil 3. Ca125 düzeyinin endometriyum kanserini öngörmedeki ROC analizi



Şekil 4. Premenopozal endometriyal kalınlığının endometriyum kanserini öngörmedeki ROC analizi

analizine göre Ca125 cut-off değeri %70,3 duyarlılık ve %69,2 özgüllük oranı ile 41,25U/mL olarak belirlendi, eğri altında kalan alan 0,743'dü ($p<0,001$) (Şekil 4).

4. Tartışma

Anormal uterin kanama nedeniyle endometriyal örnekleme yapılan EIN tanılı hastalarda, endometriyum kanserini belirlemek tedavinin en önemli basamağıdır. Bu hastalarda kanseri belirlemek için objektif bir belirteç henüz bulunamamıştır. Bu amaçla bu çalışmada preoperatif dönemdeki belirteçlerin endometriyum kanserini öngörmedeki rolünü araştırmayı amaçladık. Preoperatif endometriyal örnekleme sonucu EIN olan 181 hastanın dahil edildiği çalışmamızda Ca125 değeri en yüksek postmenopozal dönemde endometriyum kanseri olan gruptaydı ve üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Literatürde EIN tanılı hastalarda endometriyum kanseri için risk faktörlerini belirlemek için yapılmış birçok çalışma vardır. Ancak bu konuda tam bir konsensus bulunmamaktadır (9-11). Patolojik incelemelerin tek merkezde ve jinekolojik patologlar tarafından yapılmış olması, EIN ve iyi diferansiye EC ayırımının zorluğu nedeniyle çalışmamızdaki endometriyum kanseri oranının (%27,6) literatüre göre daha düşük olmasını açıklamaktadır (12,13). Lou ve ark. yaptığı çalışmada 624 preoperatif EIN tanılı hastayı incelenmiş, menopozda olmanın ve $Ca125 \geq 35U/mL$ olmasının eş zamanlı endometriyum kanseri riskini arttırdığını göstermiştir (11). 773 preoperatif EIN tanısı alan hastanın dahil edildiği benzer başka bir çalışmada postmenopozal dönemdeki kadınların endometriyum kanser riski premenopozal döneme göre 3 kat daha fazla bulunmuştur (9). Bizim çalışmamızda benzer şekilde postmenopozal dönem ve $Ca125$ yüksekliği endometriyum kanseri için risk faktörü olarak bulunmuştur. Sood ve ark. yaptığı çalışmada $Ca125$ düzeyinin endometriyum kanserinde sağ kalım için en güçlü prediktör olduğunu göstermiştir. $Ca125 \geq 35U/mL$ olması 5 yıllık sağ kalım oranını azaltmaktadır (15). Pinyada ve ark. yaptıkları çalışmada endometriyum kanserinde preoperatif $Ca125$ ve HE4 optimal cut-off düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Premenopozal hastalarda $Ca125$ ve HE4 kanseri öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmamışken, postmenopozal hastalarda $Ca125 \geq 20U/mL$ ve $HE4 \geq 113pmol/l$ olması kanser için yüksek riskli bulunmuştur (16). Bizim çalışmamızda $Ca125 \geq 41,25U/mL$ olması EIN tanılı hastalarda endometriyum kanseri için prediktif değer olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki cut-off değerinin daha yüksek olması postmenopozal dönemdeki $Ca125$ referans aralığının 0 ile 35 arasında olması nedeniyle $Ca125 \geq 35U/mL$ olan değerlerin analiz edilmesine bağlıdır. Vetter

ve ark. çalışmasında EIN olgularında endometriyal kalınlığın 20 mm üzerinde ve yaşı 65'den büyük olması endometriyum kanseri için risk faktörü olarak bulunmuştur (17). Bizim çalışmamızda premenopozal EIN olgularında endometriyum kalınlığının 11,5mm üzerinde olması endometriyum kanserini öngörmede anlamlı bulunmuştur. Bu bilgi doğrultusunda sadece postmenopozal dönemde değil, premenopozal dönemde de endometriyal kalınlığına dikkat edilmesi gerektiği söylenebilir.

