

Evre 3C Endometrioid Tip Endometrium Kanserlerinin Analizi: Evre IIIC1 ve Evre IIIC2 Arasında Sağ Kalım Farkı Var mı?**Analysis Of Stage 3C Endometrioid Type Endometrium Cancer: Is There Any Survival Difference Between Stage IIIC1 And IIIC2 ?**

Hanifi ŞAHİN, Mustafa Erkan SARI, İbrahim YALÇIN, Nazlı TOPFEDAİSİ ÖZKAN, Vakkas KORKMAZ, Tayfun GÜNGÖR, Mehmet Mutlu MEYDANLI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Ankara, Türkiye

ÖZ**Amaç:** Bu çalışmanın amacı evre IIIC1 ve IIIC2 endometrioid tip endometrium kanserinin genel ve hastaliksız sağ kalım analizlerini karşılaştırarak tek merkez deneyimimizi aktarmaktır**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde cerrahi olarak komplet evrelenmiş ve histopatolojik inceleme sonucunda evre IIIC tanısı alan endometrioid tip endometrium kanseri tanısı alan olgular (n=47) çalışmaya dâhil edildi. Olgular iki gruba ayrıldı. Grup 1'e evre IIIC1 tanısı konulan hastalar (n=21, %44,7) alınırken, Grup 2'de ise evre IIIC2 tanısı konulan olgular (n=26, %55,3) yer aldı. Hastaların ortanca yaşı 61 (34-74) idi. İki grup arasında yaş, sitoloji, lenfovasküler alan invazyonu, tümör çapı, miyometrial invazyon derinliği, grade, lenf nodu sayısı, serum Ca-125 seviyesi, servikal stromal tutulum ve adneksial tutulum açısından anlamlı bir fark izlenmedi (p>0.05). İki grup arasında hastaliksız sağ kalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) açısından anlamlı farklılık bulunamadı. Beş yıllık DFS oranları ise sırasıyla % 53,9 ve % 49,3 olarak bulundu (p=0.915). 5 yıllık OS oranları sırası ile % 53,1 ve % 60,5 olarak tespit edildi (p= 0.664). Çalışmamızda evre IIIC1 ve evre IIIC2 olguları arasında onkolojik akıbet açısından fark bulunmadı.**Sonuç:** Çalışmamızda evre IIIC1 ve evre IIIC2 endometrioid tip endometrium kanserli olguların hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım açısından anlamlı fark bulunmadı.**ABSTRACT****Aim:** The objective of this study was to compare the survival outcomes of stage IIIC1 and IIIC2 endometrioid type endometrial cancer and to share our single center experience.**Material and Methods:** The patients who underwent complete surgical staging and diagnosed as stage IIIC endometrioid type endometrial cancer after final histopathological examination were included in this study. A total of 47 women were included in this retrospective study. The patients were divided into two groups. The patients with stage IIIC1 (n=21, 44.7 %) were included in Group 1 whereas the patients with stage IIIC2 (n=26, 55.3 %) were included in Group 2.**Result:** The median age of the patients was 61 (34-74). There was also no statistically significant difference between the two groups in terms of age, peritoneal cytology, lymphovascular space involvement, tumor diameter, depth of myometrial invasion, FIGO grade, number of positive lymph nodes, preoperative serum CA-125 level, cervical stromal involvement and adnexial involvement (p>0.05). There was no statistically significant difference in terms of disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) between the two groups. Five-year DFS rates were 53.9 % in Group 1 and 49.3 % in Group 2, respectively (p=0.915). Five-year of OS rates were found to be 53.1 % in Group 1 and 60.5 % in Group 2, respectively (p=0.664).**Conclusion:** The relationship between lymph node involvement and survival in advanced stage endometrioid endometrial cancer is controversial in the current literature and our study did not show any survival difference between stage IIIC1 and IIIC2 disease.

