МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

---

**Д-р Николай Атанасов Гешев**

СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД – София

# Клинико-епидемиологично проучване върху карцинома на ендометриума

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН “ДОКТОР”

Научен ръководител : доц. д-р Румен Димитров, дм

# СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....7
I. ВЪВЕДЕНИЕ.....8
II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....9
II.1. Епидемиология на ендометриалния карцином.....9
II.2. Класификация на ендометриалния карцином.....13
II.2.1. Хистологична класификация.....13
II.2.2. Дихотомна класификация.....15
II.2.3. Геномна характеристика.....15
II.3. Етиология на ендометриалния карцином.....16
II.3.1. Рискови и превантивни фактори.....16
II.3.2. Генетична предразположеност.....17
II.4. Патогенеза и клинична картина на ендометриалния карцином.....18
II.4.1. Преканцерози.....18
II.4.2. Клинична картина.....20
II.5. Диагноза на ендометриалния карцином.....21
II.5.1. Диагностични методи.....21
II.5.1.1. Вземане на проба от ендометриума.....22
II.5.1.2. Ултразвуково изследване.....22
II.5.1.3. Ядрено-магнитен резонанс.....23
II.5.1.4. Компютърна томография.....23
II.5.1.5. Позитронно-емисионна томография.....24
II.6. Стадиране при ендометриалния карцином.....24
II.7. Стратификация на риска при ендометриалния карцином.....27

II.8. Прогностични фактори за разпространение на заболяването.....28
II.8.1. Фактори от страна на матката.....28
II.8.2. Демографски фактори.....30
II.8.3. Биохимични фактори.....30
II.8.4. Модел на риска.....31
II.9. Лечение на ендометриалния карцином.....32
II.9.1. Хирургично лечение.....32
II.9.1.1. Лимфна дисекция.....32
II.9.1.2. Картографиране на сентинелните лимфни възли..33
II.9.2. Усложнения.....34
II.9.3. Адювантна терпия.....36
II.9.4. Лечение при неоперабилни пациенти.....37
II.9.5. Лечение при запазване на фертилността.....38
II.9.6. Лечение при рецидив на заболяването.....38
III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....40
IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....41
IV.1. Клиничен материал и критерии за разпределението на пациентите.....41
IV.2. Описание на използваните методи.....42
IV.2.1. Епидемиологични методи.....43
IV.2.2. Клинико-лабораторни методи.....43
IV.2.3. Апаратни методи.....44
IV.2.4. Статистически методи.....44
V. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....46
V.1. Общи клинико-епидемиологични резултати при пациентите с ендометриален карцином.....46

V.1.1. Изчисляване на средна възраст на пациентите към момента на поставяне на диагнозата ендометриален карцином.....46

V.1.2. Изчисляване на средна възраст на настъпване на менопауза при пациентките в постменопаузална възраст.....47

V.1.3. Менопаузален статус на пациентките с ендометриален карцином.....48

V.1.4. Репродуктивен статус (паритет) на пациентките с ендометриален карцином.....49

V.1.5. Клинични симптоми при пациентките с ендометриален карцином към момента на поставянето на диагнозата.....51

V.1.6. Придружаващи заболявания при пациентките с ендометриален карцином.....53

V.1.7. Корелация между придружаващите заболяванията на пациентките с ендометриален карцином и техните клинични симптоми.....54

V.1.8. Корелация между менопаузалния статус и клиничните симптоми при пациентките с ендометриален карцином.....56

V.1.9. Корелация между клиничните симптоми и проведеното стадиране при пациентките с ендометриален карцином.....58

V.2. Хистологична характеристика на ендометриалния карцином при включените пациентки.....59

V.2.1. Хистологични резултати на пациентките от проведените диагностични методи.....59

V.2.2. Хистологични резултати от окончателния препарат при включените пациентките.....60

V.2.3. Корелация между хистологичните резултати от диагностичните методи и тези от окончателния препарат съобразно диференциацията на тумора.....62

V.3. Проведено хирургично лечение при включените пациентки с ендометриален карцином.....64

V.3.1. Стадиране на пациентите с ендометриален карцином.....65

V.3.2. Корелация между съпътстващите заболявания на пациентките и проведеното оперативно лечение.....67

V.3.3. Корелация между клиничните симптоми и проведеното оперативно лечение при пациентките.....69

V.3.4. Корелация между проведеното оперативно лечение и стадирането при пациентките.....70

V.4. Корелация между менопаузалния статус и хистологичните резултати при пациентките с ендометриален карцином.....71

V.4.1. Корелация между менопаузалния статус и хистологичните резултати от диагностичните методи по отношение диференциацията на тумора.....71

V.4.2. Корелация между менопаузалния статус и окончателния хистологичен резултат по отношение диференциацията на тумора.....73

V.4.3. Корелация между менопаузалния статус и окончателния хистологичен резултат по отношение на миометралната инвазия.....74

V.5. Корелация между клиничните симптоми и хистологичните резултати при пациентките с ендометриален карцином.....76

V.5.1. Корелация между клиничните симптоми и окончателния хистологичен резултат по отношение диференциацията на тумора.....76

V.5.2. Корелация между клиничните симптоми и окончателния хистологичен резултат по отношение на миометралната и цервикалната стромална инвазия.....77

V.6. Предоперативно ултразвуково изследване при пациентките с ендометриален карцином.....79

V.6.1. Оценка на чувствителността и специфичността на предоперативното ултразвуково изследване по отношение на миометралната и цервикалната стромална инвазия.....79

V.6.1.1. Корелация между предоперативното ултразвуково изследване относно миометралната инвазия и окончателния хистологичен резултат.....79

V.6.1.2. Корелация между предоперативното ултразвуково изследване относно цервикалната стромална инвазия и окончателния хистологичен резултат.....82

V.6.2. Прогностична възможност на ултразвуковата диагностика по отношение на диференциацията на тумора.....85

V.6.2.1. Корелация между предоперативното ултразвуково изследване за миометралната инвазия и диференциацията на тумора от окончателния хистологичен резултат.....85

V.6.2.2. Корелация между предоперативното ултразвуково изследване за цервикалната стромална инвазия и диференциацията на тумора от окончателния хистологичен резултат.....86

V.6.3. Корелация между предоперативното ултразвуково изследване относно цервикалната стромална инвазия и окончателния хистологичен резултат за миометрална инвазия.....87

V.6.4. Корелация между клиничните симптоми и проведеното предоперативно ултразвуково изследване по отношение на миометралната и цервикалната стромална инвазия.....88

VI. ИЗВОДИ.....91

VII. ПРИНОСИ.....92

VII.1 Приноси с оригинален характер.....92

VII.2 Приноси с потвърдителен характер.....92

VIII. БИБЛИОГРАФИЯ.....93

# Използвани съкращения

**АХ** - артериална хипертония

**ДТУ** - двуизмерна трансвагинална ултрасонография

**ЕЕК** - ендометроиден ендометриален карцином

**ЕК** - ендометриален карцином

**ИТМ** - индекс на телесна маса

**КОК** - комбинирани орални контрацептиви

**КТ** - компютърна томография

**МИ** - миометрална инвазия

**МШ** - маточна шийка

**ПЕТ** - позитронно-емисионна томография

**САЩ** - Съединени Американски Щати

**СЗО** - Световна Здравна Организация

**СЛВ** - сентинелни лимфни възли

**ССЗ** - сърдечно-съдови заболявания

**ТТУ** - триизмерна трансвагинална ултрасонография

**УЗИ** - ултразвуково изследване

**ЦСИ** - цервикална стромална инвазия

**ЯМР** - ядрено-магнитен резонанс

**ESGO** - Европейско дружество по гинекологична онкология

**ESMO** - Европейско дружество по медицинска онкология

**ESTRO** - Европейско дружество за радиотерапия и онкология

**FIGO** - Международна федерация по акушерство и гинекология

**ITCs** - отделните туморни клетки

**LVM** - метастази с нисък обем

# I. ВЪВЕДЕНИЕ

Ендометриалният карцином (на латински език: Carcinoma endometrii, на английски език: Endometrial cancer, Endometrial carcinoma) представлява злокачествено новообразуване, произлизащо от лигавицата на матката. Това е най - често срещаният гинекологичен рак в развитите страни (1).

В световен мащаб има 320 000 нови случая годишно (1). Северна Америка притежава най-високата честота 19,1 на 100 000, а Южна и Централна Азия са с най-ниската 2,7 на 100 000, оставяйки Северна Европа със средно висока честота от 14,1 на 100 000 (2).

По-голямата част от случаите на рак на ендометриума се диагностицират в ранен стадий поради симптома на постменопаузално кървене (3), но както много други злокачествени заболявания той може да започне скрито и без ранни изяви (4, 5), което е най-сериозният диагностичен проблем.

Епидемиологичните характеристики, липсата на ефективни скринингови програми, комплексната етиология, неспецифичната клинична картина води до по-късно диагностициране при част от случаите, което определя ниската преживяемост. Това прави ендометриалния карцином значим медико-социален проблем.

За пациенти с ранен стадий на заболяването хистеректомията се счита за лечебна. За разлика от това, ракът на ендометриума в напреднал стадий е смъртоносен. Определени рискови фактори са добре характеризирани и проучвани, като менопауза, затлъстяване, диабет, хипертония и неопонизиран естроген. Въпреки че механизмите, по които това се случва не са напълно разбрани при затлъстяването (6).

Интерес представляват взаимовръзките между клиничните прояви на заболяването, епидемиологичните и анамнестични данни, както и рисковите фактори за неговото възникване.

Данните от проведеното проучване могат да бъдат база за разработване на разширени критерии за съставяне на рисков профил, който да се използва за идентифициране на високорискови групи, към които да се приложат мерки за по-ранното му диагностициране.

