

Tümör Boyutunun Endometrium Kanseriinde Lenf Nodu Metastazına Etkisi**The Impact Of Tumor Size On Predicting Lymph Node Metastasis In Endometrial Carcinoma**Kadir ÇETİNKAYA¹, Fisun ARDIÇ², Funda ATALAY¹¹ Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye² Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye**ÖZ**

Amaç: Endometrium kanseri (EK)'nde sağ kalım açısından lenf nodu metastazı (LNM)'nin önemli bir etkisi vardır ve LNM %5-15 civarında izlenir. Ameliyat öncesi dönemde ya da ameliyat sırasında LNM olan hastalar tespit edilebilirse, geri kalan diğer hastalar lenf nodu diseksiyonu (LND)'na maruz kalmayabilir. Tümör boyutu (TB) lenfatik yayılımda risk faktörlerinden olup, bu çalışmada ameliyat sırasında LNM'ni tahmin başarısındaki yerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Temmuz 2014 ile Mart 2016 arasında EK nedeniyle evreleme cerrahisi ve ameliyat sırasında frozen uygulanan 40 hastanın dosya bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Tüm hastalarda LNM'ni etkileyen histolojik tip, greyd (G), miyometrial invazyon derinliği (MİD), servikal stromal invazyon (SSİ) ve TB analiz edildi. Hastalar LNM riski açısından dört gruba ayrıldı ve TB >2 cm, >3 cm, >4 cm ve >5 cm olarak belirlendi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 59.09 ± 9.14 yıl (38-79, medyan 59) idi. Toplam 40 cerrahi olarak evrelenmiş EK'li hastadan üçünde (%7,5) LNM izlendi. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) 2009 evreleme sistemine göre evreler IA, IB, II, IIIA, IIIC1 ve IIIC2 sırası ile %75,0 (n=30), %7,5 (n=3), %5,0 (n=2), %5,0 (n=2), %5,0 (n=2), %2,5 (n=1) olarak izlendi. Hastaların TB >2 cm, >3 cm, >4 cm ve >5 cm şeklinde sırasıyla 28 (%70,0), 21 (%52,5), 11 (%27,5) ve 7 (%17,5) tespit edildi. Tümör boyutu ≤2 cm (n=12, %30,0) olan tüm hastalar evre IA idi ve LNM izlenen tüm hastalarda TB >3 cm olarak tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışmada TB ≤3 cm olan hiç bir hastada (% 47,5) LNM izlenmedi. Ameliyat sırasında LNM tahmini ve LND için karar verme aşamasında TB önemli bir parametre olabilir.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, tümör boyutu, lenf nodu metastazı

ABSTRACT

Aim: Lymph node metastasis (LNM) has an important influence on survival in endometrial carcinoma (EC) and LNM occurs about 5-15%. If the LNM group of patients predicted before or during surgery, then the remaining patients could avoid exposure to lymph node dissection (LND). Tumor size (TS) is one of risk factors associated with lymph node spread and we aimed to evaluate the impact of TS on predicting LNM during surgery.

Material and Methods: Patient chart information of 40 patients who had been treated by surgical staging and applied frozen section peroperatively at Ankara Oncology Education and Research Hospital due to EC between July 2014 and March 2016 were retrospectively reviewed. Factors that were likely to have an effect on LNM in all patients, such as histological type, grade (G), myometrial invasion deepness (MID), cervical stromal invasion (CSI) and TS were analyzed. Patients were separated into four groups and TS was studied as >2 cm, >3 cm, >4 cm and >5 cm related to LNM defined as risk groups.

Results: The mean age of the patients was 59.09 ± 9.14 years (range 38-79, median 59). Three patients had LNM (7.5%) out of 40 surgically staged EC patients. The stages were seen as 75.0% (n=30), 7.5% (n=3), 5.0% (n=2), 5.0% (n=2), 5.0% (n=2), 2.5% (n=1) according to the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages IA, IB, II, IIIA, IIIC1 and IIIC2. There were 28 (70.0%), 21 (52.5%), 11 (27.5%) and 7 (17.5%) patients, as TS >2 cm, >3 cm, >4 cm and >5 cm, respectively. All patients with ≤2 cm TS (n=12, 30.0%) were stage IA and all patients with LNM (n=3, 7.5%) were >3 cm TS.