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Hanifi Şahin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Talatpaşa Bulvarı, Samanpazarı, Ankara, Türkiye

Tel/Phone: 0 506 534 16 12

E-mail: hanifi.81_@hotmail.com

Başvuru tarihi: 28.07.2017

Kabul tarihi: 18.10.2017

Giriş

Endometrium kanseri en sık görülen jinekolojik kanserdir ve endometrium kanseri için kümülatif risk tüm yaş gruplarında %1.71'dir (1). Hastaların %90'ı 50 yaşın üzerinde tanı almakta iken %4'lük hasta grubu 40 yaşın altında tanı alır (2). Hastaların %80'i evre I hastalıkta tanı almakta olup bu hastaların 5 yıllık genel sağ kalımı yaklaşık %95'tir (1). Endometrium kanseri histopatolojik ve moleküler belirteçler göz önüne alınarak iki tipe ayrılır. Tip 1 endometrium kanseri %80-90 oranında en sık görülen gruptur ve grade 1-2 endometroid tip histolojiyi kapsamaktadır. Tip 2 endometrium kanseri; seröz, berrak hücreli, andifferansiye karsinomlar ve karsinosarkomlar gibi non-endometroid grubu temsil etmekte olup, %10-20 oranında izlenir (3). Endometrium kanseri tanısında yaklaşık %16 oranında ileri evre hastalık olarak tespit edilmektedir (4). İleri evre hastalıkta (evre III veya IV) 5 yıllık sağ kalım oranı %40'lara kadar inmektedir (5).

Evre IIC endometrium kanserinin yönetimi tartışmalıdır. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) 1988 yılı sınıflama sisteminde pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu evre IIC olarak tanımlanmaktaydı (6). FIGO 2009 evreleme sisteminde evre IIC, evre IIC₁ ve evre IIC₂ olarak ikiye ayrıldı. Evre IIC₁ de sadece pelvik lenf nodu tutulumu varken, pelvik lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın paraaortik lenf nodu metastazının olması evre IIC₂ olarak tanımlandı (7). Evre IIC endometrium kanseri tartışmalı bir grubu oluşturmaktadır. Bu çalışmada evre IIC hastalar analiz edilmiş olup sadece pelvik lenf nodu tutulumunun (evre IIC₁), izole para-aortik ve/veya pelvik ve para-aortik lenf nodu tutulumu olan (evre IIC₂) grupla hastalısız ve genel sağ kalım açısından karşılaştırmıştır. Temel amacımız para-aortik bölgede lenf nodu metastazının sağ kalım açısından olumsuz bir faktör yaratıp yaratmadığını ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmaya Ocak 2007 ile Ocak 2017 arasında kliniğimizde evreleme cerrahisi uygulanan ve histopatolojik bulgular eşliğinde FIGO 2009 kriterlerine göre evre IIC tanısı konulan endometroid tip endometrium kanseri olan hastalar dâhil edildi. Çalışma için hastane lokal etik kurulundan onay alındı. Tüm hastalara standart olarak total histerektomi, bilateral salpingooferektomi, infrakolik omentektomi ve pelvik-paraortik lenf nodu disseksiyonu uygulandı. Tüm hastalar operasyon sonrası dönemde adjuvan kemoterapi rejimi olarak paklitaksel ve karboplatin kombinasyonu aldılar. İnkomplet cerrahi uygulanan olgular, non-endometroid histolojiye sahip olgular, nihai patoloji raporunda pelvik lenf nodu sayısı <20, paraortik lenfnodu sayısı < 5 saptanan olgular çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Çalışmaya toplam 47 hasta dâhil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup 1 de evre IIC₁ tanısı konulan hastalar yer aldı. Grup 2'ye ise evre IIC₂ tanısı konulan olgular alındı. Hastaların yaş, miyometrial invazyon, tümör çapı, grade, periton sitoloji pozitifliği, lenfovasküler alan tutulumu, serum Ca-125 düzeyi, adneksiyal tutulum, servikal stromal invazyon ve çıkarılan lenf nodu sayıları gibi klinikopatolojik bulguları kaydedildi. İki grup arasında genel ve hastalısız sağ kalım oranları hesaplandı. Tüm bu bulgular her iki grup arasında karşılaştırıldı. Nüks eden hastalar takip sırasında öncelikli olarak jinekolojik muayene, görüntüleme yöntemleri ile tespit edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 22 kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler

dağılım durumuna göre (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk) ortanca kullanılarak, kategorik değişkenler ise yüzde oran olarak gösterildi. Her iki grup arasındaki farklılıklar ki-kare veya fisher's exact testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Her iki grup için sağ kalım analizleri kaplan meier log-rank test kullanılarak hesaplandı. P değeri <0.05 olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen 47 olgunun ortanca yaşı 61 yıl (32-74) olarak bulundu. Hastaların ortanca takip süresi 34 (5-116) aydı. Kırk yedi olgudan 21'ine (%44,7) evre IIC₁, 26'sına (%55,3) evre IIC₂ hastalık tanısı kondu. Hastalar FIGO grade'ine göre değerlendirildiğinde, 13 (%27,7) olgu grade 1, 16 (%34) olgu grade 2, 18 (%38,3) olgu ise grade 3 tümör tanısı aldı. Ortanca tümör çapı 4,5cm (2,5-11) idi. Sekiz (%17) olguda sitoloji pozitifliği, 10 (%21,3) olguda %50'nin üzerinde miyometrial invazyon, 40 (%85,1) olguda lenfovasküler alan tutulumu (LVSI), 12 (%25,5) olguda servikal stromal tutulum ve 8 (%17) olguda adneksiyal tutulum 8 (%17) mevcuttu. Tüm hasta grubunda çıkartılan ortanca toplam lenf nodu sayısı 55 (32-166), pelvik lenf nodu sayısı 38 (20-105), paraortik lenf nodu sayısı ise 17(5-61) olarak bulundu. Hastaların 18'inde (%38,3) takipte nüks saptandı.

Tablo 1: Tüm olguların klinikopatolojik özellikleri

Karakteristikler	Değer (sayı, ortanca, %, aralık)
Yaş	61 (42-74)
Evre	
IIC ₁	21 (%44,7)
IIC ₂	26 (%55,3)
Takep süresi (ay)	34 (5-116)
Grade	
1	13 (%27,7)
2	16 (%34)
3	18 (%38,3)
Tümör Çapı(cm)	4,5 (2-11)
Miyometrial invazyon	
<%50	10 (%21,3)
≥%50	37 (%78,7)
Ca-125	36,5 (8-334)
Total lenf nodu sayısı	55 (32-166)
Pelvik Lenf nodu sayısı	38(20-105)
Paraortik Lenf nod sayısı	17 (4-61)
Peritoneal Sitoloji pozitifliği	8 (%17)
Lenfovasküler alan tutulumu	40 (%85,1)
Servikal stromal tutulum	12 (%25,5)
Adneksiyal tutulum	8 (%17)
Rekürrens varlığı	18 (%38,3)
Adjuvan tedavi	
Kemoterapi	16 (%34,4)
Kemoterapi+ Radyoterapi	31 (%65,6)

Sağ kalım analizleri incelendiğinde Beş yıllık hastalısız sağkalım(DFS) oranları ise sırasıyla %53,9 ve %49,3

Tüm olgulara adjuvan olarak platin bazlı kemoterapi verildi. Adjuvan tedavi modalitelerine bakıldığında 16 (% 34,4) olgu sadece kemoterapi alırken, 31 (% 65,6) olguya ardışık olarak kemoterapi ve radyoterapi uygulandı. İki grup arasında yaş, periton sitolojisi, LVSI, tümör çapı, miyometrial invazyon derinliği, grade, lenf nodu sayısı, serum Ca-125 seviyesi, servikal stromal tutulum ve adneksial tutulum açısından anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo 2).