# II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

## 1. Епидемиология на ЕК

ЕК е най-разпространеният гинекологичен рак в развитите страни (1). Ракът на матката е четвъртият най-често срещан рак в САЩ, представляващ 7% от раковите заболявания, засягащи жените (7, 8). За 2022 година има приблизително 65950 нови случаи и над 12500 смъртни. Най-поразителното е, че 5-годишната преживяемост, както в световен мащаб така и в САЩ е значително влошена – 87 % през 1977 г. 84% през 1997 г. ; спрямо 2017 г. – 81 %., което прави рака на ендометриума само един от двата вида рак с повишена смъртност (9). Това е рязко в сравнение с рака на гърдата и простатата, където 5-годишната преживяемост се е подобрила значително до над 90% за рак на гърдата и 100% за рак на простатата.

Въпреки, че ракът на ендометриума може да засегне жени от всички възрасти, той най-често се диагностицира на възраст между 55 и 64 години, със средна възраст от 63 години (10). Както заболеваемостта, така и смъртността се увеличават от 2007 г. насам, като смъртността се увеличава по-бързо (7). Агресивните високорискови подтипове са зачестили, което може да обясни защо нивото на смъртност се е увеличило повече от нивото на заболеваемост. Степента на рак на ендометриума също нараства значително при испаноговорящите жени на възраст под 50 години (11).

По данни на СЗО най-често ракът на матката засяга жените между 50 и 70-годишна възраст. Въпреки това, цели 30 % от заболелите са във възрастта между 40 и 50 години. По-млади от 40 години са само 2-5 % от заболелите (12, 13). Жените от бялата раса обикновено са по-податливи отколкото представителките на другите раси, но жените от черната раса показват по-висока смъртност от това заболяване отколкото белите жени (4, 14).

Във Финландия за 2016 година има около 850 нови случаи на ЕК и 185 смъртни случаи годишно. Стандартизираният за възрастта процент на заболеваемост е 13,4 на 100 000, а смъртността е 2 на 100 000. Средната възраст на диагностициране е 69 години, а само 5% от случаите се диагностицират при пациентки на възраст под 50 години (15).

Международните тенденции на ЕК бяха извлечени от регистрите за рак на населението в 43 популации от 1978–2013 г. (16). Честотата на ЕК се е

увеличила във всички възрасти при повече от половината от населението, най-бързо в страни с ниски икономически нива. Значителна тенденция на намаляване на стандартизирания по възраст процент на заболеваемост се наблюдава в Словения, Австрия и Швеция. Тенденциите в Норвегия, Финландия и Франция изразяват низходяща сред жените в пременопауза, но процентите остават високи при постменопаузалните пациентки (16).

Ракът на ендометриума е първият по честота карцином, засягащ женската полова система в България. От всички ракови заболявания, засягащи женския пол, ендометриалният карцином се нарежда на втори място след рака на гърдата (17).

Общият брой случаи диагностицирани в България през 2003 г. е 1139, което представлява 7,9% от злокачествените заболявания при жените у нас. Заболеваемостта за 2003 г. е била 15,9/100 000 (17).

През 2010 г. у нас заболеваемостта от рак на ендометриума изпреварва заболеваемостта от рак на шийката на матката – 31 на 10 000 жени или 7,8% от заболеваемостта при жените спрямо 30,4 на 10 000 жени или 7,7% в структурата на заболеваемостта при жените (17). Почти три пъти се е увеличила заболеваемостта от рак на шийката на матката и рак на тялото на матката през последните 15 години. Заболеваемостта от рак при другите локализации също се е увеличила – рак на вулвата, рак на яйчника, рак на вагината (18).

По данни от националния раков регистър за 2012г. ракът на маточното тяло заема 8,6 % дял от всички онкологични заболявания при жената и се нарежда на второ място по честота след рака на млечната жлеза. В България към същата година има регистрирани 1222 болни.

За 2016 г. по данни на регистъра в структурата на онкогинекологичната заболеваемост е на първо място с относителен дял - 32,1%. Регистрираните случаи са 1177.

На таблица 1 са представени случаите на онкогинекологичната заболеваемост за 2016 година по данни от национален раков регистър.

Табл.1 Онкогинекологична заболеваемост за 2016 година

| ЛОКАЛИЗАЦИЯ | ЖЕНИ | | | ВСИЧКО | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | БРОЙ | ФАКТ. ЗАБОЛ. 100000 | % | БРОЙ | ФАКТ. ЗАБОЛ. 100000 | % |
| ВЛАГАЛИЩЕ | 29 | 0,8 | 0,2 | 29 | 0,4 | 0,1 |
| ШИЙКА НА МАТКАТА | 1028 | 28,1 | 7,5 | 1028 | 14,4 | 3,5 |
| ТЯЛО НА МАТКАТА | 1177 | 32,1 | 8,6 | 1177 | 16,5 | 4,0 |
| МАТКА С НЕУТОЧНЕНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ | 23 | 0,6 | 0,2 | 23 | 0,3 | 0,1 |
| ЯЙЧНИК | 733 | 20,0 | 5,3 | 733 | 10,3 | 2,5 |
| ДРУГИ И НЕУТОЧНЕНИ ЧАСТИ НА ЖЕНСКИТЕ ПОЛОВИ ОРГАНИ | 34 | 0,9 | 0,2 | 34 | 0,5 | 0,1 |

На таблица 2 са представени случаите на рак на маточното тяло за 2016 година, разпределени по възрастови групи. Данните са изнесени от национален раков регистър.

Табл.2 Разпределение по възрастови групи на рака на маточното тяло за 2016 година

| ВЪЗРАСТОВА ГРУПА | 25-29 | 30-34 | 35-39 | 40-44 | 45-49 | 50-54 | 55-59 | 60-64 | 65-69 | 70-74 | 75-79 | 80-84 | 85+ | Всичко |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ТЯЛО НА МАТКАТА** | **1** | **5** | **11** | **26** | **61** | **95** | **171** | **186** | **234** | **171** | **118** | **71** | **27** | **1177** |

На следващата таблица 3 е представена заболеваемостта от рак на маточното тяло на 100 000 разпределени по възрастови групи за 2016 година по данни изнесени от национален раков регистър.

Табл.3 Заболеваемост от рак на маточното тяло на 100 000 за 2016 година разпределени по възрастови групи

| ВЪЗРАСТОВА ГРУПА | 25-29 | 30-34 | 35-39 | 40-44 | 45-49 | 50-54 | 55-59 | 60-64 | 65-69 | 70-74 | 75-79 | 80-84 | 85+ | Всичко |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ТЯЛО НА МАТКАТА | 0,4 | 2,2 | 4,4 | 9,9 | 24,6 | 40,0 | 67,8 | 70,5 | 85,5 | 79,2 | 70,0 | 54,3 | 31,5 | 32,1 |

Данните за заболеваемостта от рак на ендометриума в България за периода 1981- 2003 г. са представени на фигура 1.




Фиг.1 Стандартизираната заболеваемост от рак на ендометриума за България на 100 000 за периода 1981 – 2003 г.

Стандартизираната заболеваемост от рак на маточното тяло за България на 100 000 за периода 2004 г. – 2014 г. е представена на таблица 4.

Табл.4 Стандартизирана заболеваемост от рак на маточното тяло за България на 100 000 за периода 2004 – 2014 г.

| ГОДИНА | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ТЯЛО НА МАТКАТА | 17,2 | 15,9 | 17,2 | 16,9 | 16,9 | 17,5 | 16,9 | 16,7 | 16,8 | 16,9 | 16,6 |

Различни комбинирани рискови фактори и превантивни аспекти влияят върху процента на заболеваемост в различните страни. Разпространението на затлъстяването и дълголетието са отговорни за по-голямата част от увеличението (19, 20, 21). Промяната на репродуктивните модели към по-малко раждания и нулипаритет може да допринесе за увеличаването на процента на ЕК, особено в страните с ниска фертилност (16).

Прогнозата за рак на ендометриума е добра, когато диагнозата се постави на ранен етап. Петгодишната относителна преживяемост при локализиран рак достига 95%, при регионално разпространение - 68% и 17 % при метастази (22).

По данни от националния раков регистър петгодишната релативна преживяемост за пациентките диагностицирани с ЕК през периода 2000 г. – 2007 г. е 75,7 %.

## 2. Класификация на ЕК

2.1. Хистологична класификация

Според хистологичния вариант:

- Аденокарцином – най-честият (59%) рак на маточното тяло и с най-благоприятна прогноза – изграден е от неправилни жлези с атипични

клетки и нарушаване целостта на базалната мембрана. Жлезите са разположени на гъсто, стромата е оскъдна.

- Аденосквамозен карцином – плоскоклетъчна метаплазия с данни за атипизъм
- Аденоакантом – наблюдава се плоскоклетъчна метаплазия, но без данни за атипизъм.
- Папиларен серозен карцином
- Плоскоклетъчен карцином

Хистологичната класификация и честота на типовете ЕК (модифицирана от класификацията на СЗО) по Kurman и съавтори (23) е обобщена в таблица 5.

Табл.5 Хистологична класификация и честота на ЕК (модифицирана от класификацията на СЗО) по Kurman.

| **Хистологичен тип** | **Честота** |
|---|---|
| Ендометроиден | 70–80% |
| Муцинозен | 1–9% |
| Серозен | 5–10% |
| „Clear cell“ тип | 2% |
| Невроендокринен | < 1% |
| „Mixed cell“ тип | Нечести |
| Недиференциран | Нечести |

ЕК от ендометриоиден тип се подразделя на три степени: високо (степен G1), умерено (степен G2) и ниско (степен G3) диференцирани карциноми. Степени 1 и 2 заедно представляват до 85% от ендометриоидния ендометриален карцином (ЕЕК) (24).

## 2.2. Дихотомна класификация

Разделянето на ЕК на подгрупи тип I и тип II се основава на клинико-патологични находки (25). Тип I обхваща около 80% от всички ЕК и представлява естроген-зависим добре диференциран ендометриоиден карцином. Обикновено се диагностицира в ранен стадий при по-млади жени със затлъстяване. Тип II ЕК е предимно ниско диференциран ендометриоиден карцином или неендометриоиден тип, който се среща по-често при възрастни пациенти. Той е естроген-независим и се свързва с по-висок риск от метастази и по-лоша прогноза (25). ЕК тип II съставляват около 15–20% от всички ЕК, но причиняват 40% от смъртните случаи (26, 27). Тази класификация е полезна, тъй като подчертава разликите в патогенезата на различните видове ЕК, но не е приложима за вземане на клинични решения.