Conclusion: In this study, in EC patients with ≤3 cm TS (47.5%) showed no LNM. Tumor size might have a value in predicting LNM and deciding LND in EC during surgery.

Keywords: Endometrial cancer, tumor size, lymph node metastasis.

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Kadir Çetinkaya

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı

Ankara, Türkiye

Tel/Phone: 0505 388 44 13

E-mail: kacetinkaya@gmail.com

Geliş Tarihi/ Received: 30/04/2016

Kabul Tarihi/Accepted: 25/05/2016

Giriş

Endometrium kanseri (EK) özellikle gelişmiş ülkelerde en sık karşılaşılan jinekolojik malignite olup, sıklığı da giderek artmaktadır (1). Bugün için EK'nin cerrahi tedavi planında ameliyat öncesi ve ameliyat sırasındaki histolojik alt tip, greyd ve miyometrial invazyon derinliği (MİD) dikkate alınmaktadır (1-4). Pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu (PPALND) EK'nin cerrahi tedavisinde gerekli ve önemli bir aşamadır. Lenf nodu diseksiyonu (LND)'nin gerekçeleri prognozun belirlenmesi, yüksek riskli hastaların yaşam süresinde uzama ve adjuvan tedavi gereken hastaların seçimi olarak sıralanmaktadır (5-7). Sağ kalımdaki olumlu beklenti nedeniyle düşük risk grubundaki hastalarda bazı kliniklerde LND yapılmaksızın sadece total abdominal histerektomi (TAH) ve bilateral salpingooferektomi (BSO) ile yetinilebilmektedir. Bunun dışında, düşük risk grubunda LND kanıtlanmış sağ kalım avantajı sağlanmaksızın, damar ve sinir hasarı ile lenfokist ve lenf ödem gibi yan etkilere ve morbiditeyi artıran istenmeyen durumlara da yol açabilmektedir (8,9).

Tümör boyutu (TB) serviks ve meme kanserinde önemli prognostik faktör olsa da, henüz EK'indeki yeri net değildir (10). Bu çalışmada EK cerrahi tedavisi planlanmasında dikkate alınan histolojik alt tip, greyd ve MİD yanı sıra TB'nun LNM prediksyonundaki yeri değerlendirilmektedir.

Özellikle ameliyat öncesi dönemde ya da ameliyat sırasında LNM olan hastalar tespit edilebilirse, geri kalan diğer hastalar LND'na maruz kalmayabilir. Bu çalışmada ameliyat sırasında TB'nun LNM'ni tahmin başarısı ve LND'na karar vermedeki yerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Temmuz 2014 ile Mart 2016 arasında EK nedeniyle evreleme cerrahisi ve ameliyat sırasında frozen uygulanan 40 hastanın dosya bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Ameliyat öncesi endometrial biopsi ile EK tanısı alan hastalara orta hat laparotomi, periton sitoloji, TAH, BSO, omentektomi, bilateral PPALND uygulandı.

Çalışmaya evreleme cerrahisi uygulanan ve toplam lenf nodu sayısı ≥ 10 olan olgular dahil edildi. Toplam lenf nodu sayısı < 10 olan ve LND uygulanmayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalarda LNM'ni etkileyen histolojik tip, greyd, MİD, servikal stromal invazyon (SSİ), lenfovasküler emboli (LVE) ve TB için frozen ve parafin takip sonuçları analiz edildi. Frozen kesit (FK) incelemede EK histopatolojik tiplendirme (tip I ve tip II), greydi (< 3 ve ≥ 3), MİD ($< 1/2$ ve $\geq 1/2$), LVE (var ve yok) ve SSİ (var ve yok) parametrelerine bakıldı. Hastalar LNM riski açısından dört gruba ayrıldı ve TB > 2 cm, > 3 cm, > 4 cm ve > 5 cm olarak belirlendi.

Tüm hastalar 2009 Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Cemiyeti (International Federation of Gynecology and Obstetrics) (FİGO) evreleme sistemine göre evrelendi. Hastalığın evresine göre adjuvan tedavi uygulandı.