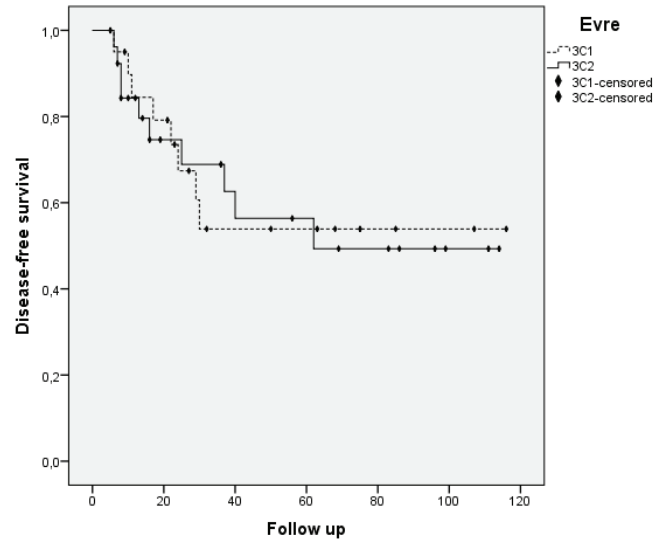
Tablo 2: Evre IIIC1 ve IIIC2 klinikopatolojik özelliklerin karşılaştırmalı analizi

Karakteristikler	Grup 1 (EvreIIIC ₁) (n:21)	Grup 2 (Evre IIIC ₂) (n:26)	p değeri
Yaş (n, %)			
<60	7/21 (%33,3)	14/26 (%53,9)	0.160
≥60	14/21 (%66,7)	12/26 (%46,1)	
Tümör çapı (n, %)			
<5cm	10/21 (%47,6)	15/26 (%57,7)	0.491
>5cm	11/21 (%52,4)	11/26 (%42,3)	
Miyometrial invazyon (n,%)			
< %50	6/21 (%28,6)	4/26 (%15,4)	0.272
≥%50	15/21 (%71,4)	22/26 (%84,6)	
Ca-125			
≤35mu/L	11/21 (%52,4)	13/26 (%50)	0.694
>35 Mu/L	10/21 (%47,6)	13/26 (%50)	
Sitoloji (n)			
Pozitif	2/21 (%9,5)	6/26 (%23,1)	0.219
Negatif	19/21 (%90,5)	20/26 (%76,9)	
LVSI tutulumu (n, %)			
Var	16/21 (%76,1)	24/26 (%92,3)	0.123
Yok	5/21 (%23,9)	2/26 (%7,7)	
Servikal stromal tutulum (n, %)			
Var	13/21 (%61,9)	6/26 (%23,1)	0.076
Yok	8/21 (%38,1)	20/26 (%76,9)	
Grade (n, %)			
G1	9/21 (%42,8)	4/26 (%15,4)	0.101
G2	5/21 (%23,8)	11/26 (%42,3)	
G3	7/21 (%33,4)	11/26 (%42,3)	
Adneksial tutulum (n, %)			
Var	3/21 (%14,3)	5/26 (%19,2)	0.654
Yok	18/21 (%85,7)	21/26 (%80,8)	
Toplam LN sayısı (n, ortanca)	55 (32-166)	55(32-104)	0.966
Pelvik LN	39 (22-105)	36 (20-64)	0.314
Paraaortik LN	18 (5-61)	16,5 (4-55)	0.797
Sağkalım (%)			
5 yıllık DFS	53,9	49,3	0.915
5 yıllık OS	53,1	60,5	0.664

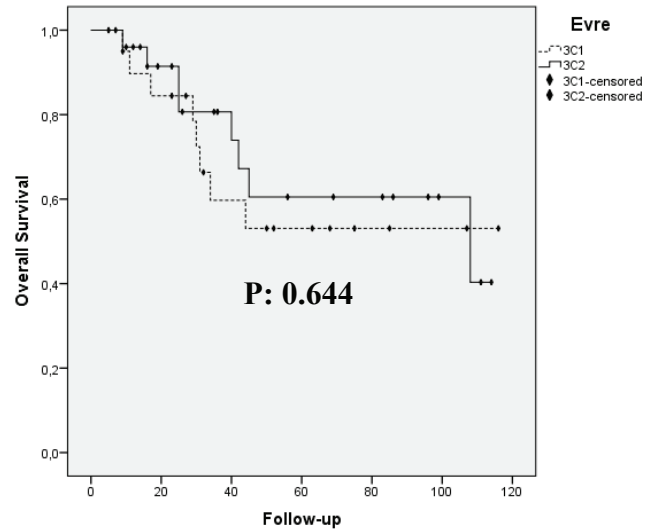
Kısaltmalar: DFS: Hastaliksız sağkalım, OS: Genel sağkalım

olarak bulundu (p= 0.915). 5 yıllık genel sağkalım (OS) oranları her iki grup için sırası ile % 53,1 ve % 60,5 olarak tespit edildi (p= 0.664).