Дуалистичният модел е предизвикал различни проучвания, показващи, че ЕК изглежда е хетерогенно и сложно заболяване от епидемиологична, патологична, клинична и молекулярна гледна точка (28).

## 2.3. Геномна характеристика

Изследователската мрежа Cancer Genome Atlas Research Network изясни екзоми на 307 ендометриоидни, 53 серозни и 13 пациенти със смесен хистологичен тип ЕК. Това забележително проучване класифицира ЕК в четири прогностично значими отделни геномни категории въз основа на интегрирането на мутационни спектри, статус на микросателитна нестабилност и промени в броя на копията (29) :

1) POLE ултрамутации;

2) MSI хипермутации;

3) ендометриоидни тумори с нисък брой копия, често CTNNB1 мутации;

4) висок брой копия, характеризиращ се с TP53 мутация.

В проучване на пациенти с висико диференцирани типове на ендометроиден тип ендометриален карцином, специфичната за заболяването преживяемост след 48 месеца показва 100% за групата с POLE мутация, 82% за групата с MSI, 78% за групата с нисък брой копия и само 43% за групата с висок брой копия (30).

## 3. Етиология на ЕК

### 3.1. Рискови и превантивни фактори

Излагането на ендогенен или екзогенен естроген е основният рисков фактор за ЕК. Затлъстяването, ранното менархе, късната менопауза, нулипаритетът, синдромът на поликистозните яйчници и естроген-секретиращите тумори са другите рискови фактори (19, 31).

Още през 70-те години е установено, че екзогенното приложение само на естрогени значително увеличава риска от ЕК (32, 33).

Селективният модулатор на естрогенните рецептори тамоксифен действа в постменопаузалния ендометриум чрез естрогенни и генотоксични пътища, повишавайки риска към по-неблагоприятни морфологични подтипове на ЕК (34, 35). Относителният риск за ЕК при употребяващите тамоксифен за 2–5 години е 2,0, докато при употреба за пет или повече години е 6,6 в сравнение с неупотребяващите (36). Дългосрочно употребявалите тамоксифен имат по-лоша прогноза за ЕК поради по-неблагоприятна хистология и напреднал стадий на заболяването (36).

Увеличената продължителност на излагане на ендогенни хормони се свързва с повишен риск от рак на ендометриума. Ранното менархе (37) и по-късната менопауза (38) са свързани с повишен риск.

Бременността изглежда предпазващ фактор. Родилите жени имат релативен риск за рак на ендометриума от 0,69 (95% CI 0,65–0,74) в сравнение с нераждалите (39). Рискът намалява с увеличаване на паритета. Жените с късно първо раждане (на възраст 35–39 години) имат релативен риск от 9,14 (95% CI 3,33–25,05) за ЕК (40). Раждането на последно дете след 40-годишна възраст намалява риска с 44% в сравнение с раждането на последното дете преди 25 години (41).

Тютюнопушенето е свързано с намаляване на риска от рак на ендометриума - релативен риск 0,81 (95% CI 0,74–0,88), като по-нисък се наблюдава при пушачи със затлъстяване (42) и в постменопауза, приемащи хормоно-заместителна терапия (43). Относно приема на алкохол не се наблюдава значителен ефект върху риска от ЕК (44).

В САЩ ракът на ендометриума е значително по-често срещан при жени след 50-годишна възраст (10). Проучване показва, че повече от 75% от жените,

диагностицирани с рак на ендометриума преди 25-годишна възраст, са със затлъстяване (индекс на телесна маса - ИТМ, 30 или повече) (45).

Епидемиологични проучвания показват, че увеличение на ИТМ с 5 кг/м$^2$ е свързано с три пъти по-висок риск от ЕК (46, 47). Високият ИТМ отговаря за над една трета (34%) от световната честота на ЕК и практически половината (48%) от случаите в Северна Америка (19).

Физическата активност е свързана с намален риск от рак на ендометриума. Множество проспективни проучвания и мета-анализи потвърдиха тази защитна роля, независимо от ИТМ - най-голяма срещу най-малка физическа активност: сборен релативен риск 0,78 (95% CI 0,63–0,95) (48, 49).

Рискът от ЕК е свързан и с метаболитния синдром, в който се включва не само затлъстяването, но и нарушен глюкозен толеранс, високо кръвно налягане, високи триглицериди и диабет (21, 50, 51).

Допълнителни рискови фактори за рак на ендометриума преди 50-годишна възраст включват липсващо хормозаместително лечение и първо раждане след 30-годишна възраст (52, 53).

КОК (54) и тютюнопушене (55), както и мултипаритет и късна възраст при първо и последно раждане (56), корелират с намален риск от ЕК. Според мета-анализ употребата на КОК в развитите страни може да е предотвратила около 400 000 случая на заболяването през последните 50 години (57).

### 3.2. Генетична предразположеност

Почти 6 % от случайте на ЕК се основават на унаследена предразположеност към рак, а синдромът на Линч обхваща повечето от тях (58). Синдромът се унаследява по автозомно-доминантен път чрез мутации в един от четирите гена за възстановяване на несъответствието (mismatch repair genes) (59). Пациентите със синдром на Линч са изложени на повишен риск през целия живот от няколко вида рак, включително на дебелото черво, ендометриума и на яйчниците.

Кумулативният риск от ЕК през целия живот е ~60% (27–71%) в зависимост от вида на мутиралия ген (60). Процентът на случайте с ЕК тип II

е по-висок при пациентите със синдрома на Линч в сравнение с тези, при които той липсва (61).

Хистеректомия с двустранна салпингоофоректомия се предлага като превантивна интервенция за намаляване на риска при пациентките носители на Линч синдрома след завършване на репродуктивните си планове (62, 63).

Мутациите на гените POLD1 и POLE водят до полипи на дебелото черво и последващ висок риск от колоректален рак, както и повишен риск от ЕК (64). Раковите заболявания, причинени от тези мутации, могат да проявят характеристики, подобни на раковите заболявания със синдрома на Линч, като микросателитна нестабилност. POLD1 и POLE мутациите се унаследяват по автозомно-доминантен път (62).

Необичайните вариации в гена за фосфатаза и хомолог на тензин (PTEN), синдром на Cowden, носят до 28% риск от ЕК през целия живот, както и повишен риск от рак на гърдата, на щитовидната жлеза и на бъбреците (65). Синдромът на Cowden е част от по-голям генетичен синдром, известен като PTEN хамартоматозен туморен синдром, който се унаследява по автозомно-доминантен път и може да показва намалена пенетрантност и променлива експресивност дори в рамките на едно семейство (62).

Мутациите на BRCA са свързани с риск от ЕК, по-специално от по-агресивни видове, като серозните му типове (66, 67). Въпреки това, ЕК не е по-разпространен от очакваното в по-голяма популация от проучването за тази мутация, а специфичната поява на високорисков ЕК не е анализирано статистически (68).

## 4. Патогенеза и клинична картина на ЕК

### 4.1. Преканцерози

Хиперплазията на ендометриума е физиологична, поликлонално пролиферативна реакция към прекомерен естроген. В допълнение към тази предварителна естрогенна стимулация е необходим локализиран моноклонален израстък на генетично променени ендометриални жлези, за да се конструира атипична хиперплазия, която прогресивно мутира в карцином (69). Хистологичната класификация е показана в таблица 6 (23).

Табл.6 Терминология за ендометриална диагностика според класификацията на СЗО от 2014 г. Модифицирана от СЗО (23) и Мютер и съавтори (70).

| **Номенклатура** | **Риск от рак** | **Топография** | **Функционална категория** |
|---|---|---|---|
| Ендометриална хиперплазия без атипизъм | 1–5x | Дифузно | Продължително естрогено действие |
| Атипична хиперплазия<br><br>Ендометроидна интраепителна неоплазия | 45x | Фокална до дифузна прогресия | Преканцерозна моноклонална неоплазия |
| Ендометриален аденокарцином, ендометроиден тип, добре диференциран | | Фокална до дифузна прогресия | Моноклонална малигнена неоплазия |

Честите преканцерозни хистологични находки включват както проста, така и комплексна хиперплазия (със и без атипизъм). Ако не се лекуват, честотата на прогресия до рак на ендометриума варира от 1-29% от случаите в зависимост от вида на хиперплазията и степента на цитологичния атипизъм (71). В допълнение към това, друго изследване показва, че голям процент (42%) от пациентите с биопсична диагноза атипична ендометриална хиперплазия имат съпътстващ рак на ендометриума, установен след хистеректомия (72). Подобно проучване изследва честотата на ендометриален аденокарцином в проби от хистеректомирани пациенти с предоперативна диагноза атипична хиперплазия. Отбелязва се малко по-висока честота (48%) на ендометриален аденокарцином при тези пациенти (73). Това е в контраст с други по-малки проучвания, които съобщават за нива на едновременно съществуване на ендометриална хиперплазия и рак на ендометриума само при 10% от случайте (74). Тези данни дават основание за внимателно наблюдение на пациентите с атипична хиперплазия на ендометриума, с готовност за хистеректомия, особено при жени, които са завършили репродуктивните си планове, но които желаят да запазят фертилитета си.

Серозният рак на матката е най-честата форма на несвързан с естроген ЕК. Отличава се с еднакво изявен цитологичен атипизъм и по дефиниция е високо злокачествен. Основата на неопластичния ендометриум е широко атрофичен (75). Смята се, че серозният ендометриален интраепителен карцином представлява прекурсорна лезия на серозния карцином. Микроскопски се състои от аденопапиларни структури, облицовани с епител с изразен ядрен атипизъм, но без доказателства за миометрална стромална инвазия (76, 77).

