

Grade I-II Küçük Tümörlü (<4 Cm) Endometrioid Tip Endometriyum Kanserinde İnflamasyon Belirteçlerinin Prognostik Faktörler ile İlişkisi

Relationship Between Inflammation Markers And Prognostic Factors
in Grade I-II Small-Size (<4 Cm) Endometrioid Type Endometrial Carcinoma

Varol GÜLSEREN ¹, Mustafa KOCAER ², İlker ÇAKIR ², İsa Aykut ÖZDEMİR ³
Mehmet GÖKÇÜ ², Muzaffer SANCI ⁴, Kemal GÜNGÖRDÜK ⁵

1. Uzman Doktor: Mersin Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü. Mersin, Türkiye
2. Uzman Doktor: Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü. İzmir, Türkiye
3. Doçent Doktor: Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü. İstanbul, Türkiye
4. Doçent Doktor: Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü. İzmir, Türkiye
5. Doçent Doktor: Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü. Muğla, Türkiye

ÖZET

Amaç: 40 mm'den küçük grade I-II endometrioid tip endometriyum kanseri (EEC) hastalarında ameliyat öncesi periferik kan örneğinden bakılan tam kan sayımında elde edilen nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) değerleri ile prognostik faktörler (myometriyal invazyon derinliği, servikal invazyon, lenf nodu tutulumu, ve evre) arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereçler ve Yöntem: Bu çalışmada, Ocak 2013-Ocak 2016 tarihleri arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji kliniğinde, EEC tanısını alan ve histerektomi ve retroperitoneal lenfadenektomi işlemi yapılan hastaların kayıtlarını retrospektif olarak gözden geçirdik. Sadece 40 mm'den küçük tümörü olan ve grade I-II hastalar incelendi ve çalışmaya dahil edildi. EEC'de prediktif prognostik faktörlerin optimal eşik (cut-off) değerini belirlemek için ROC (Receiver operating characteristic) eğrisi analizi kullanıldı.

Bulgular: Hastaların prognostik faktörlerinden derin myometriyal invazyon, servikal invazyon varlığı, lenf nodu metastazi varlığı ve ileri evre tümörü olanlarda NLO, PLO ve CA125 değerlerinin daha yüksek olduğu ve tüm sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Yapılan ROC analizinde ileri evre, lenf nodu metastazi ve derin myometriyal invazyon için en yüksek eğri altında kalan alana sahip faktörün NLO olduğu bulundu. Ancak servikal invazyon için en yüksek eğri altında kalan alana PLO değerinin sahip olduğu gösterildi.

Sonuç: Prognostik faktörlerden ileri evre, lenf nodu metastazi, derin myometriyal invazyon ve servikal stromal invazyon varlığında grade I-II <4 cm tümörü olan EEC hastalarında bakılan ortalama NLO, PLO ve CA125 değerlerinin daha yüksek olduğu gösterildi. Sistemik inflamasyon belirteçlerinin grade I-II tümör boyutu <4 cm olan EEC hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: nötrofil / lenfosit oranı, platelet / lenfosit oranı, endometriyum kanseri

ABSTRACT

Objective: To investigate the association between neutrophil / lymphocyte ratio (NLO) and platelet / lymphocyte ratio (PLO) values and prognostic factors (myometrial invasion, cervical invasion, lymph node involvement, and stage) in the complete blood count of patients with <40 mm grade I-II endometrioid type endometrial carcinoma (EEC).

İletişim:

Sorumlu Yazar: Varol GÜLSEREN

Adres: Mersin Şehir Hastanesi, 96015. Cadde, PK:33240 Yenişehir, Mersin, Türkiye

Tel: +90 (544) 505 07 01

E-Posta: varolgulseren@dr.com

Makale Geliş: 12.07.2018

Makale Kabul: 28.10.2018

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.443246>

Material and Methods: In this study, we retrospectively reviewed the records of patients who received EEC diagnosis and underwent hysterectomy and retroperitoneal lymphadenectomy in the gynecological clinic of Tepecik Training and Research Hospital between January 2013 and January 2016. Grade I-II patients with tumors size less than 40 mm were studied and included in the study. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to determine the optimal cut-off value of predictive prognostic factors in the EEC.

