

ERKEN EVRE ENDOMETRİUM KANSERİNDE LENFADENEKTOMİNİN YERİ

Dr. Nasuh Utku Doğan, Dr. Tayfun Güngör, Dr. Emre Özgü

ÖZET

Endometrium kanseri, insidansı bölgeden bölgeye değişse de dünyada tüm kanserler arasında 7. sırada yer almaktadır. Günümüzde endometrium kanseri için evreleme, cerrahinin bir parçası olsa da özellikle erken evre endometrium kanserinde lenfadenektominin yeri hala tartışmalı konular arasında yer almaktadır. Bu konunun tartışmalı olması nedeniyle genel pratikte de farklılıklar gözlenmektedir. Bu derlemede erken evre endometrium kanserinde lenfadenektomi ile ilgili güncel çalışma ve bilgiler sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, lenfadenektomi, erken evre.

ABSTRACT

Incidence of endometrial cancer varies among different regions but ranks seventh among other cancers worldwide. Despite the fact that staging procedure is a part of surgery for endometrial cancer, especially for early stage cancers there is controversy about performing lymphadenectomy. Because of this controversy, there is no uniformity in practice. In this review recent studies and data about lymphadenectomy in early stage endometrial cancer will be presented.

Key Words: Endometrial cancer, lymphadenectomy, early stage.

GİRİŞ

Endometrium kanseri, insidansı bölgeden bölgeye değişse de dünyada tüm kanserler arasında 7. sırada yer almaktadır. Avrupa ve Kuzey Amerikada en sık görülen jinekolojik kanserdir ve meme, akciğer ve kolorektal sistemden sonra kanserin en sık görüldüğü bölgedir (1). Kanser tanısı %75 vakada hastalığın başlangıcında vajinal kanamanın sık görülmesi nedeniyle erken evrede olmaktadır, bu nedenle 5 yıllık yaşam %90-95 arasında olmaktadır (2). Creasman'ın 1987'deki çalışmasıyla erken evre endometrium kanserinde ekstreuterin yayılımının en sık pelvik lenf nodlarında olduğu rapor edilmiştir ve 1988'de uluslararası jinekoloji ve obstetri federasyonu (FIGO) endo-

metrium kanseri evrelemede lenf nodu diseksiyonunu zorunlu hale getirmiştir (3). Fakat cerrahi yaklaşımdaki bu değişikliklere rağmen son 25 yılda sağkalımda ne yazık ki iyileşme olmamıştır. Günümüzde evreleme, cerrahinin bir parçası olsa da özellikle erken evre endometrium kanserinde lenfadenektominin yeri hala tartışmalı konular arasında yer almaktadır. Bu tartışmalarla bağlantılı olarak lenfadenektominin prognostik ya da teröpatik değerinin olup olmadığı, cerrahi evrelemedeki sınırların ne olması gerektiği, lenfadenektomiye aday hastaların belirli risk faktörlerine göre belirlenmesi, lenfadenektomi yapılacaksa optimal çıkarılması gereken lenf nodu sayısı, preoperatif değerlendirmeyle lenfnod metastazının saptanıp saptanmayacağı gibi birçok soru gündeme

Geliş tarihi: 15/11/2010

Kabul tarihi: 15/12/2010

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi ANKARA

İletişim: Dr. Nasuh Utku Doğan

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi ANKARA

Tel: 0 332 2415000

E-posta: nasuhutkudogan@yahoo.com

gelmektedir. Günümüzdeki çalışmalar ve eldeki bilgilerle lenfadenektominin endikasyonu, kesin rolü ve sınırlarını ne olacağı gibi konuların tartışmalı olduğu söylenebilir.

Bu derlemede üzerinde hala konsensus sağlanmamış olan erken evre endometrium kanserinde lenfadenektomi ile ilgili güncel çalışma ve bilgiler sunulacaktır.