## 4.2. Клинична картина

Основният симптом е маточно кървене, което се проявява в ранната фаза на заболяването (78). Най-честият симптом при рак на ендометриума е гениталното кръвотечение от метрорагичен тип - серозно или кръвенисто. Особено алармиращи са кръвотеченията в менопаузата. Кървенето е в резултат на некроза и разпад на туморната маса. Проявява се, като прекомерно кръвотечение от влагалището по време на месечния цикъл или извън него (хиперменорея, метрорагия и менорагия) и може да се появи като пременопаузално кръвотечение, както и кръвотечение в постменопаузата (12). Най-често кървенето започва като воднисто течение с примеси на кръв и постепенно се насища с повече кръв. В кървенето могат да бъдат открити и парченца туморна маса, но може и да бъде и като „мито месо", което е по-характерно за рака на шийката на матката. Колкото по-късно в менопаузата се появи метрорагията, толкова по-често тя е израз на ендометриален карцином. Именно поради това, жените, навлизащи в менопауза, не бива да приемат подобно извънменструално кървене като част от симптомите на менопаузата. При рецидивираща и терапевтично резистентна metropathia haemorragica klimakterica в диференциално-диагностичен план винаги трябва да се мисли и за рак на ендометриума (79).

Друг характерен симптом, който се проявява в напреднал стадий, е болката. Тя има пристъпен характер и се появява, когато маточната кухина се изпълни с туморни маси, които матката се стреми да изхвърли (80). По тази причина тези болки могат да бъдат спастични и да наподобяват маточни контракции (Симпсонови болки). Постоянните пелвични болки се появяват след туморна инфилтрация на аднексите, пикочния мехур и нервните сплетения в малкия таз (80).

Флуорът със зловонна миризма се появява значително по-късно и се дължи на некротичните промени в тумора. Към разпадните процеси в маточната кухина може да се добави и инфекция. В такива случаи през цервикалния канал на порции се експулсира гнойно течение с неприятна миризма. При смутен дренаж маточната кухина може да се изпълни с гной (80, 81).

При напреднал ендометриален рак клиниката може да се допълни с поява на усложнения, като затруднения или болка и смущения в микцията, болка при полов акт, анемия, кахексия, повишена температура, отпадналост, смущения в дефекацията, както и симптоми от органите, засегнати от метастази (напр. кашлица, хемоптое и пр. при белодробни метастази).

## 5. Диагноза на ЕК

Общоприложим скринингов тест не е наличен. Ракът най-често се диагностицира чрез изследване на материал от ендометриума при пациентки със симптоми, т.е. след като пациент в постменопауза съобщи за вагинално кървене, за разлика от рака на гърдата и простатата, където скрининговите тестове са достъпни. На пациенти, при които е направено ултразвуково изследване по друга индикация, удебелената ендометриална лигавица или друга вътрематочна аномалия, като полип може да предизвика биопсия на ендометриума при липса на вагинално кървене. Повечето експерти обаче са съгласни, че ултразвуковото изследване не се препоръчва като инструмент за скрининг при асимптоматични пациенти (82).

### 5.1. Диагностични методи

Анормалното маточно кървене е кардиналният симптом (90%) на ЕК, често се проявява в ранна фаза на заболяването (78). Болката и увеличаването на корема се появяват в по-напреднали стадии (27). В зависимост от индивидуалните рискови фактори, ЕК е причина за 1–14% от постменопаузалното кървене (83, 84, 85, 86).

### 5.1.1. Вземане на проба от ендометриума

Диагнозата на ЕК се основава на хистопатологичната оценка на пробен материал от ендометриума. Предоперативната проба може да се извърши чрез офис биопсия на ендометриума, хистероскопска биопсия или дилатация и кюретаж на матката. Успехът на офис биопсията на ендометриума е в около 90% от случайте. (87).

В ретроспективно проучване на 139 жени с постменопаузално кървене, минимална гранична стойност от 35 $mm^2$ изисква класифициране на проба от биопсия на ендометриума като окончателна за правилната диагноза (88). Основният проблем е едновременното присъствие както на атипична хиперплазия на ендометриума, така и на карцином и недостатъчно вземане на проба от последния. Следователно не само сумата, но и точността на вземането на проби е изключително важна. Висер и съавтори публикуват мета-анализ за точността на предоперативните проби от ендометриума и окончателната диагноза при ЕК; общият процент на доверителност е 0,67 (95% CI 0.60–0.75), при 5055 пациенти. Хистероскопските биопсии показват най-висока точност, последвани от офис биопсията на ендометриума и дилатацията и кюретажа (89).

Най-нисък процент е установен за умеренодиференцираните случаи на ЕК - 0,61 (95% CI 0,53-0,69). В 25% от тях е установено занижаване на хистологичния резултат, от които 26% са клинично значими, а преувеличаване е установено в 21%. Като цяло 8% от преувеличените хистологични резултати са клинично значимо (89).

Възможностите за образна диагностика при ЕК се използват за оценка на степента на заболяването, за да се оптимизира персонализираното оперативно лечение. Образните изображения се провеждат допълнително за планиране на адювантно лечение и идентифициране на постоперативния остатък при пациенти с висок риск, както и за наблюдение и установяване на рецидив и извършване на наблюдения след лечението на асимптоматични пациенти с висок риск (90).

### 5.1.2. Ултразвуково изследване

Трансвагиналната ултрасонография е подходящ метод на първа линия за изследване на пациентки с постменопаузално кървене, като се има предвид, че

дебелина на ендометриума от 4 mm или по-малко носи повече от 99% отрицателна предиктивна стойност за ЕК (91, 92, 93). Независимо от това, хистологична оценка на ендометриума трябва да бъде изследвана при жени с продължително или повтарящо се кървене или индивидуални рискови фактори за ЕК, независимо от дебелината на ендометриума (91, 94).

В рамките на предоперативния клиничен преглед на пациентка с ЕК се препоръчва трансвагинален ултразвук, идентифициращ размера на тумора, възможна МИ и ЦСИ. Тези параметри влияят върху вероятността от високорисково заболяване и напреднал стадий (95). ДТУ има умерена диагностична ефективност на МИ с обща чувствителност от 82% и специфичност от 81% според мета-анализ (96). Досега ТТУ показва по-ниски резултати, надеждност и точност при оценката на МИ и ЦСИ от двуизмерната (97, 98).

### 5.1.3. Ядрено-магнитен резонанс

ЯМР се използва за оценка на степента на заболяването и всяка друга анатомична характеристика, която може да повлияе върху обема на първичната операция. Мета-анализът на диагностичната точност на ЯМР за МИ и ЦСИ демонстрира сходна чувствителност от 81%, специфичност 89%, позитивна предиктивна стойност 78% и негативна предиктивна стойност 90% (99), сравнено с мета-анализи на ултразвуково изследване (96). Също така, ЯМР и ултразвуковите методи, анализиращи едни и същи пациенти, изразяват еднакви резултати за МИ и ЦСИ (100, 101, 102). Само малко по-висока точност на ЯМР в сравнение с ДТУ и ТТУ е открита в друго проучване (97). ЯМР може също да разграничи метастатичните лимфни възли въз основа на тяхната морфология и размер, но чувствителността е ниска, около 45% (99).

### 5.1.4. Компютърна томография

КТ притежава висока мултипленарна пространствена разделителна способност, която е от полза при визуализиране на цялото тяло за уголемени лимфни възли и големи мекотъканни маси. Установените прагови критерии от 10 mm за подозрителни метастатични възли причиняват ограничения, като се има предвид, че общата докладвана чувствителност при откриване на метастази в лимфните възли е едва 40%. От друга страна, в проучване на 32

пациенти с положителни лимфни възли, 54% от положителните лимфни възли са с размери по-малки от 10 mm, а 29% от отрицателните лимфни възли са с размери над 10 mm (90, 103). При пациенти с множество положителни възли, 85% от пациентите са имали поне един положителен възел, по-голям от 10 mm (90, 104).

### 5.1.5. Позитронно-емисионна томография

ПЕТ открива консумацията на глюкоза в клетките (105). Тази метаболитна активност е по-висока при злокачествените тумори, отколкото при нормалните клетки. Най-често използваният радиоактивен индикатор, който се улавя в туморните клетки след инжектиране, е 18F-флуородезоксиглюкоза. Сканирането изобразява едновременно туморните места (105). ПЕТ, КТ и ЯМР имат сходна точност при откриване на метастази в лимфни възли при ЕК (100, 106, 107). ПЕТ, като абсолютно най-скъпият и трудоемък образен метод, обикновено не се прилага в предоперативната подготовка. Той може да бъде от полза при определяне степента на рецидив - дали е локализиран или разпространен (90, 101).

Интраоперативното визуално изследване на хистеректомиран орган дава възможност за измерване на макроскопския размер на тумора и МИ. Общата визуална оценка за миометралната инвазия има точност до 85% (108, 109), което е сравнимо с трансвагиналната утрасонография, ЯМР, КТ и ПЕТ.

## 6. Стадиране при ЕК

ЕК има четири възможни пътя на разпространение, които могат да се представят самостоятелно или в комбинация: съседни, перитонеални (чрез ексфолиране), лимфни и хематогенни (110). Първото извънматочно разпространение обикновено се осъществява чрез лимфните съдове. Първичното локално разпространие засяга миометриума, а лимфната система е основният канал към по-нататъшния извънматочен път. Лимфната система на корпусното тяло е изградена от три основни лимфни ствола: маточно-яйчникова (инфундибулопелвична), параметрична и пресакрална. Те заедно се оттичат във вътрешни илиачни, външни илиачни, пресакрални и пара-аортални лимфни възли (111). Директните метастази в пара-аортните лимфни възли са рядкост, въпреки че има директен лимфен път от матката през

инфундибулопелвичния лигамент при анатомичните и сентинелните лимфни възли (111, 112).

Разпространението на тумора се демонстрира на етапи. Стадирането играе изключително важна роля при планирането на лечението и прогнозата на заболяването. От 1988 г. се прилага хирургично стадиране при ЕК.