5. Sonuç

Preoperatif dönemde bakılan $Ca125$ düzeyinin yüksekliği EIN tanılı hastalarda postmenopozal dönemde endometriyum kanseri için prediktif öneme sahip bulunmuştur. Premenopozal dönemdeki kadınlarda da endometriyal kalınlığa dikkat edilmelidir. Bu bilgiler daha geniş kapsamlı çalışmalar ile desteklenmelidir.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: CK ve VK; veri toplama: CK ve BK; sonuçların analizi ve yorumlanması: CK, VK ve YEÜ; araştırma metnini hazırlama: CK. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Etik kurul onayı

Bu araştırma için Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 2022/103/10.08.2022).

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Author contribution

Study conception and design: CK and VK; data collection: CK and BK; analysis and interpretation of results: CK, VK, and YEÜ; draft manuscript preparation: CK. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Ethical approval

The study was approved by the Ethics Committee for Noninterventional Studies of Zekai Tahir Burak Women Health Education Research Hospital (Protocol no. 2022/103/10.08.2022).

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Kaynaklar

1. Lacey JV Jr, Chia VM, Rush BB, Carreon DJ, Richesson DA, Ioffe OB, Ronnett BM, Chatterjee N, Langholz B, Sherman ME, Glass AG. Incidence rates of endometrial hyperplasia, endometrial cancer and hysterectomy from 1980 to 2003 within a large prepaid health plan. *Int J Cancer*. 2012 Oct 15;131(8):1921-9.
2. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. Diabetes mellitus and responsiveness of endometrial hyperplasia and early endometrial cancer to conservative treatment. *Gynecol Endocrinol* 2019;35(11):932-937.
3. Li XC, Song WJ. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN) in endometrial biopsy specimens categorized by the 1994 world health organization classification for endometrial hyperplasia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(10):5935-5939.
4. Owings RA, Quick CM. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2014;138(4):484-491. doi:10.5858/arpa.2012-0709-RA
5. Owings RA, Quick CM. Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2014;138:484-491.
6. Scambia G, Benedetti Panici P, Baiocchi Gi Perrine L. Ca 15-3 as a tumor marker in gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 1988;30:265-73.
7. Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1328-34
8. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2002;86(1):28-33.
9. Antonsen, S.L.; Ulrich, L.; Hogdall, C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecol Oncol* 2012, 125, 124–128.
10. Zhou, L.; Meng, Z.; Wu, Y.; Zhu, H.; Wang, X. Prediction of endometrial carcinogenesis probability while diagnosed as atypical endometrial hyperplasia: A new risk model based on age, CA199 and CA125 assay. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014, 183, 5–9.
11. Gungorduk K, Ozdemir A, Ertas I.E, Sahbaz A, Asicioglu O, Gokcu M, et al. A novel preoperative scoring system for predicting endometrial cancer in patients with complex atypical endometrial hyperplasia and accuracy of frozen section pathological examination in this context: A multicenter study. *Gynecol Obstet Investig* 2015, 79, 50–56.
12. Trimble, C.L.; Kauderer, J.; Zaino, R.; Silverberg, S.; Lim, P.C.; Burke, J.J., 2nd; Alberts, D.; Curtin, J. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006, 106, 812–819.
13. Merisio, C.; Berretta, R.; De Ioris, A.; Pultrone, D.C.; Rolla, M.; Giordano, G.; Tateo, S.; Melpignano, M. Endometrial cancer in patients with preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005, 122, 107–111.
14. Lou, Y.; Liao, J.; Shan, W.; Xu, Z.; Chen, X.; Guan, J. Menopausal Status Combined with Serum CA125 Level Significantly Predicted Concurrent Endometrial Cancer in Women Diagnosed with Atypical Endometrial Hyperplasia before Surgery. *Diagnostics* 2022, 12, 6.
15. Sood, A.K.; Buller, R.E.; Burger, R.A.; Dawson, J.D.; Sorosky, J.I.; Berman, M. Value of preoperative CA 125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet. Gynecol* 1997, 90, 441–447.
16. Panyavaranant P, Manchana T. Preoperative markers for the prediction of high-risk features in endometrial cancer. *World J Clin Oncol* 2020; 11(6):378388[PMID: 32874951 DOI: 10.5306/wjco.v11.i6.378
17. Vetter, M.H.; Smith, B.; Benedict, J.; Hade, E.M.; Bixel, K.; Copeland, L.J.; Cohn, D.E.; Fowler, J.M.; O'Malley, D.; Salani, R.; et al. Preoperative predictors of endometrial cancer at time of hysterectomy for endometrial intraepithelial neoplasia or complex atypical hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2020, 222, 60.e1–60.e7.