Şekil 1: Evre IIIC1 (n:21) ve IIIC2 (n: 26) olgularının hastaliksız sağkalım yönünden Kaplan-Meier ile karşılaştırılması



Şekil 2: Evre IIIC₁ (n:21) ve IIIC₂ (n: 26) olgularının genel sağkalım yönünden Kaplan-Meier test ile karşılaştırılması



Tartışma

Evre III-IV endometrium kanserinin cerrahi yönetiminde randomize çalışmalarından elde edilmiş yeterli kanıt olmasa da, genellikle etkin bir sitoredüktif cerrahi ile başlayan multimodal tedavinin gerektiğine dair bir konsensus mevcuttur (1). Birçok retrospektif çalışmada optimal sitoredüksiyon elde edildiği takdirde istatistiksel olarak belirgin progresyonsuz ve genel sağ kalım faydası olduğu gösterilmiştir (8, 9). Endometrium kanserinin cerrahi tedavisinde pelvik ve para-aortik lenf nodu disseksiyonu cerrahi evrelemenin önemli bir ayağını oluşturmaktadır. Lenfadenektominin evrelemenin yanı sıra uygulanacak adjuvan tedaviyi belirlemedeki rolü aşikârdır.

Evre IIIC endometrium kanseri oldukça heterojen bir grubu oluşturur. Öyle ki gerek sistematik gerekse örnekleme şeklinde yapılan lenf nodu disseksiyonunun sonucunda saptanan mikroskopik lenfatik tutulumunu içerdiği gibi, aşikârla-

rak büyümüş ve çıkartılmış gross lenf nodu metastazlarını da içermektedir. Sistemik lenfadenektomi uygulanan hastaların yanı sıra lenf nodu örnekleme- si uygulanan hastalarda da mikroskopik tutulum olabilmektedir. Diğer taraftan, bulky lenf nodu olanlarda bu nodlar çıkartılsa bile mikroskopik tutulumu olan lenf nodları in situ olarak kalabilmektedir.

Bizim çalışmamızda komplet lenf nodu disseksiyonu yapılmış endometroid tip olgular çalışma kapsamına alınmış ve pelvik bölge için çıkarılan lenf nodu sayısının alt sınırı 20, paraaortik lenf nodu disseksiyonu için çıkarılan lenf nodu sayısının alt sınırı 5 olarak belirlenmiştir. Yapılan analizde hem hastaliksız sağkalım(DFS) hem de genel sağkalım(OS) açısından evre IIIC₁ ile evre IIIC₂ arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunmamıştır.

Çalışmamızın temel limitasyonu tek merkezli retrospektif bir çalışma olması ve geniş hasta sayısı içermemesidir. Bu bağlamda, daha geniş hasta serilerini kapsayan çalışmalar bulgularımızın güvenilirliğini artırabilir.

Toplam 41 adet evre IIIC olguyu içeren bir çalışmada makroskopik nodal tutulumu olgulara tam rezeksiyon yapıldığında ortalama sağ kalım süresi 37 ay olarak bulunmuş, bu değer tam rezeksiyon yapılamayan olgularda 9 ay ile sınırlı kalmıştır (10). Bu çalışmada yaş, rezidü hastalık ve adjuvan kemoterapi uygulanması OS üzerine etkisi olan bağımsız faktörlere olarak bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamıza cerrahiye takiben tüm olgulara platin bazlı kemoterapi verilmiştir.