През 2009 г. Международната федерация по акушерство и гинекология (FIGO) ревизира системата за стадиране на карциномите на вулвата, шийката на матката и ендометриума (113). Първичните промени, направени за рак на ендометриума, включват групирането на стадии IA и IB заедно като стадий IA със загуба на предишен IC и разделянето на стадий IIIC (метастази в тазовите и/или парааортните лимфни възли) в стадий IIIC1 (положителни тазови лимфни възли) и IIIC2 (положителни парааортни лимфни възли). По-конкретно старата система за стадиране определя IA като липса на инвазия в миометриума, IB като по-малко от 50% инвазия в миометриума и стадий IC като равен или по-голям от 50% МИ. Обновената система на FIGO от 2009г. дефинира стадий IA - рак, ограничен до матката с по-малко от 50% миометрална инвазия и стадий IB - равен или по-голям от 50% миометрална инвазия, като и двата стадия включват всякаква степен на тумора. Това беше променено, след като данните от годишния доклад на FIGO не показаха разлика в преживяемостта на пациентите в стадий IA и стадий IB (114). Другата значителна промяна включва пациенти с положителни тазови или парааортни лимфни възли. Съгласно старите насоки на FIGO пациентите с положителни тазови и/или парааортни лимфни възли бяха класифицирани като IIIC, а според новата система пациентите с положителни тазови лимфни възли се отделят от тези с положителни парааортни, в стадий IIIC1 и IIIC2 , съответно. Тази промяна е направена, защото много проучвания показват по-лоша преживяемост при пациенти с положителни парааортни лимфни възли в сравнение с положителни тазови лимфни възли (115, 116).

Петгодишната преживяемост е 80–90% при пациенти с локално заболяване, но по-малко от 60% при тези с метастази в лимфните възли (117). Публикуваната официална актуализация на стадирането през 2009 г. е показана в таблица 7.

Табл.7 Стадиране по FIGO и TNM; както и 5 годишна преживяемост

| FIGO | | TNM | Дефиниция | 5 - годишна преживяемост% |
|---|---|---|---|---|
| **I** | | | Туморът е ограничен в тялото на матката | |
| | IA | T1aN0M0 | Без или инвазия по-малко от половината от дебелината на миометриума, инвазия до 50 % от миометриума | 96 |
| | IB | T1bN0M0 | Миометрална инвазия е равна или повече от 50 % | 87 |
| **II** | | T2N0M0 | Туморът инфилтрира цервикалнта строма, но не се разпространява извън матката | 80 |
| **III** | | | Туморът е с локално и/или регионално разпространение | |
| | IIIA | T3aN0M0 | Туморът засяга серозата на маточнот тяло и/или аднексите | 48 |
| | IIIB | T3bN0M0 | Вагинално и/или параметрално засягане | 53 |
| | IIIC | | Метастази в тазови и/или парааортни лимфни възли | 60 |
| | IIIC1 | T1-3N1M0 | Положителни тазови лимфни възли | |
| | IIIC2 | T1-3N1M0 | Метастази в парааортните лимфни възли с или без положителни тазови лимфни възли | 53 |
| **IV** | | | Туморът засяга пикочния мехур и/или чревна лигавица, и/или има далечни метастази | |
| | IVA | T4AnyNM0 | Туморът засяга пикочния мехур и/или чревна лигавица | 57 |
| | IVB | AnyT | Далечни метастази, вкл.интраабдоминални и/или позитивни ингвинални лимфни възли | 16 |

Таблицата е модифицирана по FIGO, Американски раков комитет и СЗО (23, 118, 119, 120).

През 2017 г. Американският раков комитет публикува осмата си актуализация на системата за метастази на туморни възли (TNM) за справяне с отделните туморни клетки (ITCs) в лимфните възли при гинекологични ракови заболявания. Според ръководството за стадиране съществуването на индивидуални туморни клетки трябва да бъде маркирано pN0 (i+), но това не влияе върху състоянието на лимфните възли (121). Лимфните метастази са изброени по техния размер в три групи: отделни туморни клетки (ITCs) <0,2 mm, микрометастази 0,2-2 mm и макрометастази > 2 mm. ITCs и макрометастазите се определят заедно като метастази с нисък обем (LVM) (122, 123, 124). В резултат на ултрастадиране по време на картографиране на сентинелните лимфни възли, процентът на откриване на LVM се е увеличил от 0,8 на 8,0% в зависимост от степента на тумора и МИ (125), но разбирането за клиничното значение на LVM остава непълно досега (121, 126).

## 7. Стратификация на риска при ЕК

Основното лечение за ЕК е хистеректомия с двустранна салпингоофоректомия. За да се определи обемът на операцията, пациентите с ЕК се класифицират като ниско-, средно- или високорискови според прогнозните фактори за метастази в лимфните възли. Обосновката на лимфаденектомията се крие в прогнозирането и правилното стадиране на пациентите за адювантна терапия. Понастоящем се препоръчва пълна лимфаденектомия за случаите с високорискови характеристики (95). Селективната дисекция на лимфни възли, позволяваща при нискорисковите групи пациенти да се картографират контролни лимфни възли, или да не се прави лимфна дисекция, спасява пациентите с нисък риск от системни усложнения, като увреждане на нерви и съдове (127).

Според две проспективни рандомизирани проучвания, лимфаденектомията не подобрява преживяемостта на пациенти с нисък риск (128, 129). Друго проучване показва, че премахването на ≈10-11 лимфни възли, е свързано с ограничена полза за преживяемостта при пациенти с нисък риск на рак на ендометриума, но води до подобрена обща преживяемост при пациенти със среден или висок риск (130).

На таблица 8 е представена предоперативната стратегия спрямо категорията на риска при пациентите с ЕК.

Табл.8 Предоперативната стратегия спрямо категорията на риска при пациентите с ЕК. Адаптирано на база препоръки от ESMO-ESGO-ESTRO (95).

| Категория на риска | Критерии | Хирургично лечение |
|---|---|---|
| **Нисък** | МИ < 50%,<br>Ендометроиден тип G1-2 | Хистеректомия + двустранна салпингоофоректомия |
| **Среден** | МИ< 50%, Ендометроиден тип G3<br>МИ ≥ 50% G1-2 | Хистеректомия + двустранна салпингоофоректомия + лимфонодектомия (пелвична, парааортна) |
| **Висок** | МИ ≥ 50%,<br>Ендометроиден тип G3, Цервикална стромална инвазия<br>Неендометроиден тип | Хистеректомия + двустранна салпингоофоректомия + лимфонодектомия (пелвична, парааортна)<br>+ Оментектомия при серозен ЕК |

## 8. Прогностични фактори за разпространение на заболяването

8.1. Фактори от страна на матката

Патологичните характеристики на тумора са изследвани за първи път при прогнозирането на метастази в лимфните възли преди повече от 30 години.

Установено е, че ниската диференциация, дълбоката МИ и ЦСИ предвиждат лимфна дисеминация (136, 151). Само с един от горепосочените рискови фактори, честотата на тазовите лимфни метастази достига до 27%, а на парааортните - до 19%. Процентите нарастват с повишаването на броя на рисковите фактори (136).

Размерът на тумора е идентифициран като прогностичен фактор за лимфни метастази (152, 153). Размерът се измерва в окончателния хистопатологичен анализ, но заедно с МИ, той може да бъде оценен и интраоперативно чрез анализ на замразени срезове. Техниката на замразени срезове изисква подходяща патологична експертиза и следователно може да бъде променлива (154). Освен това, размерът на тумора може да бъде надеждно оценен интраоперативно чрез директно измерване на максималния диаметър на най-голямата идентифицирана лезия чрез груба визуализация (155).

Инвазията на лимфоваскуларното пространство се определя като туморни емболи в кръвоносните съдове и/или лимфните канали. Идентифициран е като независим предиктор за рецидиви и лоши резултати поради високата си връзка с лимфните метастази (156, 157), но също така и при липсата на метастази в лимфните възли (158, 159).

Установено е, че преживяемостта на пациентки с липса на метастази в лимфните възли и с множество маточни рискови фактори е по-малка или почти толкова ниска отколкото тази на пациентки с метастази, но без маточни рискови фактори (160, 161). По същия начин маточните рискови фактори имат отрицателно въздействие върху преживяемостта, дори при наличие на лимфни метастази (160, 161, 162, 163).

Перитонеалната цитология беше включена като процедура за стадиране в предишни протоколи, но вече не е задължителна (118). Въпреки това, няколко ретроспективни проучвания (164, 165) показват, че анормалната перитонеална цитология има прогностична стойност, особено при неендометриоиден тип ЕК. Освен това, скорошно ретроспективно проучване на 1668 пациенти в стадий I–II на ендометроиден ЕК показа, че анормалната перитонеална цитология е независимо свързана с намалена преживяемост и отдалечени рецидиви (166). Тъй като анормалната цитология все още може да се добави към ефекта на другите рискови фактори, FIGO, Американския раков комитет и съвместният консенсус на ESMO, ESTRO и ESGO препоръчват

продължаване на получаването на перитонеална цитология по време на операция (95, 167).

Прогнозата за ЕК е силно зависима от стадия, хистологичния резултат и възрастта на пациента (95). Ревизираната система за хирургична класификация на FIGO от 2010 г. се застъпва за пълно хирургично стадиране, въпреки че ново проучване заключава, че тази разширена хирургия не е допринесла за подобрени резултати при пациенти с нискорисков ЕК (168). Последните препоръки на ESMO-ESGO-ESTRO за степента на хирургично лечение са посочени в Таблица 8.

## 8.2. Демографски фактори

Затлъстяването е свързано с по-добра преживяемост при пациентките с ЕК (160), но това е противоречиво, защото в други проучвания данните сочат, че няма влияние върху преживяемостта (169, 170).

Проучване на Ko, E.M. и съавтори, установяват, че диабетът корелира с по-лоша преживяемост при ЕЕК, но не е свързан с резултатите при неендометроиден тип (171).

Установено е, че възраст над 65 години в ранен стадий на заболяването е независим прогностичен фактор за по-лоша преживяемост, отколкото при по-млади жени (172), въпреки че възрастта не е свързана с риск от лимфна дисеминация (160).