LENF NODU TUTULUMU

Lenfadenektomi yapılan hastalarda pelvik lenf nodu tutulum oranı %5-18 arasında değişmektedir (4,5). Pelvik ya da paraaortik lenf nodu tutulumunda ise kötü prognoz ortaya çıkmakta ve 5 yıllık sağ kalım %44-52 civarında olmaktadır (6). Creasman'ın klasik çalışmasında endometrium kanserinde histolojik olarak grade 1 hastalarda myometrial invazyon olmadığında pelvik paraaortik lenfnodu tutulumu gözlenmemiştir, yine grade 1 olan fakat iç 1/3 myometrial invazyon görülen vakalarda %3 oranında pelvik lenfnodu tutulumu, %1 oranında ise paraaortik lenfnodu tutulumu gözlenmiştir. Grade 3 dış myometrial invazyonu hastalarda ise pelvik lenf nodu tutulumu %34 iken paraaortik lenfnodları için bu oran %24'e kadar çıkabilmektedir (3). Yine 1940'lı yıllarda yapılan nekropsi çalışmalarında paraaortik tutulum olmaksızın uzak metastazların varlığı gösterilmiştir ve az da olsa hematojen ve peritoneal yayılımın da olduğunu ortaya konmuştur; lenfnodu yoluyla metastaz endometrium kanseri için tek yol değildir (19).

Daha önce de bahsedildiği gibi lenf nodu disseksiyonu günümüzde hala tartışmalı konular arasındadır. Bu konuda üç fikir mevcuttur; ilk görüşte sonuçtan bağımsız bütün hastalara lenf nodu disseksiyonu yapılması gerekliliği savunulmaktadır (7,8). İkinci görüşte erken evre kanser için risk faktörlerine göre evrelemenin gerek olmadığı düşünülmektedir (9). Pek çok jinekolog onkolog ise bu iki uç fikirden (lenf nodu disseksiyonunun hiç yapılmaması ya da her hastaya yapılması) farklı olarak erken evrede yüksek risk grubu hastalara lenf nodu disseksiyonu yapmayken, düşük risk grubundaki hastalara ise lenf nodu disseksiyonu yapmamaktadırlar. Bu konunun tartışmalı olması nedeniyle genel pratikte de farklılıklar gözlenmektedir. Amerika'da jinekolog onkologlar arasında yapılan bir anket çalışmasında cerrahların

%60'ı rutin pelvik paraaortik lenfadenektomi yaparken, %27 cerrah ise pelvik lenfadenektomi yapmaktan ve paraaortik disseksiyonu ise bazen uygulamaktadır. Yüzde otuz beş cerrah evre 1 grade 1 kanserleri rutin evrelediklerini ifade etmişlerdir. Frozen incelemeyi %31 cerrah rutin kullanırken %53 cerrah hiç kullanmamaktadır. Yine aynı çalışmada lenfadenektominin üst sınırı sorulduğunda cerrahların %50'si inferior mezenterik arterin üstüne çıkmazken, ancak %11'i disseksiyonu renal ven hizasına kadar yapmaktadır. Görüldüğü gibi lenfadenektominin yapılıp yapılmaması, yapılacaksa risk faktörlerinin kullanılıp kullanılmayacağı, yapıldığında ise cerrahinin sınırları açısından cerrahlarda farklı uygulamalar mevcuttur (20).

RISK GRUPLARI

Endometrium kanserinde evreleme için bir başka yaklaşım da hastaları risk gruplarına göre ayırmak ve düşük risk grubundaki hastalarda evreleme yapmaktır. Ayrıca yüksek risk grubu hastalara da postoperatif dönemde adjuvan tedavi verilerek lokal rekürrens kontrolü sağlanacaktır. Yüksek riskli hastalarda %20'den daha fazla bir oranda nodal tutulum olduğu rapor edilmiştir (16). Cerrahi evreleme sonrası saptanan lenf nodu pozitifliğinde adjuvan pelvik ya da genişletilmiş saha radyoterapisiyle iyi sonuçlar elde edilmiştir (17).