Results: Patients with deep myometrial invasion, presence of cervical invasion, presence of lymph node metastasis and advanced stage tumors were found to be higher of NLO, PLO and CA125 values, and all results were found to be statistically significant. According to ROC curve analysis, NLO was found to be the factor with the highest area under curve for advanced stage, lymph node metastasis and deep myometrial invasion. However, the highest area under curve for cervical invasion was shown to have PLO value.

Conclusion: In the grade I-II <4 cm tumors EEC patients who include advanced stage, lymph node metastasis, deep myometrial invasion and cervical stromal invasion were higher mean NLO, PLO and CA125 values. Systemic inflammation markers were found to be associated with poor prognosis in EEC patients with grade I-II tumor size <4 cm.

Keywords: neutrophil / lymphocyte ratio, platelet / lymphocyte ratio, endometrium cancer

GİRİŞ

Endometriyum kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir (1-3). Genellikle tanı alındığında erken evrede olduğu için endometrioid tip endometriyum kanser (EEC) hastalarının prognozu mükemmeldir (2). Tüm evreler göz önüne alındığında 5 yıllık sağkalım oranı %80 ve daha fazladır (2). EEC'de prognoz; evre, hastanın yaşı, tümörün histolojik tipi ve derecesi, servikal invazyon, myometriyal invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazi ile ilişkilidir (1, 2). Endometriyum kanserinin histolojik tipleri arasında ciddi prognostik farklılık vardır. EEC tip 1 östrojene duyarlı endometriyum kanseri olarak da bilinir ve iyi prognoz göstergesidir (3). Uluslararası jinekoloji ve obstetri derneği (FIGO) tarafından tanımlanan cerrahi evrelemede histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu, peritoneal sitoloji alınması, batının dikkatli eksplorasyonu ve şüpheli peritoneal yüzeylerden biyopsiler alınması şeklindedir. Evre en önemli prognostik belirteç olarak kabul edilir (3).

Kanser progresyonu ve metastazda inflamasyon ve immunoloji çok önemlidir (4). İnflamatuvar faktörler tarafından yapılan deoksiribo nükleik asit hasarı ve oluşan apoptozis inhibisyonu nedeni ile anjiogenezis ve tümör hücrelerinde büyüme artışına neden olmaktadır (5). Sistemik inflamasyonda periferik kan örneğinden bakılan tam kan sayımında; nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) artar (4, 5). Over, meme, kolon, gastrik ve akciğer kanserlerinde tanı için bakılan NLO ve PLO'nun yüksek olmasının kötü prognozu gösterdiği bulunmuştur (4).

Bu çalışmanın amacı 40 mm'den küçük grade I-II EEC hastalarında ameliyat öncesi periferik kan örneğinden bakılan tam kan sayımında elde edilen NLO ve PLO değerleri ile prognostik faktörler (myometriyal invazyon derinliği, servikal invazyon, lenf nodu tutulumu, ve evre) arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada, Ocak 2013-Ocak 2016 tarihleri arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji kliniğinde, EEC tanısını alan ve histerektomi ve retroperitoneal lenfadenektomi işlemi yapılan hastaların kayıtlarını gözden geçirdik. Sadece 40 mm'den küçük tümörü olan ve grade I-II hastalar incelendi ve çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınmama kriterleri seröz, berrak hücreli veya anaplastik histolojik tipine sahip endometriyum kanserleri, lenf nodu diseksiyonu işlemi yapılmayan, 40 mm ve daha büyük tümörü olanlar ve grade III hastalardır. Tümör evrelemesi, FIGO 2009 cerrahi evreleme kriterleri esas alınarak yapıldı (6). Çalışma Helsinki Deklarasyonu'nun ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Tanı, tüm hastalarda histopatolojik olarak konuldu. Değerlendirilen faktörler şu şekildedir: histolojik tümör tipi, intrauterin ekstrauterin yayılımı dair kanıt, pelvik ve para-aortik lenfadenektomi performansı ve servikal stromal tutulum. Uterusdan alınan histopatolojik kesitler, serviks, alt uterin segment ve uterin korpusun anterior ve posterior yönlerinden seçilmiştir. Tüm örnekler için en derin tümöral invazyon bölümü dahil olmak üzere en az 6 kesit elde edildi.