## 8.3. Биохимични фактори

Предоперативните хематологични параметри за анемия, тромбоцитоза и левкоцитоза предсказват напреднало заболяване и намалена преживяемост, специфична за заболяването (173). Регистър базиран на кохортно проучване за първична медицинска помощ показва, че тромбоцитоза с до три годишна давност е независимо свързана в случаите с напреднал ЕК и повишена смъртност (174). Взаимодействието между тромбоцитите и раковите клетки активира TGFβ-сигнализирането, като впоследствие се засилват раковите метастази (175, 176). Активираните тромбоцити пораждат освобождаването на туморни растежни фактори и хемокини като тромбоцитен растежен фактор и съдов ендотелен растежен фактор, които стимулират растежа на раковите

клетки и метастазите (177, 178). Тромбоцитите предпазват раковите клетки от имунния клирънс от естествените клетки убийци, което също ускорява метастазирането (178).

Раковият антиген CA-125 е повърхностен антиген на епителни клетки, експресиран в различни видове туморни клетки. При ЕК повишените предоперативни концентрации на CA-125 предсказват риска от извънматочно разпространение и лоша прогноза (179, 180). Рутинният контрол на CA-125 по време на проследяването след лечението не влияе върху изхода на пациента и не се препоръчва (181, 182).

## 8.4. Модел на риска

Оптимизира се оценката на риска с различни прогностични фактори комбинирани, за да се формират прогностични шаблони, които демонстрират вероятността от метастази в лимфните възли. Номограмите помагат при планирането на операция и адювантна терапия в зависимост от използваните параметри. Досега са разработени само няколко практически номограми, които улесняват решението за лимфонодектомия в рамките на първичната хирургия.

Сред най-универсално използваните модели е този, разработен от Mariani и съавтори през 2000 г. и друг - кръстен на клиника Mayo. Той включва критериите за нисък риск - ендометроиден ЕК стадий 1–2 (високо и умерено диференцирани), МИ ≤ 50% и диаметър ≤ 2 cm според анализа на замразени срезове (183). Делът идентифицирани като нискорискови пациенти е 27% (131). Само 1,8% от пациентите с нискорисков тумор по критериите на Mayo са идентифицирани с метастази в лимфните възли в ретроспективно многоцентрово проучване (184). Впоследствие Bogani и съавтори от клиника Mayo са разработили система за стратификация на риска от 5 категории, където неинвазивните ЕЕК, независимо от размера и диференциацията си също се считат за случай с нисък риск (185).

По-късно Cox Bauer и съавтори въвеждат друг метод, който включва дълбочината на МИ и размера на тумора като параметри за идентифициране на пациенти с нисък риск за метастази в лимфните възли. Констатациите се основават на окончателните хистопатологични резултати, но променливите бяха предложени като надеждни за интраоперативна оценка. Нискорискови

критерии са МИ ≤ 33% и диаметър ≤ 50 mm, независимо от диференциацията на тумора, отговаря на 43% от пациентите с 0% фалшиво отрицателен процент, което им позволява да се откажат от дисекция на лимфните възли (186).

## 9. Лечение на ЕК

### 9.1. Хирургично лечение

Целта на хирургичното лечение при ЕК е да бъде дефинитивно. Ако това не може да бъде изпълнено напълно, целта е след това пациента да има следоперативна адювантна терапия. Основната хирургия се състои от тотална хистеректомия с двустранна салпингоофоректомия и взимането на перитонеална цитология. Допълнителна оментектомия се извършва в случаите със серозен ЕК. Картографирането на сентинелни лимфни възли или цялостната лимфаденектомия се извършва въз основа на индивидуална оценка на риска (95, 111).

#### 9.1.1. Лимфна дисекция

Определението за адекватна лимфонодектомия не е стандартизирано. Понастоящем включва дисекция на тазови и парааортни лимфни възли. Систематичната тазова лимфонодектомия често означава отстраняване на лимфни възли от нивото на външните илиачни съдове и каудалната половина на обтураторната мастна подложка пред обтураторния нерв. Парааортна лимфна дисекция до бъбречните съдове е предложена след изследването на клиника Mayo върху 281 пациенти с рак на ендометриума, които са претърпели лимфонодектомия. От тях 22% от пациентите с високорискова характеристика са имали метастази в лимфните възли: 51% са имали положителни тазови и парааортни възли, 33% са имали положителни само тазови лимфни възли и 16% са имали изолирана парааортна лимфаденопатия; като 77% от пациентите са с положителни възли над долната мезентериална артерия (131). Проучване на Американското дружество по гинекологична онкология отбеляза, че само 11% от отговорилите клиницисти са продължили с парааортна лимфна дисекция към бъбречните съдове (132). Парааортните възли могат да бъдат положителни при липса на положителни тазови. Честотата на тези метастази е около 1–3%, с изключение на пациенти с инвазивен ЕК, при които този процент е по-висок и е около 10% (133, 134).

Информацията относно необходимостта от дисекция на лимфни възли във всички случаи е трудна, подкрепяща и двете гледни точки. Изглежда, че е разумно да се определи рискът от лимфни метастази, за да се разпределят пациентите в група с нисък риск и група с висок риск. Публикация съобщава за риска от метастази в лимфни възли при пациенти с нисък спрямо висок риск, а от друго проучване става ясно, че само 0,8% от пациентите в групата с нисък риск са имали лимфно засягане (135). Необходимостта от лимфонодектомия може да бъде избегната при тези пациенти с много нисък риск. Въз основа на данни от проучване на Gynecologic Oncology Group, двата най-важни фактора при определяне на засягането на лимфните възли са дълбочината на туморна инвазия и диференциацията на тумора (136). Следващи проучвания, изследващи пациенти в ранен стадий на заболяването, показват по-високи нива на рецидив при пациенти с положителни лимфни възли, както и намалена преживяемост (137, 138). Въпреки това, две големи проспективни проучвания, които изследват стойността на дисекцията на лимфните възли, не откриват разлика в оцеляването между групите, които са подложени или не са били подложени на лимфонодектомия. Описани са ограничения и за двете групи, по-специално включването на следоперативна терапия и липсата на пълна дисекция на тазови и парааортни лимфни възли (129, 139).

Терапевтичните ползи от лимфна дисекция са спорни. Анализирайки данни от девет проучвания, Ким и съавтори демонстрира, че системната лимфонодектомия, дефинирана като отстраняване на ≈10-11 лимфни възли е свързана с ограничена полза за преживяемостта при пациенти с нискорисков рак на ендометриума, но води до подобрена обща преживяемост при пациенти със среден или висок риск ЕК (130). Две проспективни рандомизирани проучвания, изучаващи ефекта на тазовата лимфна дисекция при пациенти с нисък риск показва подобрено стадиране, но не и подобрена преживяемост. (128, 129).

### 9.1.2. Картографиране на сентинелните лимфни възли

Картографирането на СЛВ представлява средата между извършването и пропускането на дисекция на възел. То включва инжектиране на цветно багрило или радиоизотопен индикатор на две до четири места на маточната шийката в началото на лапароскопска, робот-асистирана или отворена

хирургия. Понастоящем флуоресцентно багрило, наречено индоцианиново зелено, е предпочитаният метод (140, 141). Методът дава възможност първите лимфни възли (сентинелите) да се визуализират от двете страни и впоследствие да се отстранят, следвайки минимално инвазивен протокол (142). Барлин и съавтори публикуват проспективни данни през 2012 г. с алгоритъм за картографиране на СЛВ, подчертавайки важността на отстраняването на всеки подозрителен възел заедно със специфична за мястото лимфонодектомия при неуспешно картографиране (143).

При ЕЕК с повърхностна МИ, използването на този алгоритъм в сравнение със селективна нодална оценка въз основа на характеристиките на тумора показва по-висок процент на откриване на заболяването в стадий IIIC1 и подобен процент за стадий IIIC2, без очевидна разлика в онкологичните резултати (144). По същия начин, откриването на заболяването в стадий IIIC1 при пациенти с ЕЕК, независимо от степента на диференциация и дълбока МИ, показва сходство с оценката при картографиране на СЛВ и цялостна лимфонодектомия (145, 146), без да включва онкологичния резултат (146). Концепцията за картографиране на СЛВ при пациенти с нисък риск ЕК идентифицира 5–8% метастази в лимфните възли (147, 148, 149). Успешното картографиране на СЛВ избягва последствията от недостатъчното предоперативно стадиране (150).

## 9.2. Усложнения

Инфекцията на мястото на операцията в рамките на 30 дни след нея е най-честото усложнение при гинекологичните операции. Те се класифицират като инцизионни или органни/пространствени. Инцизионните се разделят допълнително на такива, включващи само кожа и подкожна тъкан (повърхностни инцизионни) и такива, включващи по-дълбоките меки тъкани, като мускули или фасция (187).

Общият процент на такива усложнения е 7,7% след абдоминална хистеректомия, извършена по повод на доброкачествени процеси в проспективно проучване (188). В проучване върху пациенти само с ЕК, публикувано от Bakkum-Gamez, J.N. и съавтори, рисковете от инфекциозни усложнения са 9,9%. Затлъстяването е най-значимият периоперативен предиктор за повърхностно инцизионно усложнение, докато хирургическата сложност и напредналата възраст са предиктори за органно/пространствени

инфекциозни усложнения (189). По-високият рисков профил на такъв тип усложнения при пациенти с ЕК се основава на злокачественото заболяване само по себе си, вероятно чрез имунологията на карциногенезата (190). Освен това пациентите с ЕК обикновено са в по-напреднала възраст и по-голямата част от тях имат затлъстяване и диабет, които са рискови фактори, свързани с този тип усложнения (171, 188, 191, 192). По-разширената хирургия води до още по-продължително оперативно време, и двете са предпоставка за инфекциозни усложнения. Тютюнопушенето и лошият хранителен статус също повишават риска и има няколко превантивни стратегии, използвани преди и след операцията, за да се сведе до минимум този риск (193, 194).

Прекомерно разширената хирургия с лимфонодектомия предразполага пациентите към увреждане на нервите и съдовете, лимфедем, които понижават качеството и увеличават разходите на живот (168, 195, 196).