Bulgular

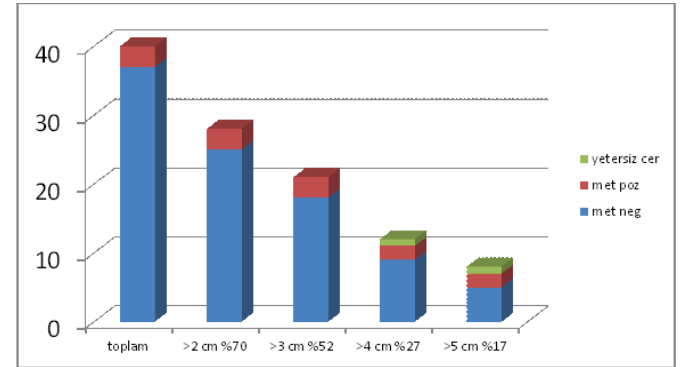
Hastaların ortalama yaşı 59.09 ± 9.14 yıl (38-79, medyan 59) idi. Toplam 40 cerrahi olarak evrelenmiş EK'li hastadan üçünde (%7,5) LNM izlendi. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FİGO) 2009 evreleme sistemine göre evreler IA, IB, II, IIIA, IIIC1 ve IIIC2 sırası ile %75,0 (n=30), %7,5 (n=3), %5,0 (n=2), %5,0 (n=2), %5,0 (n=2), %2,5 (n=1) olarak izlendi. Hastaların TB > 2 cm, > 3 cm, > 4 cm ve > 5 cm, şeklinde sırasıyla 28 (%70,0), 21 (%52,5), 11 (%27,5) ve 7 (%17,5) tespit edildi (Tablo 1).

Tablo 1: Frozen incelemede tümör çapı ile lenf nodu metastazı (LNM) ve miyometrial invazyon derinliği (MİD) ilişkisi

Frozen Tümör Çapı	LNM		Frozen MİD		Toplam n=40
	Yok (n=37 %92,5)	Var (n=3 %7,5)	$< 1/2$ (n=34 %85,0)	$\geq 1/2$ (n=6 %15,0)	
2 cm					
\leq	12 %32,4	0 %0	12 %35,3	0 %0	12 %30,0
$>$	25 %67,6	3 %100	22 %64,7	6 %100	28 %70,0
3 cm					
\leq	19 %51,4	0 %0	19 %55,9	0 %0	19 %47,5
$>$	18 %48,6	3 %100	15 %44,1	6 %100	21 %52,5
4 cm					
\leq	28 %75,7	1 %33,3	29 %85,3	0 %0	29 %72,5
$>$	9 %24,3	2 %66,7	5 %14,7	6 %100	11 %27,5
5 cm					
\leq	32 %86,5	1 %33,3	31 %91,2	2 %33,3	33 %82,5
$>$	5 %13,5	2 %66,7	3 %8,8	4 %66,7	7 %17,5

Tümör boyutu ≤ 2 cm (n=12, %30,0) olan tüm hastalar evre IA idi ve LNM izlenen tüm hastalarda TB > 3 cm olarak tespit edildi. Çalışma grubunda TB ≤ 3 cm olan hiçbir hastada LNM izlenmedi (Tablo 2). Yine çalışma grubunda frozen derin miyometrial invazyon ($\geq 1/2$) izlenen hastaların tümünde TB > 4 cm idi. Frozen ve parafin takip sonuçları karşılaştırıldığında TB açısından %100 uyum izlendi. Ancak diğer prognostik parametrelerin hiç birinde %100 uyum izlenmedi. Frozen ve parafin takip sonuçları açısından test doğruluğu histopatolojik tiplendirme, MİD, LVİ ve greyd için sırasıyla %94, %97, %89 ve %86 olarak tespit edildi.