İlk olarak GOG (gynecologic oncology group) 33 çalışmasında risk grupları belirlenmiştir. Yüksek riskli grup, orta ya da dış 1/3 (derin) myometrial invazyon, yüksek grade (grade 2-3), lenfovasküler saha invazyonu (LVSI), ileri yaş, servikal, adneksiyal tutulum olarak belirlenmiştir (3). GOG 99 çalışmasında ise hastalar düşük ve yüksek riskli gruba ayrılmıştır. Yüksek risk yaş, grade (2-3), LVSI, derin myometrial invazyon (1/3'ten fazla) olarak belirlenmiştir. Yetmiş yaşından büyük ve bir risk faktörü varlığı, elli yaşından büyük ve iki risk faktörü ya da yaştan bağımsız üç risk faktörü, yüksek riskli grubu oluşturmaktadır (21).

Mariani'nin yaptığı çalışmada 2 cm'den küçük, derin myometrial invazyonun 1/2'den az olduğu, grade 1,2 vakalarda lenfnodu tutulumu saptanmıştır ve bu vakalarda lenfadenektominin yapılması gerektiği savunulmuştur (22).

RETROSPEKTİF SERİLER

Her ne kadar endometrium kanserinde klasik evrelemenin parçası olan lenf nodu disseksiyonu rutin olarak yapılsa da lenfadenektominin törapatik etkisi ya da sağkalıma etkisi gösterilememiştir (10). Erken evre endometrium kanserinde özellikle düşük risk grubunda çok prognozun çok iyi olması nedeniyle ve çoğunda %2'den az lenf nodu tutulumu gösterilmemesinden dolayı lenfadenektominin rolü sınırlıdır. Bu konudaki retrospektif serilerden en büyüğü Chan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada 12333 hastaya evreleme cerrahisi yapılırken, 27063 hastaya lenfadenektomi yapılmamıştır. Nihai patolojisi evre1 grade1,2 olan hastalarda iki grupta sağkalım oranları arasında fark yokken, evre 1'den ileri hastalıkta yada evreden bağımsız grade 3 olgularda sağkalım evreleme yapılan hastalarda daha uzun olmaktadır (14). Japonya'da yapılan bir diğer çalışmada ise (SEPAL çalışması [Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer]) paraaortik lenfadenektominin yeri araştırılmıştır. Hastalar risk gruplarına göre ayrıldığında orta ve yüksek riskli grupta paraaortik lenfadenektomi yapılan grupta sağkalım daha yüksekken düşük riskli grupta fark gözlenmemiştir (23).

Ayhan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada preoperatif kanser tanısı olmayan ve histerektomi sonrası nihai patolojide kanser tanısı alan hastalar (inkomplet cerrahi) iki grupta incelenmiştir (lenfadenektomi yapılan ve yapılmayan grup), iki grup arasında rekürrens, sağkalım, hastalısız sağkalım açısından fark gözlenmemiştir, hasta grubunun büyük çoğunluğu erken evre hastalardan oluşmaktadır (24).

RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALAR

Özellikle bu konuda son zamanlarda yapılan 2 randomize kontrollü çalışma lenf nodu disseksiyonu için yaygın görüşü sarsmıştır (11,12). İlk çalışmada Panicci ve arkadaşları hastaları iki kola randomize etmiştir, ilki standard cerrahi artı sistemik pelvik lenfadenektomi ve ikinci grup ise lenfadenektominin yapılmadığı standard cerrahi gruptur (12). Çalışmaya 31 merkezden 10 yılı aşkın sürede 514 hasta dahil edilmiştir. Lenfadenektomi grubunda paraaortik lenf nodu disseksiyonu cerrahin tercihine bırakılmıştır ve

bu kolda ortalama 30 lenf nodu disseksiyonu çıkarılmıştır. Kontrol grubunda sadece 1cm'i aşan büyük lenf nodlarının çıkarılmasına izin verilmiştir. Ortalama 49 aylık takipte relaps ve ölüm için oranlar iki grupta da benzerdir. Operasyon süresi lenfadenektomi grubunda daha uzun, erken/geç postoperatif komplikasyonlar, lenfödem lenfokist gelişimi yine lenfadenektomi grubunda daha çoktur. Çalışmanın eksik yönleri ise paraaortik lenfadenektominin yapılmamış olması, rekürrens analizlerinin çalışmada yer almaması ve hastaların büyük çoğunluğunun (%86.7) erken evre olmasıdır.