Ендоскопският подход (лапароскопски или роботизиран) при хирургичното стадиране се превърна в стандарт, тъй като се доказа като безопасен и ефикасен, с намалени усложнения, свързани с операцията, в сравнение с отворената хирургия (197, 198, 199) и еднаква онкологична прогноза (200, 201, 202, 203). Противопоказание за лапароскопска хирургия остават уголемената матка, изискваща морселация и от анестезиологична гледна точка – случаите, непозволяващи поддържане на позиция Тренделенбург.

Вагиналната хистеректомия е най-безопасният, най-бързият и най-икономичният подход в сравнение с другите хирургични техники (204, 205) и е предпочитаният начин на операция при доброкачествена гинекологична патология (206). При пациенти с ЕК, вагиналната хистеректомия с или без традиционната лапароскопска дисекция на лимфни възли води до подобни хирургични и онкологични резултати и по-ниски разходи в сравнение с роботизираната (207). Вагиналният подход може да се използва при пациенти с тежки съпътстващи заболявания или ЕК с нисък риск (111, 207).

Роботизираната хирургия е свързана с повече обучение и ергономия за хирурзите в сравнение с традиционната лапароскопия (208). При жени със затлъстяване, робот-асистираната хирургия показва по-нисък процент на преминаване към лапаротомия, по-висок процент на извършена тазова лимфна дисекция и по-кратък болничен престой в сравнение с традиционната лапароскопия. Онкологичните резултати са равни при сравняване с

лапароскопската хирургия при жени със затлъстяване (209). Двата ендоскопски начина показват сходна перионеративна заболеваемост и онкологични резултати, но роботизираният подход се свързва и със значително по-високи болнични разходи (210, 211, 212, 213, 214).

В проучване за здравето и качеството на живот, шест месеца след операция, при пациенти с ЕК са установени подобни резултати, независимо от оперативния достъп - лапароскопски подход или лапаротомия (215). Резултатите в друго изследване са в полза на лапароскопията (216). Ново рандомизирано проучване не съобщава за разлика в качеството на живот по отношение на хирургичния метод на дванадесетия месец (217).

### 9.3. Адювантна терпия

Предизвикателство пред лечението е да се пропусне адювантната терапия и свързаната с нея токсичност при пациентите с нисък риск от рецидив, а същевременно да се засили терапията и да се увеличи броят на излекуваните пациенти с висок риск.

Настоящият персонализиран подход, използващ следоперативна оценка на риска, е разработен от ESMO-ESGO-ESTRO, като неговата цел е да се избегне ненужното прекомерно и недостатъчно лечение и да се осигури добро качество на живот (95). Химиотерапията и лъчетерапията имат странични ефекти като повръщане, стомашно-чревни и пикочно-полови проблеми, лимфедем и косопад (218, 219, 220).

Две големи рандомизирани проучвания (ASTEC и PORTEC-1) показват, че адювантната лъчетерапия на таза е от полза само за пациенти с висок риск. Наблюдава се значително намаляване на честотата на вагинални и тазови рецидиви след външна лъчетерапия, но без допълнителна полза за преживяемостта, като това повишава риска от обща заболеваемост (221, 222, 223). Проучването PORTEC-2 показва, че вагиналната брахитерапия има подобни нива на контрол в сравнение с външната лъчетерапия, но със значително по-малко неблагоприятни ефекти и значително по-добро качество на живот (219, 224). В датско кохортно проучване изключването на лъчетерапия е допринесло за повишени нива на рецидиви, без да повлиява на преживяемостта при пациенти с висок и среден риск; 22% от рецидивите са настъпили при пациенти с междинен риск, от които 15% са били

локорегионални (225). Адювантната лъчетерапия не подобрява преживяемостта при пациенти с нисък риск. Въпреки приложението й се срещат вагинални, тазови и далечни рецидиви в групите с нисък и среден риск.

Самостоятелната адювантна лъчетерапия или химиотерапия са показали подобни ефекти върху общата преживяемост или преживяемостта без рецидив при пациенти с ЕК (226, 227). В сборен анализ на две рандомизирани проучвания, изучаващи терапевтичната стойност на комбинирането на адювантна химиотерапия на основата на платина с лъчетерапия на целия таз при пациенти с рискови фактори (ниска диференциация на тумора или дълбока инвазия или неблагоприятна хистология), е установено 9% подобрение на преживяемостта без прогресия (69% срещу 78% за 5 години). Добавянето на химиотерапия към лъчетерапията на целия таз има тенденция за 7% подобрение на пет годишна обща преживяемост (228).

ЕК е доста химиочувствителен. Лекарствата на основата на платина, таксаните и антрациклините показват най-добър отговор. Паклитаксел и карбоплатин е стандартна начална комбинирана терапия за напреднал карцином (229, 230).

Оценката на молекулярния риск има потенциала да ръководи адювантната терапия в интеграция с клинико-патологичната оценка на риска. Проучване PORTEC-4 изследва приложението на комбинирани клинико-патологични, имунохистохимични и молекулярни маркери за определяне на употребата на адювантна вагинална брахитерапия или наблюдение, запазвайки лъчетерапията на целия таз само за пациенти с високорискови фактори.

### 9.4. Лечение при неоперабилни пациенти

Медицински неоперабилните пациенти, като кардиопулмонално критично болни или тези с прекомерно затлъстяване, могат да бъдат лекувани с брахитерапия или при наличие на високорискови фактори - с комбинирана брахи- и лъчетерапия (111, 231, 232). Високи дози прогестини, медроксипрогестерон ацетат 250 mg или мегестрол ацетат 160 mg също могат да се използват самостоятелно или в комбинация с вътрематочни устройства, освобождаващи левоноргестрел (111).

### 9.5. Лечение за запазване на фертилността

Лечението за запазване на фертилността може да се препоръча само при локално неинвазивен високо диференциран ЕЕК (233). Обещаващи резултати са докладвани от малки проучвания при G2 - умерено диференциран ЕЕК, лекувани консервативно (234), но по-голям ретроспективен анализ показва повишен риск при умерено и ниско диференцирани типове ЕЕК (235). В тези случаи се прави информативно обсъждане с пациентката за това лечение и е необходим консенсус с внимателно проследяване и с готовност за извършване на хирургично лечение на по-късен етап.

Диагнозата се поставя чрез хистероскопия, дилатация и кюретаж и ЯМР. Медицинското лечение се основава на перорални прогестини като мегестрол ацетат (160-320 mg/ден) или медроксипрогестерон ацетат (400-600 mg/ден). Вътрематочното устройство излъчващо левоноргестрел може да се добави към перорално лечение или в комбинация с аналози на гонадотропин релийзинг хормона (236). Оценката на отговора трябва да се извърши чрез хистероскопия плюс кюретаж и ЯМР на шестия месец. Процентът на повлияване от лечението след шест месеца е около 75%, а по-късно 30–40% от тях рецидивират (237, 238).

Поведението е да се планира бременност за напълно повлиялите се пациенти възможно най-скоро и планиране на хирургично лечение след раждането.

### 9.6. Лечение при рецидив на заболяването

Приблизително при 13% от всички ЕК се диагностицира рецидив. От тях 80% се появяват в рамките на три години и над 50% са симптоматични (239). С изключение на локализираните вагинални метастази, рецидивът на тумора е свързан със средна очаквана преживяемост от само 7-12 месеца (239, 240, 241). Типични места на рецидивите са тазовите и парааортните лимфни възли, вагината, перитонеума и белите дробове. Вагиналният рецидив е свързан с ЦСИ, докато екстравагиналният тазов рецидив е свързан с дълбока миометрална и параметрална инвазия и метастази в тазови лимфни възли (242). Наблюдават се и на по-нетипични места като интраабдоминалните органи, костите, мозъка, коремната стена и мускулите. Най-често участващият интраабдоминален орган е черният дроб (7%) (242, 243).

Местоположението на рецидива, независимо дали е изолиран или мулти-локализиран и първичното лечение са факторите, които решават коя терапевтична стратегия да се използва. При вагинален или централен тазов рецидив е подходяща комбинация от лъчетерапия на целия таз и брахитерапия, ако не е приложено облъчване на първа линия. Голям рецидив се оценява за хирургично отстраняване, последвано от лъчетерапия. Хирургичното лечение е опция, ако е възможна циторедукция без макроскопско остатъчно заболяване (111). Екзентерацията при добре подбрани пациенти с централен рецидив и без далечни метастази може да бъде вариант. Палиативната хирургия се извършва при избрани пациенти за облекчаване на симптоматиката.

Базираната на платина химиотерапия се препоръчва при рецидив, като не е подходяща в комбинация с операция или лъчетерапия (111, 244). Доксорубицин, липозомен доксорубицин и топотекан могат да се използват в други терапевтични стратегии.

Хормоналната терапия може да бъде показана при пациенти с напреднал или рецидивиращ ЕЕК. Процентите на успех от лечението с медроксипрогестерон ацетат са 37%, 23% и 9% за тумори съответно с диференциация - G1, G2 и G3 (245). Препоръчват се прогестини, медроксипрогестерон ацетат 200 mg или мегестрол ацетат 160 mg (95, 245). Биопсията на рецидива е препоръчителна, тъй като туморите могат да променят своите хормонални рецепторни експресии (246).

Еднократната терапия с тамоксифен, ароматазни инхибитори и фулвестрант показват нисък процент на отговор около 10% във II фаза на клинични изпитвания. Въпреки това, летрозол 2,5 mg x1 или тамоксифен 40 mg x1 може да се опита при напреднал ЕК (95, 247).

# III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

**ЦЕЛ:** Целта на дисертационния труд е да се изследват и анализират епидемиологичните и етиологични фактори, диагностичните методи, както и данните от клиничните прояви, хистологичните резултати и вида на проведените оперативни интервенции при пациентките с ендометриален карцином.

**ЗАДАЧИ:**

1. Да се определят клинико-епидемиологичните данни за включените пациенти.

2. Да се анализират хистологичните характеристики на тумора и да се съпоставят предварителните хистологични резултати с тези от проведеното оперативно лечение по отношение на вида и диференциацията му.

3. Да се анализира хирургичният подход при включените пациенти.