Evre IIIC hastalıkta prognozun pelvik tutulumu göre para-aortik tutulumda daha kötü olduğunu ileri süren çalışmalar vardır (11, 12). FIGO 2009 sınıflaması bu çalışmaları dikkate alarak evre IIIC hastalığı, evreIIIC₁ ve IIIC₂ olarak iki subgruba ayırmıştır. Bizim çalışmamızda bu iki evre karşılaştırıldığında hem DFS hem de OS açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde paraaortik tutulumun sağ kalımı olumsuz etkilediğine dair prospektif bir çalışma yoktur. Bizim bulgularımıza göre, sistemik lenfadenektomi yapılan ve platin bazlı kemoterapi alan hastalarda paraaortik lenf nodu metastazının izole pelvik lenfatik metastaza göre sağ kalıma olumsuz yönde bir etkisinin olmadığı öne sürülebilir.

Yeterli sayı ve bölgeyi içerecek lenf nodu disseksiyonu önemlidir. Bu bağlamda Mariani ve ark. (13) total pelvik ve paraaortik lenfadenektominin yapıldığı durumda paraaortik bölgede lenf nodu rekürrensini olmadığını ve lenfadenektominin terapötik etkisi olduğunu bildirmişlerdir.

Evre IIIC tanısı almış 91 olguyu içeren bir çalışmada 39 hastada mikroskopik, 52 hasta da ise makroskopik lenf nodu tutulumu saptanmıştır (11). Beş yıllık OS sürelerine bakıldığında, mikroskopik nodal tutulumun olduğu olgularda %58, makroskopik tutulum olup komplet rezeksiyon yapılanlarda %41, inkomplet rezeksiyon yapılanlarda %22 olarak tespit edilmiştir (14). Bizim çalışmamızda tüm olgulara tam rezeksiyon uygulanmış ve her iki grupta 5 yıllık OS oranları sırası ile %53,1 ve %60,5 olarak bulunmuştur.

Endometrium kanserinde lenfatik metastaz tümör histolojisi, grade, myometrial invazyon derinliği ve LVSI ile ilişkilidir. Bu nedenle ileri evre dışında özellikle bu risk faktörlerini taşıyan erken evre hastalıkta da sistemik lenfadenektomi uygulanması mantıklı görünmektedir (15-17).

İleri evre hastalarda (IIIA-IV) veya rekürren hastalıkta eğer makroskopik rezidüel tümör kalmayacaksa cerrahi sitoreduksiyon planlanmalıdır. Sitoreduksiyon büyümüş lenf nodlarının çıkarılmasını içerse de, sistemik pelvik-para-aortik lenfadenektominin yeri tartışmalıdır. Bir meta-analizde geride rezidüel hastalık kalmadığı takdirde OS'nin pozitif etkilendiği ve sitoreduksiyonda her

%10'luk artışın OS'nin 9,3 ay arttırdığı bildirilmiştir (18). ESMO-ESGO-ESTRO konsensus raporunda, ileri evre endometrium kanseri için tam bir sitoreduksiyon sonrası multimodal tedavi stratejileri önerilmektedir (1).Yüksek risk evre III endometrial kanser hastalarında ve evre IIIC için, pelvik ve/veya genişletilmiş alan radyoterapi artmış OS ve artmış lokorejyonel kontrol oranları ile ilişkilidir. Kemoterapi tek başına verildiği takdirde pelvik rekürrens daha sık izlenmektedir (19, 20). ESMO-ESGO-ESTRO konsensus grubu evre III endometrium kanserinin adjuvan tedavi yönetiminde kemoterapi ve external beam radyoterapi (EBRT)'yi beraber vermenin herhangi birini tek başına vermeye göre sağ kalımda etkin olduğuna dair daha fazla kanıt bulunduğunu belirtmiştir. Söz konusu Konsensus raporunda evre IIIC₁ için sistemik kemoterapi ve EBRT, evre IIIC₂ için ise sistemik kemoterapi ve genişletilmiş alan EBRT verilmesi önerilmektedir (1). Bizim çalışmamızda 31 hasta kemoterapi ile beraber EBRT almıştır. Olgularımızdan 16 tanesi sadece kemoterapi almıştır. Radyoterapinin sağkalım avantajının olmadığı lokal ve bölgesel nüksleri önlediği bilinmektedir (20). Kemoterapi tüm batın ışınlama ile karşılaştırıldığında DFS ve OS açısından radyoterapiye üstündür (21).