Hemen sonrasında ASTEC çalışması yayınlanmıştır (adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer) (11). Çalışmada 4 ülkede 7 yılı aşkın sürede 85 merkez yer almıştır. Klinik olarak evre I ve II 1408 hasta standart cerrahi ya da lenfadenektomi kollarına ayrılmıştır. Standart cerrahi paraaortik lenf nodu palpasyonu ve şüpheli nodların çıkarılmasını içermektedir. Postoperatif tedavi düşük riskli erken ya da ilerlemiş hastalık olarak standardize edilmemiştir fakat orta ve yüksek riskli hastaların yarısı eksternal beam radyoterapi ve braliterapi yarıya da sadece brakiterapi olacak şekilde randomize edilmiştir. 37 aylık takip sonrasında tüm sağ kalım ve hastalısız sağ kalım arasında fark bulunamamıştır. Hastalık ya da tedaviye bağlı ölümlerde standart cerrahi grubu diğer gruba göre daha avantajlı görünmektedir. Ayrıca cerrahi komplikasyon oranı lenfadenektomi grubunda daha çok oranda rapor edilmiştir. ASTEC çalışmasının sonucu olarak cerrahi evreleme adjuvan terapiyi direk olarak yönlendirinceye kadar klinik olarak evre I olan endometrium kanserli hastalarda klinik çalışmalar harici rutin sistemik pelvik lenfadenektomi önerilmemektedir. ASTEC çalışmasının takip süresinin kısa olması, sistematik yerine selektif pelvik lenf nodu disseksiyonu yapılması ve hastaların bir kısmında (%35) 9 ya da daha az lenf nodu çıkarılması gibi sınırlamaları bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda çıkarılan lenf nodu sayısı arttıkça özellikle orta ve yüksek riskli hastalarda sağ kalım artmaktadır (13,14). Bir başka konu da bu çalışmada paraaortik lenfnodu disseksiyonunun yapılmamasıdır, pelvik lenf nodu pozitifliğinde %67'ye kadar çıkan oranlarda paraaortik lenfnodu tutulumu saptanmıştır. Sonuç olarak limitasyonları olsa da bu iki çalışmada düşük riskli hastalarda lenfadenektominin

sınırlı yararı olması ve sağ kalımda değişiklik sağlamaması yönünde bulgular mevcuttur ve daha önceki retrospektif çalışmaların sonuçlarını doğrulamaktadır. Cochrane kütüphanesi kapsamında yapılan bir meta-analizde endometriyum kanserinde lenfadenektomi konusunda yapılan çalışmalar ele alınmıştır. Yapılan literatür taramasında bu konu ile ilgili sadece 2 randomize kontrollü tespit edilmiştir bu iki çalışma da yukarıda bahsedilen Panici ve Kitchener'in çalışmalarıdır (15). Analizde iki çalışma sonuçları kombine edildiğinde toplam 1945 hasta için sağ kalım ya da rekürrens açısından lenfadenektominin faydası gösterilememiştir. Kitchener'in çalışmasında 191 ölüm ve 173 rekürrens, Panici'nin çalışmasında ise 53 ölüm ve 78 rekürrens rapor edilmiştir. Analizde iki çalışmanın da hasta sayısı ve rekürrens ve ölüm oranları açısından sonuca varmak için istatistik gücünün yeterli olduğu belirtilmektedir. Cochrane analizinde literatürde pelvik paraaortik lenfnodu örnekleme, disseksiyonu ya da sadece büyük lenfnodlarının çıkarılmasının karşılaştırıldığı çalışmaların olmaması ayrıca her iki kolda (lenfadenektomi yapılan ve yapılmayan gruplarda) hayat kalitesi çalışmalarının yapılmaması metaanalizin zayıf yönü olarak vurgulanmaktadır.

LENFNODU TUTULUMU ÖNGÖRÜLEBİLİR Mİ?