Hastaların tanı anında yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus varlığı, gravide, parite bilgileri retrospektif dosyalardan kaydedildi. Ameliyat öncesi son iki hafta içinde alınan hematokrit, platelet, beyaz küre, nötrofil, lenfosit ve CA 125 (U/mL) değerleri incelendi. Tam kan sayımı işlemi Coulter LH 750 cihazı (Beckman Coulter, Brea; USA) ile yapıldı. CA-125 değerleri, kemilüminesans yöntemi kullanılarak Roche E170 Modüler Sistemi ile ölçüldü ve konsantrasyonlar U/mL olarak verildi. Ameliyat edilen hastaların patoloji ve ameliyat notlarında hangi ameliyatın yapıldığı, lenf nodu diseksiyonu yapıp yapılmadığı, lenf nodunda metastaz olup olmadığı, tümörün boyutu, servikal stromal invazyon varlığı, tümörün myometriyal tutulum derinliği incelendi.

Pelvik lenfadenektomi eksternal, ana iliak damarlar ve obturator fossa üzerinde bulunan lenfatik dokuların alınma işlemi olarak tanımlandı. Para-aortik lenf nodu diseksiyonu inferior vena kava ve aort üzerinde bulunan sol renal damarlar ile bifurkasyon arasındaki lenf nodunun toplanmasıdır.

İstatistiksel analiz

Parametrik değerler karşılaştırılırken Student t-testleri kullanıldı. EEC'de prediktif prognostik faktörlerin optimal eşik (cut-off) değerini belirlemek için ROC (Receiver operating characteristic) eğrisi analizi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler Windows için MedCalc sürüm 14.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belçika) kullanılarak yapıldı. P< 0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grade I-II 4 cm'den küçük endometrioid tip endometriyal kanser hastaları ile yapılan çalışmamızda hastaların klinik özellikleri ve demografik verileri tablo 1'de verildi. Hastaların tamamına histerektomi bilateral salpingo ooforektomi ile lenf nodu diseksiyonu işlemi uygulanmıştır. Hastaların ortalama gravide 3,3 ± 2,1 ve pariteleri 2,6 ± 1,7 olarak bulundu. Ortalama vücut kitle indeksleri 30,7 ± 4,3 olarak saptandı. Komorbid olarak %45 hastada hipertansiyon ve %37 hastada diyabet olduğu görüldü.

Tablo 1: Çalışma grubundaki hastaların klinik özellikleri.

	Tüm hastalar (n=295)
Yaş; yıl, ortalama ± standart sapma	57,8 ± 10,6
CA125; U/mL, ortalama ± standart sapma	32,8 ± 47,9
Hematokrit; ortalama (min-max)	37,9 (26-48)
Platelet; ortalama (min-max)	286000 (83000-534000)
Lökosit; ortalama (min-max)	8100 (4100-16000)
Nötrofil; ortalama (min-max)	4750 (2100-12500)
Lenfosit; ortalama (min-max)	2640 (700-4800)
Pelvik lenf nodu sayısı; ortalama (min-max)	22,9 (10-53)
Paraaortik lenf nodu sayısı; ortalama (min-max)	14,7 (0-46)
Patolojide tümör boyutu; mm, ortalama (min-max)	28,1 (2-39)
Lenfovasküler alan invazyonu pozitifliği; n (%)	91 (30,8)
Grade; n (%)	
- I	65 (22,0)
- II	230 (78,0)
Evre; n (%)	
- IA	174 (59,0)
- IB	64 (21,7)
- II	22 (7,5)
- IIIA	2 (0,7)
- IIIC1	8 (2,7)
- IIIC2	24 (8,1)
- IVB	1 (0,3)

Tablo 2: Hastaların NLO, PLO ve CA125 değerleri ile prognostik faktörler arasındaki ilişki.