Tablo 2: Tümör boyutu ile LND ve LNM ilişkisi



Tartışma

Endometrium kanseri (EK)'nde lenf nodu tutulumu primer tümörün özellikleri, yani histolojik tip, greyd, miyometrial invazyon derinliği (MİD), tümör boyutu (TB), lenfovasküler alan invazyonu (LVİ) ve servikal stromal invazyon (SSİ) ile tahmin edilebilir (11). Lenf nodu diseksiyonu (LND)'na karar verebilmek için bu parametrelerin ameliyat öncesi veya sırasında yüksek doğrulukla bilinmesi gerekmektedir. Özellikle greyd, LVİ ve SSİ için frozen doğruluğu yeterince yüksek olamamaktadır (12,13). Bu durum hasta yoğunluğunun nispeten düşük olduğu kurumlarda daha da belirgin olabilmektedir. Ancak, çalışmalarda TB için ameliyat sırasında yapılan frozen incelemede yüksek oranda (%95 ve %100) doğru-

luk bildirilmektedir (13-15). Hatta TB frozen inceleme olmadan da tanımlanan en büyük lezyonun maksimum çapının doğrudan ölçülmesiyle güvenilir şekilde intraoperatif olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (16).

Prognoz açısından EK'nde diğer faktörler ile karşılaştırıldığında, TB ameliyat sırasında kolay ölçülebilen, pahalı olmayan ve ileri teknoloji gerektirmeyen bir parametredir. Bu çalışmada TB ≤ 3 cm olan hiç bir hastada LNM izlenmedi. Dahası LNM için çok önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiş (4) bir parametre olan derin miyometrial invazyon ($\geq 1/2$) izlenen hastaların tümünde frozen incelemede TB > 4 cm idi, bu nedenle ameliyat sırasında LNM tahmini ve LND için karar verme aşamasında TB'nun önemli bir parametre olduğu izlendi. Bu çalışmadaki tüm hastalara LND uygulandı. Eğer tümör boyutuna göre risk derecelendirme yapılırsa idi, Tablo 2'de görüldüğü üzere frozen incelemede TB açısından sınır değer 2 cm alındığında hastaların %70'ine, 3 cm alındığında ise sadece %52'sine LND uygulandığında yine LNM olan tüm hastalara yeterli tedavi sağlanabilecekti. Böylece, TB için sınır değer 2 cm alındığında hastaların %30'u, 3 cm alındığında ise %48'i LND'nun istenmeyen yan etkilerinden korunabilecekti. Ancak sınır değer 4 cm'e yükseltildi ise LNM olan bazı hastalara yetersiz cerrahi riski ortaya çıkabileceği izlendi.

Burada tümörün sınırları da önem arz etmektedir, tamamının ya da bir kısmının uterus duvarındaki invazyonu ile polipoid bir tümörün yüzey alanı tutulumu ve yayılımı farklı olabilmektedir. Çeşitli nedenlerle EK için risk derecelendirmesinde TB tek başına kullanılan bir kıstas değildir. Endometrium kanserinin yüksek ve düşük riskli olarak sınıflandığı bir çalışmada TB < 2 cm olan olgularda LNM %2,4 gibi düşük bir oranda izlenmiştir (17). Pek çok klinik de TB < 2 cm olan EK'li hastada LNM riskini önemsiz kabul etmekte (18), ve hatta greyd 1, MİD $< 1/2$, TB ≤ 2 cm ve SSİ bulunmayan olgulara LND uygulamamaktadır (19).

Tümör boyutunun sağ kalım üzerindeki etkilerine bakıldığında çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Şenol ve ark. TB'nu hastada nüks gelişimi açısından anlamlı bulmuşlar ve optimal sınır değeri 3,75 cm olarak hesaplamışlardır (20). Mahdi ve ark. ise hem hastalığa özgü sağ kalım hem de LNM için TB'nu bağımsız prognostik faktör olarak bildirmişlerdir (10). Öte yandan, Shah ve ark. ise TB ile hastalısız sağ kalım ve toplam sağ kalım açısından bir fark izlememişlerdir (21).