İdeal olarak preoperatif olarak lenf nod durumunu ve ekstaruterin tutulum durumunu belirleyecek non invaziv testlerin olması gerekmektedir, fakat kesin tanı veren testlerin elde olmaması nedeniyle geriye tek seçenek olarak pratik olarak hastalığın yaygınlığını saptamak için cerrahi evreleme kalmaktadır. Hastaları lenfadenektominin morbiditesinden korumanın bir yolu da preoperatif ya da intraoperatif değerlendirmelerle risk gruplarını belirleyerek düşük risk grubundaki hastalara lenfadenektomi yapılmamasıdır. Daha önceden de belirtildiği gibi düşük risk grubunda lenfnodu tutulumu göz ardı edilebilecek kadar az olduğundan bu hastalar daha konservatif cerrahiyle tedavi olabilirler. Ancak bu yolla preoperatif ve intraoperatif tanımlarla nihai patoloji sonucu korele olmalıdır. Taşkiran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lenfadenektomi yapılan 461 hasta retrospektif olarak incelenmiştir (25). Evre 1 hastalık %70 hastada saptanmıştır, %12 hastada ise lenfnodu tutulumu izlenmiş-

tir. Lenfnodu tutulumu olan vakalarda, derin myometrial invazyon, LVSI pozitifliği, servikal yayılım ve pozitif sitoloji incelenmiştir ve; bu kriterlerin en az birinde bir vaka hariç tüm vakalarda pozitiflik saptanmıştır. Preoperatif ve intraoperatif bulguların varlığında bu hastaların lenfadenektomi kararı yönlendirildiğinde %40 hasta lenfadenektomiden korunmuş olacaktır. Yine benzer bir çalışmada 335 klinik evre 1 hasta retrospektif olarak incelendiğinde hastalar risk faktörlerine göre sınıflandırıldığı zaman (grade, myometrial invazyon, yaş) risk faktörlerine sahip olmayan hastaların hiçbirinde lenf nodu tutulumu izlenmemiştir (26). Tanaka ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada 101 hastaya renal ven hizasını içine alan sistematik lenfadenektomi uygulanmıştır. Common iliak ve eksternal iliak lenf nodu pozitifliğinde paraaortik lenfnodu tutulumu için sensitivite %90 iken, obturator lenfnodu pozitifliğinde ise paraaortik lenfnodu tutulumu için sensitivite %63'te kalmaktadır. Bu bulgularla paraaortik lenfadenektominin intraoperatif lenfnodu frozen incelemesine göre yapılması önerilmektedir (27). Bu konuda dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta da preoperatif ve intraoperatif değerlendirmenin yanılma olasılıklarıdır. Histolojik grade için frozen analizde %68-95, myometrial invazyon için %72-95 arası doğruluk veren seriler mevcuttur. Intraoperatif IB grade 2 olduğu düşünülen vakaların %30'u IB grade 1 olduğu düşünülen vakaların ise %41'e varan nihai patolojide oranlarda histolojik grade ve myometrial invazyon derecesinin arttığını bildiren yayınlar mevcuttur. Ben-Sachar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nihai patolojide grade artışı %18 vakada, evrede artış %19 hastada, LN pozitifliği ise %3.9 vakada izlenmiştir. Neubauer'in ve Yoon'un serilerinde ise bu oranlar grade için %25, %6.8, evre için %9, %12.9, lenfnodu tutulumu için ise %5.4 ve %4.6 olarak rapor edilmiştir (7, 28-29). Bernardi'nin yaptığı diğer bir çalışmada preoperatif ve intraoperatif olarak grade I olan hastaların önemli bir kısmında grade nihai patolojide artmıştır. Her ne kadar bu hastalarda ilerlemiş hastalık tanısı konmuş olsa ve yüksek riskli hastaların adjuvan tedavisi şekillendirilebilse de lenfadenektomi yapılan hastalarda sağ kalımda değişiklik saptanmamıştır (18).