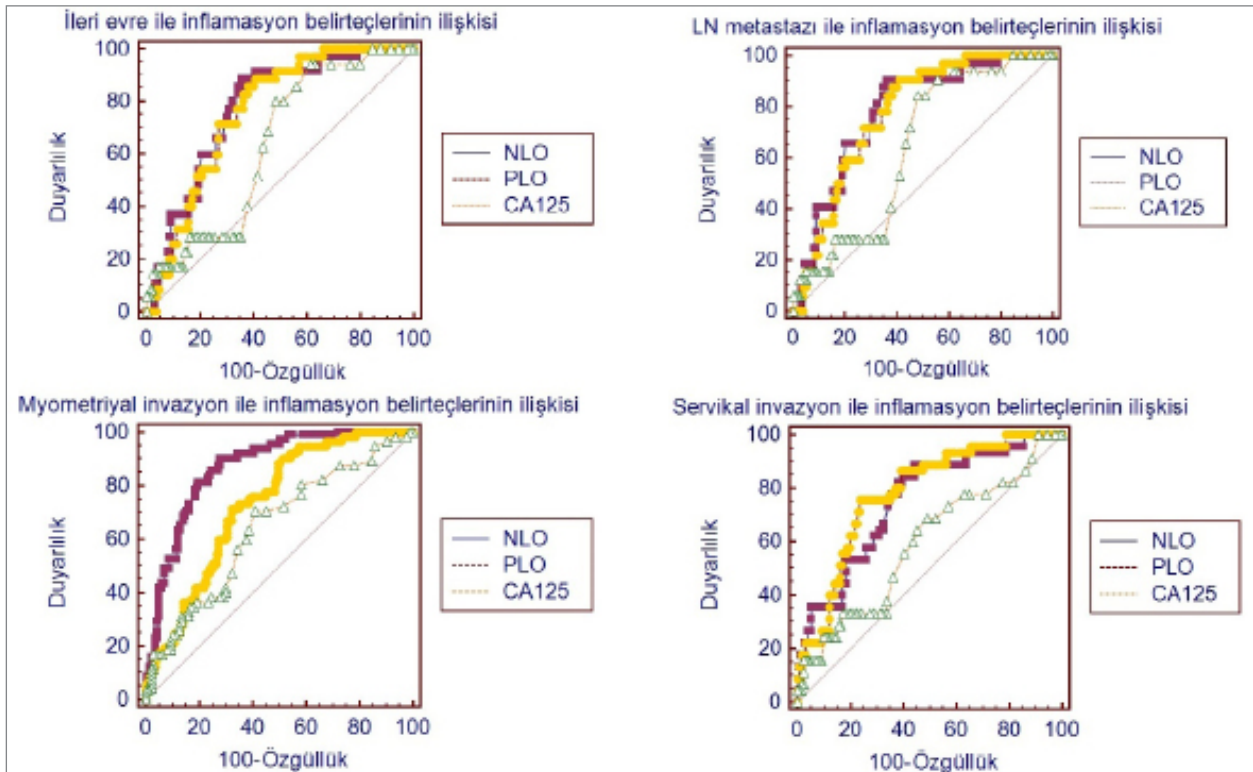
	NLO	PLO	CA125
FIGO evre; ortalama (%95 CI)			
- I-II	1,9 (1,7-2,0)	116 (109-123)	29,9 (25,0-34,7)
- III-IV	2,6 (2,3-2,8)	147 (133-160)	55,1 (25,4-84,7)
P	0,002	0,002	0,003
Lenf nodu metastazı; ortalama (%95 CI)			
-Yok	1,9 (1,7-2,0)	116 (109-123)	30,4 (25,5-35,4)
-Var	2,6 (2,3-2,9)	150 (135-164)	52,7 (21,9-83,5)
P	0,001	0,001	0,013
Myometriyal invazyon; ortalama (%95 CI)			
- < 1/2	1,5 (1,4-1,7)	105 (99-110)	25,7 (21,2-30,3)
- ≥ 1/2	2,6 (2,3-3,0)	144 (130-157)	44,5 (32,3-56,6)
P	<0,001	<0,001	0,001
Servikal invazyon; ortalama (%95 CI)			
-Yok	1,8 (1,7-1,9)	110 (105-115)	29,8 (24,8-34,7)
-Var	3,0 (2,3-3,7)	172 (143-198)	50,0 (26,7-73,4)
P	<0,001	<0,001	0,009