Tüm bu sınıflamalara rağmen, seçici lenfadenektomi stratejisine bağlı kalındığında, her ne kadar görünüşte düşük riskli endometrial kanserli hastalar olarak tariflense de, gerek frozen sonucundaki yanılma olasılığı ve gerekse de düşük riskli ve küçük TB'lu (< 2 cm) hastalarda bile fark edilmeden lenf nodu yayılması açısından riskin az da olsa bulunduğu bilinmelidir (17,19). Cerrahi evreleme için hasta seçimi ile ilişkili zorluklar nedeniyle, hastalığın yaygınlığını belirlemek için rutin lenfadenektomi de hala kabul edilebilir bir yaklaşımdır. Ancak yine de EK'nde LNM ve uzak metastazı tahmin etmek ve yanılığını en aza indirmek için risk puanlama sistemi geliştirmek üzere değişik yaklaşımlar da tanımlanmıştır (22). Bu amaçla, demografik faktörler (yaş, vücut kitle indeksi), biyokimyasal faktörler (tam kan sayımı, serum Ca-125), ameliyat öncesi histoloji ve tümör boyutu incelendiğinde; trombositoz, serum Ca-125 > 35 U/mL, preoperatif yüksek riskli histoloji (non-endometrioid ya da greyd 3 endometrioid karsinom) ve tümör boyutu ≥ 3 cm bağımsız olarak LNM ya da ileri evre bir hastalıkla ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (23). Yine ileri evre kanser için demografik faktörler, biyokimyasal faktörler ve preoperatif tümör özelliklerinin potansiyel risk faktörleri olarak tanımlandığı diğer bir çalışmada, demografik faktörlerin etkisi izlenmemiş, oysa biyokimyasal faktörler ve preoperatif tümör özellikle-

ri, regresyon modelinde LNM ve uzak metastazı öngördüğü ifade edilmiştir. Ağırlıklı risk faktörlerini birleştirerek ($2 \times$ lökositoz) + ($3 \times$ trombositoz) + ($7 \times$ yükselmiş Ca-125) + ($4 \times$ yüksek riskli histoloji) bir skor tanımlanmıştır (24). Tüm gayretlere rağmen tam olarak güvenli bir yöntem mevcut olmayıp, risk skorlama sistemleri ya da biyokimyasal parametreler açısından arayışlar devam etmektedir (25). Laufer ve ark 181 hastalık serilerinde tümör greydi, miyometrial invazyon, risk grubu ve lenfovasküler alan invazyonu açısından TB ile anlamlı ilişki saptamışlardır. Bu nedenle ameliyat sırasında frozen ile TB > 2 cm tespit edilen olguların tam cerrahi evreleme kararına katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir (26). Diğer bir çalışmada ise, TB > 5 cm olgularda LNM ve sağ kalımın olumsuz etkilendiği gösterilmiştir (10).

Özetle, prognoz açısından EK'nde diğer faktörler ile karşılaştırıldığında, TB ameliyat sırasında kolay ölçülebilen, pahalı olmayan ve ileri teknoloji gerektirmeyen bir parametredir. Bu çalışmada TB ≤ 3 cm olan hiç bir hastada LNM izlenmedi. Eğer bu hasta grubunda TB için 3 cm ölçüt alınsa idi, hastaların yaklaşık yarısı LND'na maruz kalmayacaktı. Dahası bir başka çalışmada LNM için çok önemli bir parametre olduğu gösterilmiş (4) derin miyometrial invazyon ($\geq 1/2$) bulunan hastaların tümünde TB > 4 cm tespit edildi, bu nedenle ameliyat sırasında LNM tahmini ve LND için karar verme aşamasında TB'nun önemli bir parametre olabileceği izlenmiştir. Bu bulgulara göre endometrium kanseri ameliyatı sırasında LNM için risk derecelendirmede frozen inceleme ile tespit edilen tümör boyutu ya tek başına ya da diğer prognostik parametreler ile beraber kombinasyonun parçası şeklinde özellikle LND karar aşamasında faydalı olabilir.