SONUÇ

Özellikle erken evre endometrium kanserinde lenfadenektominin yerini belirleyecek daha iyi dizayn edilmiş (her hasta için Standard olarak renal vene kadar yapılacak paraaortik lenfadenektomi gibi) çok merkezli, merkezlerin standardizasyonunun sağlandığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Lenfadenektomi yapılan ve yapılmayan grubun daha uzun süre takip edildiği yaşam kalitesini de ölçen çalışmalar endometrium kanseri gibi uzun sağkalımlı bir malignenside hastanın kalman yanında hastayı kaliteli bir yaşam sağlamaya yönelik tedavilerin gelişmesine yardımcı olacaktır. Sonuç olarak endometrium kanserli birçok hastanın erken evrede tanı alması, erken evrede yapılan lenfadenektominin literatürdeki çalışmalar ışığında törapatik değerinin olmaması, sağ kalımı arttırması nedeniyle klinik çalışmalar dışında düşük riskli olan hastalara pelvik paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapılmaması mevcut verilerle en doğru karar olacaktır.

KAYNAKLAR

- Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366:491–505
- Papanikolaou A, Kalogiannidis I, Goutzioulis M, et al. Pelvic lymphadenectomy as alternative to postoperative radiotherapy in high risk early stage endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274:91–96
- Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1987; 60:2035–2041
- Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:269–273
- Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3668–3675
- Partridge EE, Shingleton HM, Menck HR. The National Cancer Data Base report on endometrial cancer. *J Surg Oncol* 1996; 61:111–123.
- Ben-Shachar I, Pavelka J, Cohn DE, et al. Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2005; 105:487–493
- Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, et al. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95:463–468
- Mohan DS, Samuels MA, Selim MA, et al. Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 70:165–171
- Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1506–1519
- Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; 373:125–136.
- Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1707–1716
- C. V. Lutman, L. J. Havrilesky, J. M. Cragun et al., "Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology," *Gynecologic Oncology*, vol. 102, no. 1, pp. 92–97, 2006
- Chan JK, Wu H, Cheung MK, et al. The outcomes of 27 063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 106:282–288.
- May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J, Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD007585
- Larson DM, Johnson KK. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy for surgical staging of high-risk endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1993; 51:345–348
- McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, et al. Nodal distribution and its significance in FIGO stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82:375–379.
- M. Q. Bernardini, T. May, M. A. Khalifa et al., "Evaluation of two management strategies for preoperative grade 1 endometrial cancer," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 114, no 1, pp. 7–15, 2009.
- The lymphatic spread of carcinoma of the cervix and of the body of the uterus; a study of 420 necropsies. *Henricksen E. Am J Obstet Gynecol.* 1949 Nov;58(5):924-42
- Soliman PT, Frumovitz M, Spannuth W et al, Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol.* 2010 Nov;119(2):291-4.
- Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL et al; Gynecologic Oncology Group. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004 Mar;92(3):744-51)
- Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jun;182(6):1506-19.
- Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenec-

- tomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis *Lancet*. 2010 Apr 3;375(9721):1165-72.
24. Ayhan A, Kart C, Guven S, Boynukalin K, Kucukali T. The role of reoperation in the management of endometrial carcinoma found in simple hysterectomy. *J Surg Oncol*. 2006 Apr 1;93(5):373-8.
 25. Taskiran C, Yuce K, Geyik PO, Kucukali T, Ayhan A. Predictability of retroperitoneal lymph node metastasis by using clinicopathologic variables in surgically staged endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 May-Jun;16(3):1342-7.
 26. Zuurendonk LD, Smit RA, Mol BW et al. Routine pelvic lymphadenectomy in apparently early stage endometrial cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2006 May;32(4):450-4.
 27. Tanaka H, Sato H, Miura H et al. Can we omit para-aorta lymph node dissection in endometrial cancer? *Jpn J Clin Oncol*. 2006 Sep;36(9):578-81.
 28. Neubauer NL, Havrilesky LJ, Calingaert B et al. The role of lymphadenectomy in the management of preoperative grade 1 endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2009 Mar;112(3):511-6.
 29. Yoon JH, Yoo SC, Kim WY, Chang SJ, Chang KH, Ryu HS. Para-aortic Lymphadenectomy in the Management of Preoperative Grade 1 Endometrial Cancer Confined to the Uterine Corpus *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun 29.