(NLO= Nötrofil/ Lenfosit Oranı, PLO= Platelet/ Lenfosit Oranı, CA125= Kanser antijeni 125, FIGO= Uluslararası jinekoloji ve obstetri federasyonu, CI= Güven aralığı)

Tablo 3: Hastaların NLO, PLO ve CA125 değerleri ile prognostik faktörler arasındaki ilişkinin ROC analizi ile değerlendirilmesi.

	NLO	PLO	CA125
FIGO ileri evre;			
AUC	0,775	0,763	0,637
Eşik değer	>1,8	>108	>16
Duyarlılık, %	88,6	88,6	94,3
Özgünlük, %	64,2	59,2	38,5
Lenf nodu metastazı;			
AUC	0,782	0,775	0,640
Eşik değer	>1,8	>108	>19
Duyarlılık, %	90,6	90,6	84,4
Özgünlük, %	63,9	58,9	51,7
Myometriyal invazyon;			
AUC	0,867	0,731	0,643
Eşik değer	>1,6	>108	>19
Duyarlılık, %	90,1	71,4	70,5
Özgünlük, %	72,1	67,7	59,0
Servikal invazyon;			
AUC	0,754	0,782	0,594
Eşik değer	>1,6	>125	>19
Duyarlılık, %	88,9	75,6	68,9
Özgünlük, %	55,6	76,4	50,8

(NLO= Nötrofil/ Lenfosit Oranı, PLO= Platelet/ Lenfosit Oranı, CA125= Kanser antijeni 125, FIGO= Uluslararası jinekoloji ve obstetri federasyonu, AUC= Eğri altında kalan alan)

**Şekil 1:** Hastaların NLO, PLO ve CA125 değerleri ile prognostik faktörler arasındaki ilişkinin ROC analizi ile değerlendirilmesi.

Erken evre (FIGO evre I-II) 260 (%88,1) hasta, ileri evre (FIGO evre III-IV) 35 (%11,9) hasta olduğu gözlemlendi. Lenf nodu metastazı olan 32 (%10,8) hasta ve servikal stromal invazyonu olan 45 (%15,3) hasta olduğu saptandı. Myometriyal invazyonu yüzeysel (<1/2) olan 183 (%62,0) hasta varken derin invazyona ($\geq 1/2$) sahip 112 (%38) hasta olduğu hesaplandı. Nötrofil/lenfosit oranı ortalama 1,9 (en az-en fazla = 0,9-12,5) ve platelet/lenfosit oranı ortalama 119 (en az-en fazla = 23-449) saptandı. Hastaların prognostik faktörlerinden derin myometriyal invazyon, servikal invazyon varlığı, lenf nodu metastazı varlığı ve ileri evre tümörü olanlar ile olmayanların ortalama NLO, PLO ve CA125 değerleri tablo 2'de karşılaştırıldı. Tüm sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve kötü prognostik durumlarda NLO, PLO ve CA125 değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edildi. Kötü prognostik durumların tanınmasında kullanmak amacı ile NLO, PLO ve CA125 değerleri ile prognostik faktörlerin ilişkisi tablo 3'de ROC analizi ile değerlendirildi. En ideal eşik değerler, testin duyarlılık, özgüllük değerleri hesaplandı. ROC analizinde prognostik faktörler ile NLO, PLO ve CA125 değerlerinin ilişkisi ayrıca şekil 1'de özetlendi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda küçük tümöre (<4 cm) ve iyi grade (I-II) sahip, daha yavaş ilerleme gösteren endometrioid tip endometriyum kanseri hastalarında kötü prognostik faktörler varlığında sistemik inflamasyon belirteçlerinin durumunu araştırdık. Literatürde kanser varlığında ve agresif seyreden kötü prognoz durumlarında sistemik inflamasyon belirteçlerinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur. Bizim çalışmamızda eski çalışmaları destekler nitelikte kötü prognostik faktörler varlığında sistemik inflamasyon belirteçlerinin yükseldiği bulundu.