Kaynaklar

1. Amant F, Moerman P, Neven P, ve ark. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005;366:491-505.
2. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105:103-104.
3. Salvesen HB, Haldorsen IS, Trovik J. Markers for individualised therapy in endometrial carcinoma. *Lancet Oncol*. 2012;13:353-361.
4. Cetinkaya K, Atalay F, Bacinoglu A. Risk factors of lymph node metastases with endometrial carcinoma Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15:6353-6.
5. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, Kapp DS. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer. A study of 12,333 patients. *Cancer* 2006;107:1823-30.
6. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375:1165-72.
7. Mahdi H, Kumar S, Al-Wahab Z, Ali-Fehmi R, Munkarah AR. Prognostic impact of lymphadenectomy in uterine serous cancer. *BJOG* 2013;120:384-91.
8. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707-16.
9. ASTEC study group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125-36.

10. Mahdi H, Munkarah AR, Ali-Fehmi R, Woessner J, Shah SN, Moslemi-Kebria M. Tumor size is an independent predictor of lymph node metastasis and survival in early stage endometrioid endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292:183-90.
11. Barrena Medel NI, Herzog TJ, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Lewin SN, Wright JD. Comparison of the prognostic significance of uterine factors and nodal status for endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:248.
12. Stephan JM, Hansen J, Samuelson M, McDonald M, Chin Y, Bender D, ve ark. Intraoperative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133:499–505.
13. Kadir Çetinkaya, Fisun Ardiç, Funda Atalay, Ahmet Bacinoğlu, Haluk Dervişoğlu. Endometrium kanserinde risk triaji için frozen kesit ile parafin takip sonuçları ne kadar uyumludur? *Acta Oncologica Turcica.* 2016;49:80-5.
14. Wang X, Li L, Cragun JM, Chambers SK, Hatch KD, Zheng W. Assessment of the Role of Intraoperative Frozen Section in Guiding Surgical Staging for Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2016 Apr 5.
15. Mariani AMF, Dowdy S, Podratz K, Bakkum-Gamez J, Cliby W, Weaver A, McGree M, Keeney G (2011) Reliability of frozen section examination in endometrial carcinoma at a tertiary care center: is it appropriate for intraoperative guidance of treatment decisions? *Gynecol Oncol* 120:S92.
16. AlHilliMM, Podratz KC, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, ve ark. Preoperative biopsy and intraoperative tumor diameter predict lymph node dissemination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;128:294–9.
17. Cetinkaya K, Atalay F, Bacinoglu A, Dervisoglu H. To what extent is risk grouping method successful in deciding surgical staging in endometrial cancer? *Tumori.* 2016;102:422-5.
18. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 200;109:11–18.
19. Karalok A, Ureyen I, Reis Y, Oktay O, Turan T, Boran N, Bülbül D, Tulunay G, Köse MF. Prediction of staging with preoperative parameters and frozen/section in patients with a preoperative diagnosis of grade 1 endometrioid tumor in endometrial cancer. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2014 30;15:41-8.
20. Senol T, Polat M, Ozkaya E, Karateke A. Tumor Diameter for Prediction of Recurrence, Disease Free and Overall Survival in Endometrial Cancer Cases. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16:7463-6.
21. Shah C, Johnson EB, Everett E, Tamimi H, Greer B, Swisher E, Goff B. Does size matter? Tumor size and morphology as predictors of nodal status and recurrence in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;99:564–570.
22. Kang S, Todo Y, Watari H. Risk assessment of lymph node metastasis before surgery in endometrial cancer: do we need a clinical trial for low-risk patients. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40:322-6.
23. Tuomi T, Pasanen A, Luomaranta A, Leminen A, Bützow R, Loukovaara M. Risk-stratification of endometrial carcinomas revisited: a combined preoperative and intraoperative scoring system for a reliable prediction of an advanced disease. *Gynecol Oncol.* 2015;137:23-7.
24. Luomaranta A, Leminen A, Loukovaara M. Prediction of lymph node and distant metastasis in patients with endometrial carcinoma: a new model based on demographics, biochemical factors, and tumor histology. *Gynecol Oncol.* 2013;129:28-32.
25. Bendifallah S, Canlorbe G, Collinet P, ve ark. Just how accurate are the major risk stratification systems for early-stage endometrial cancer? *Br J Cancer.* 2015;112:793-801.
26. Laufer J, Scasso S, Papadia A, Sosa C, Cirillo F, Raspagliesi F. Association between tumor diameter and lymphovascular space invasion among women with early-stage endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;123:142-5.