İleri evre endometrium kanserinin tedavisini standardize etmek zordur. Ancak tam bir cerrahi evrelemenin uygulanmasının sağ kalım üzerine belirleyici etkisi vardır. Lenfadenektomi, evre IIIC olgularda adjuvan tedavi sahasının belirlenmesinde kritik öneme sahiptir ve sistemik şekilde uygulandığında terapötik etkisi vardır. Bizim bulgularımıza göre, komplet evreleme cerrahisi sonrası platin bazlı kemoterapi uygulanan evre IIIC endometrioid tip endometrium kanserli olgularda para-aortik lenf nodu tutulumunun varlığı izole pelvik lenf nodu tutulumuna göre ek bir olumsuz bir prognostik etki sağlamamaktadır.

Kaynaklar

1. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2015;117(3):559-81.
2. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. Obstetrics and gynecology. 2007;109(3):655-62.
3. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. Obstetrics and gynecology. 2005;106(2):413-25.
4. Ueda SM, Kapp DS, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Husain A, et al. Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. American journal of obstetrics and gynecology. 2008;198(2):218.e1-6.
5. Van Wijk FH, Huikeshoven FJ, Abdulkadir L, Ewing PC, Burger CW. Stage III and IV endometrial cancer: a 20-year review of patients. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2006;16(4):1648-55.
6. Mittal KR, Schwartz PE, Barwick KW. Architectural (FIGO) grading, nuclear grading, and other prognostic indicators in stage I endometrial adenocarcinoma with identification of high-risk and low-risk groups. Cancer. 1988;61(3):538-45.

7. Petru E, Luck HJ, Stuart G, Gaffney D, Millan D, Vergote I. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) proposals for changes of the current FIGO staging system. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2009;143(2):69-74.
8. Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Aksu T, Yuce K. Surgical stage III endometrial cancer: analysis of treatment outcomes, prognostic factors and failure patterns. *European journal of gynaecological oncology*. 2002;23(6):553-6.
9. Van Wijk FH, van der Burg ME, Burger CW, Vergote I, van Doorn HC. Management of surgical stage III and IV endometrioid endometrial carcinoma: an overview. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(3):431-46.
10. Bristow RE, Zahurak ML, Alexander CJ, Zellars RC, Montz FJ. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: resection of macroscopic nodal disease and other determinants of survival. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2003;13(5):664-72.
11. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9721):1165-72.
12. Watari H, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Yamamoto R, Sakuragi N. Lymphovascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2005;96(3):651-7.
13. Mariani A, Webb MJ, Galli L, Podratz KC. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2000;76(3):348-56.
14. Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIC endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2005;99(3):689-95.
15. Sari ME, Yalcin I, Sahin H, Meydanli MM, Gungor T. Risk factors for paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *International journal of clinical oncology*. 2017.
16. Akbayir O, Corbacioglu A, Goksedef BP, Numanoglu C, Akca A, Guraslan H, et al. The novel criteria for predicting pelvic lymph node metastasis in endometrioid adenocarcinoma of endometrium. *Gynecologic oncology*. 2012;125(2):400-3.
17. Zhang C, Wang C, Feng W. Clinicopathological risk factors for pelvic lymph node metastasis in clinical early-stage endometrioid endometrial adenocarcinoma. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2012;22(8):1373-7.
18. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecologic oncology*. 2010;118(1):14-8.
19. Secord AA, Geller MA, Broadwater G, Holloway R, Shuler K, Dao NY, et al. A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage IIIC endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2013;128(1):65-70.
20. Klopp AH, Jhingran A, Ramondetta L, Lu K, Gershenson DM, Eifel PJ. Node-positive adenocarcinoma of the endometrium: outcome and patterns of recurrence with and without external beam irradiation. *Gynecologic oncology*. 2009;115(1):6-11.
21. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spiratos NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(1):36-44.