Ortalama NLO ve PLO değerlerinin endometriyal kanser hastalarında, endometriyal hiperplazili hastalara ve kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (5, 7, 8). Endometriyal kanser hastalarında NLO, PLO değerlerinin ileri evre hastalık, derin myometriyal invazyon, servikal invazyon ve lenf nodu metastaz durumlarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterildi (9-11). Grade I-II endometriyum kanseri olan hastalar ile yapılan çalışmada, lenf nodu metastazı olan hastalarda NLO oranlarının daha yüksek olduğu gösterildi ancak sonucun istatistiksel anlamlı olmadığı bulunmuştur (12). Servikal stromal invazyon varlığında NLO değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu ancak PLO değerinin anlamlı artış göstermediğini raporlayan çalışmalarda mevcuttur (13). Ters olarak servikal invazyon varlığında PLO değerinin daha yüksek olduğunu ancak NLO değerinin anlamlı farklılık göstermediğini raporlayan çalışmalarda mevcuttur (4). Sistemik inflamasyon belirteçleri ile en fazla ilişki gösteren prognostik faktör servikal invazyon varlığı olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda ileri evre (III-IV), derin myometriyal invazyon ($\geq 1/2$), servikal stromal invazyon ve lenf nodu metastazı

varlığında NLO, PLO ve CA125 değerlerinin daha yüksek olduğu sonucun istatistiksel anlamlı olduğu bulundu. Servikal invazyon varlığında yüksek NLO, PLO olduğunu bulan çalışmaları destekleyici bir sonuç çıkmıştır. Sistemik inflamasyon değerlerinin yüksek olmasının daha agresif tümör varlığı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Yapılan ROC analizi ile prognostik faktörleri belirlemede inflamasyon belirteçleri değerlendirilerek eşik değer hesaplanmaya ve duyarlılık ile özgüllük değerlendirilmeye çalışılmıştır. ROC eğrisinde eşik altında kalan alan değeri 0,85 değerinin üzerinde olan sonuçlarının anlamlı olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda myometriyal invazyonu saptamada NLO değerinin anlamlı sonuca sahip olduğu görülmektedir. NLO değerinin >1,6 olmasının %90,1 duyarlılık ve %72,1 özgüllük ile derin myometriyal invazyonu gösterdiği bulundu. Servikal stromal tutulumu saptamak için NLO değeri hesaplanan çalışmada eşik değeri 2,4 olarak saptanmıştır (13). Bizim çalışmamızda servikal stromal invazyonu saptamada ideal eşik değeri >1,6 olarak bulundu ve bu değer Açık göz ve ark. tarafından yapılan çalışmada bulunan 2,4 değerinden daha düşük olduğu raporlanmıştır. Lenf nodu metastazını saptamada NLO oranı değerlendirilen çalışmada, eşik değerin 3 olduğu bulunmuştur (9). Başka çalışmada lenf nodu metastazını saptamak için yapılan ROC analizinde bulunan ideal eşik değerler NLO için $\geq 1,9$ ve PLO için $\geq 9,1$ olarak hesaplanmıştır (11). Bizim çalışmamızda ileri evre ve lenf nodu metastazını saptamak için ideal NLO eşik değeri >1,8 ve PLO değeri >108 olarak raporlandı ve Suh ve ark. tarafından yapılan çalışma ile benzer eşik değeri saptanmıştır. İleri evre, lenf nodu metastazı ve derin myometriyal invazyonu saptamak için kullanılabilir parametrelerden en yüksek eğri altında kalan alana sahip belirtecin NLO olduğu bulundu. Ancak servikal invazyon varlığı için en yüksek eğri altında kalan alana sahip faktörün PLO olduğu gösterildi. Bu çalışmada bazı eksik yönler ve kısıtlamalar mevcuttur. En önemlilerinden bir tanesi, retrospektif çalışma tasarımının olmasıdır. Çalışmanın retrospektif doğası gereği, dosyalarda eksik olan bilgiler ve kayıtlarına ulaşılamayan sonuçlar bulunabilmektedir. Bunun yanında hasta sayısının az olmasında çalışmanın gücünü azaltmaktadır. Ek olarak, 3 yıl boyunca az sayıda hasta, farklı cerrahlar tarafından ameliyat edilmeleri ve farklı tedavi rejimleri kullanılması, karşılaştırmaları potansiyel olarak olumsuz yönde etkileyebilecek diğer sınırlayıcı faktörlerdendir.

Bu çalışmanın temel güçlü yönleri, güvenilir veriler içermesi ve tüm cerrahi örneklerin uzman jinekolojik patologlar tarafından değerlendirilmesidir.

Sonuç olarak, prognostik faktörlerden ileri evre, lenf nodu metastazı, derin myometriyal invazyon ve servikal stromal invazyon varlığında grade I-II <4 cm tümörü olan EEC hastalarında bakılan ortalama NLO, PLO ve CA125 değerlerinin daha yüksek olduğu gösterildi. Sistemik inflamasyon belirteçlerinin grade I-II tümör boyutu <4 cm olan EEC hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptandı.

KAYNAKLAR

1. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005;366:491–505.
2. Özgü E, Öz M, Yıldız Y, Özgü BS, Erkaya S and Güngör T. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT for identifying high- and low-risk endometrial cancer patients. *Ginekologia Polska* 2016, vol. 87, no:7.
3. Nakamura K, Kodama J, Okumura Y, Hongo A, Kanazawa S and Hiramatsu Y. The SUVmax of 18F-FDG PET Correlates With Histological Grade in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:110&115.
4. Haruma T, Nakamura K, Nishida T, Ogawa C, Kusumoto T, Seki N and Hiramatsu Y. Pre-treatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio Is a Predictor of Prognosis in Endometrial Cancer. *Anticancer Research* 35: 337-344 (2015).
5. Bacanakgil B, Kaban I, Unal F, Guven R, Sahin E, Yildirim S. Predictive Value of Hematological Inflammatory Markers in Endometrial Neoplasia. *Asian Pac J Cancer Prev*,2018, 19 (6), 1529-1532.
6. Haldorsen IS and Salvesen HB. What Is the Best Preoperative Imaging for Endometrial Cancer? *Curr Oncol Rep* (2016) 18: 25.
7. Ural ÜM, Şehitoğlu İ, Tekin YB, Şahin FK. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 Mar;41(3):445-8.
8. Cakmak B, Gulucu S, Aliyev N, Ozsoy Z, Nacar M, Koseoglu D. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Sci* 2015;58(2):157-161.
9. Temur I, Kucukgoz U, Paydas S, Guzel AB, Sucu M, Vardar MA. Prognostic value of pre-operative neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte count, mean platelet volume, and platelet/lymphocyte ratio in endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Jul;226:25-29.
10. Ding L, Ding Y, Mao XH, Zhao JF, Zhou HJ. Retrospective study of the prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio for postsurgical outcomes of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 Sep;138(3):311-319.
11. Suh DH, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Pre-operative systemic inflammatory response markers in predicting lymph node metastasis in endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 Jun;162(2):206-10.
12. Kadan Y, Calvino AS, Katz A, Katz S, Moore RG. Predictors for lymph nodes involvement in low risk endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2017 May;37(4):514-518.
13. Acikgoz AS, Cakmak B, Tuten A, Oncul M, Eskalen S, Demirkiran F, Arvas M, Guralp O. Can preoperative neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios predict cervical stromal involvement in endometrioid endometrial adenocarcinoma? *Eur J Gynaecol Oncol*. 2017;38(1):20-24.