4. Да се определи връзката между менопаузалния статус и хистологичните резултати.

5. Да се анализира връзката на клиничните симптоми с окончателните хистологични резултати.

6. Да се направи оценка на чувствителността и специфичността на предоперативното ултразвуково изследване по отношение на миометралната и цервикална стромална инвазия.

7. Да се изследва прогностичната възможност на ултразвуковата диагностика по отношение на диференциацията на тумора.

# IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

## IV.1. Клиничен материал и критерии за разпределението на пациентите

Проучването е с проспективен характер. Използван е клиничен материал от СБАЛАГ „Майчин дом“, гр. София в периода декември 2018 г. – септември 2021 г. Включени са общо 180 пациенти, при които е диагностициран ендометриален карцином от дилатация и кюретаж или оперативна хистероскопия, както и тези от тях, при които диагнозата се потвърждава в окончателния препарат.

Хистологичните изследвания са извършени в лабораторията по клинична патология на болницата от нейните патолози.

От всички включени 180 пациенти:

- при 178 от тях имаме хистологичен резултат относно вида на ендометриалния карцином получен чрез описаните диагностични методи;

- при 174 от тях е направена оценка на диференциацията на тумора в материала от диагностичния метод;

- при 162 от тях е направена оценка на диференциацията на тумора от окончателния препарат.

**Критерии за включване:**

- пациентки с хистологично доказан ендометриален карцином от дилатация и кюретаж или оперативна хистероскопия в СБАЛАГ „Майчин дом“, гр. София

- пациентки с доказан хистологично ендометриален карцином от окончателния оперативен препарат

**Критерии за изключване:**

- пациентки, които не са диагностицирани и/или оперирани в СБАЛАГ „Майчин дом“, гр. София

- вторични тумори на ендометриума от яйчниците и шийката на матката

- рецидивиращ ендометриален карцином

Всички пациенти, при които е диагностициран ендометриален карцином от дилатация и кюретаж или оперативна хистероскопия чрез хистопатологично изследване, бяха включени в проучването, както и тези от тях при които се потвърждава диагнозата в трайния следоперативен препарат.

Техният клиничен профил беше анализиран за различни демографски подробности, наличие на съпътстващи заболявания, клинични симптоми, менструална история, паритет и фамилна анамнеза. Клиничните резултатите от прегледите и резултатите от различни изследвания са представени в глава „Собствени резултати и обсъждане“. Подробности за извършените хирургични процедури са записани. Анализирани са предоперативните и следоперативни хистологични резултати. Използвани са критериите за стадиране на Международната федерация по акушерство и гинекология 2009, базирани на хирургични находки при хистеректомия.

## IV.2. Методи

Използвани са следните групи методи:

- Епидемиологични методи

- Клинико-лабораторни методи

- Апаратни методи

- Статистически методи

### IV.2.1 Епидемиологични методи

- Гинекологична анамнеза

- Анализ на история на заболяването

### IV.2.2 Клинико-лабораторни методи

- Гинекологичен статус

- Клинични симптоми

- Определяне на ИТМ, като за затлъстяване се приемат стойности с показател над 30 кг/м$^2$

- Пато-хистология

След оперативното лечение патолог със значителен опит в гинекологичната онкология изследва патологичните проби. Оценените хистопатологични променливи са хистологичен тип, степен на диференциация, дълбочина на миометрална инвазия и наличие на цервикална стромална инвазия. Ендометриоидният и муцинозният рак бяха класифицирани в три степени:

- Степен 1 - високо диференциран (G1);

- Степен 2 - умерено диференциран (G2);

- Степен 3 – ниско диференциран (G3).

В зависимост от хистологичния тип и степен на тумора и предоперативната оценка на инвазията в миометриума и цервикалната строма, хирургичното лечение беше адаптирано, вариращо от тотална хистеректомия с двустранна салпингоофоректомия до хистеректомия със селективна лимфонодектомия и хистеректомия с дисекция на тазови лимфни възли. Пациентите са оперирани чрез отворена хирургия, лапароскопски или робот-асистирани методи.

### IV.2.3. Апаратни методи – ултразвуково изследване

Предоперативно ултразвуково изследване

Ултразвуковите изследвания бяха извършени с апарат HS40 с ендокавитарна сонда EVN4-9 (Samsung, Корея).

Пациентите са изследвани в дорзална литотомична позиция с празен пикочен мехур чрез трансвагинален 2D ултразвук преди хирургичното лечение. Матката е изобразена в лонгитудинален и трансверзален срез като са измерени предно-заден размер, дебелина на ендометриум, най-малка свободна от инфилтрация дебелина на миометриума преди хирургичното лечение. Освен измерванията е взета предвид и субективната оценка на изследователя.

**Инвазията на миометриума** е оценена чрез:

1. съотношението между дебелината на ендометриалната сянка и предно-задния размер на матката в сагитален план. Когато то е над 50% се приема, че и инфилтрацията е над ½ от миометриума.

2. най-малката свободна от инфилтрация /според ехографската преценка/ дебелина на миометриума. Когато тя е над 9 мм се приема, че инфилтрацията е под ½ от миометриума

**Цервикалната стромална инвазия** на тумора се оценява чрез идентифициране на най-ниската откриваема точка на тумора и нейната връзка с вътрешната цервикална ос. Ако най-ниската точка на тумора е над вътрешния цервикален отвор, не се предполага цервикална инвазия. Всички пациенти са оперирани до 3 дни след ултразвуковото изследване.

### IV.2.4. Статистически методи

Данните бяха въведени в стандартна платформа и анализирани - SPS версия 20.0.

Дескриптивна статистика - средна аритметична, медиана (Mean, Median); стандартно отклонение (SD); честотни таблици - абсолютни честоти (n) и относителни честоти (%).

Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) - при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.

Тест на Мак Немар-Боукер (McNemar-Bowker Test) - за изследване на връзката между две зависими групи при категорийни променливи.

Оценка на чувствителността и специфичността на предоперативното ултразвуково изследване относно миометралната и цервикална стромална инвазия, спрямо окончателния хистологичен резултат за описаните инвзии.

Приетото критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Статистическа значимост се приема, когато p стойността е по-малка от $\alpha$ ($p<0.05$). За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0.

# V. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

## V.1. Общи клинико-епидемиологични резултати при пациентите с ЕК

V.1.1. Изчисляване на средна възраст на пациентите към момента на поставяне на диагнозата ЕК

Нашите резултати установиха средна възраст на пациентите към момента на поставяне на диагнозата ЕК от 65 години с възрастов диапазон от 36 до 86 годишни пациенти. Тези данни са представени в таблица 9.

На фигура 2 е представено възрастово и процентно разпределение на пациентките към момента на поставяне на диагнозата ЕК.

Прави впечатление, че най-многобройна е групата във възрастов диапазон от 60 до 70 годишна възраст, следвана от 70 до 80 годишни пациентки. Общият процент на пациентите на възраст от 50 до 80 години е 86,1%. Пациентките под 50 годишна възраст са 6,1 %.

Табл.9 Средна възраст на поставяне на диагнозата ЕК и средна възраст на настъпване на менопауза при постменопаузалните пациентки

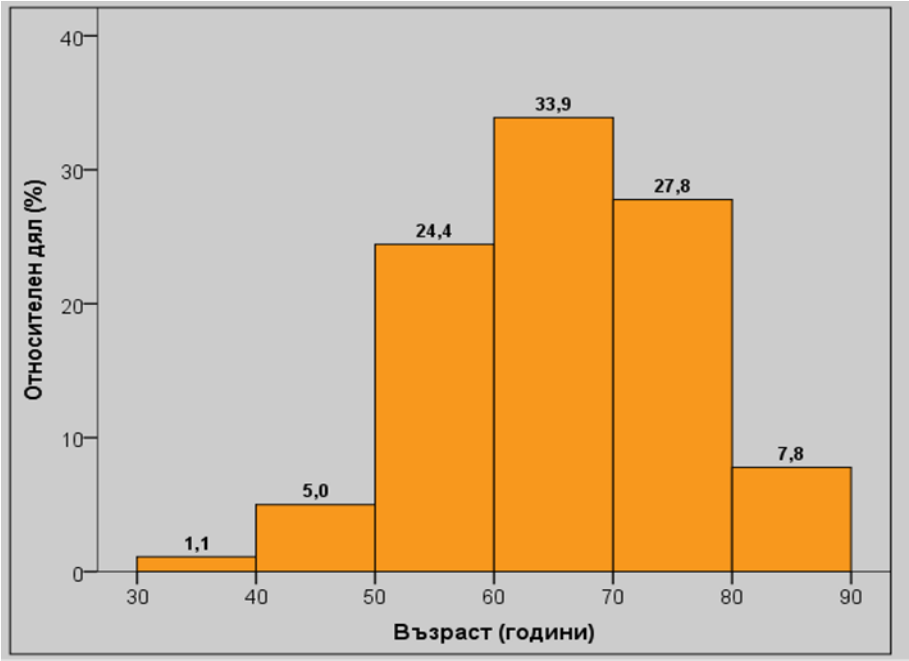
| | N | Mean | SD | Min | Max |
|---|---|---|---|---|---|
| **Години** | **180** | **65,11** | **10,32** | **36,00** | **86,00** |
| **Менопауза** | **158** | **51,06** | **3,04** | **41,00** | **61,00** |

Въпреки, че ракът на ендометриума може да засегне жени от всички възрасти, той най-често се диагностицира на възраст между 55 и 64 години, със средна възраст от 63 години (10). Тези резултати на Националния раков институт в САЩ са близки до нашите.

Във Финландия за 2016 година средната възраст на диагностициране е 69 години, а само 5% от случаите се диагностицират при пациентки на възраст под 50 години (15). Отново тези резултати показват сходство с нашите.

Според D. Purdie по-голямата част от жените, диагностицирани с рак на ендометриума са в пери- или постменопауза на възраст между 50 и 65 години (248). В изследване на N. Howlader и сътрудници, обхващащо 33 годишен

период е изчислена средна възраст на пациентите с ЕК от 61 години (13). Тези резултати отново показват сходство с нашето изследване.



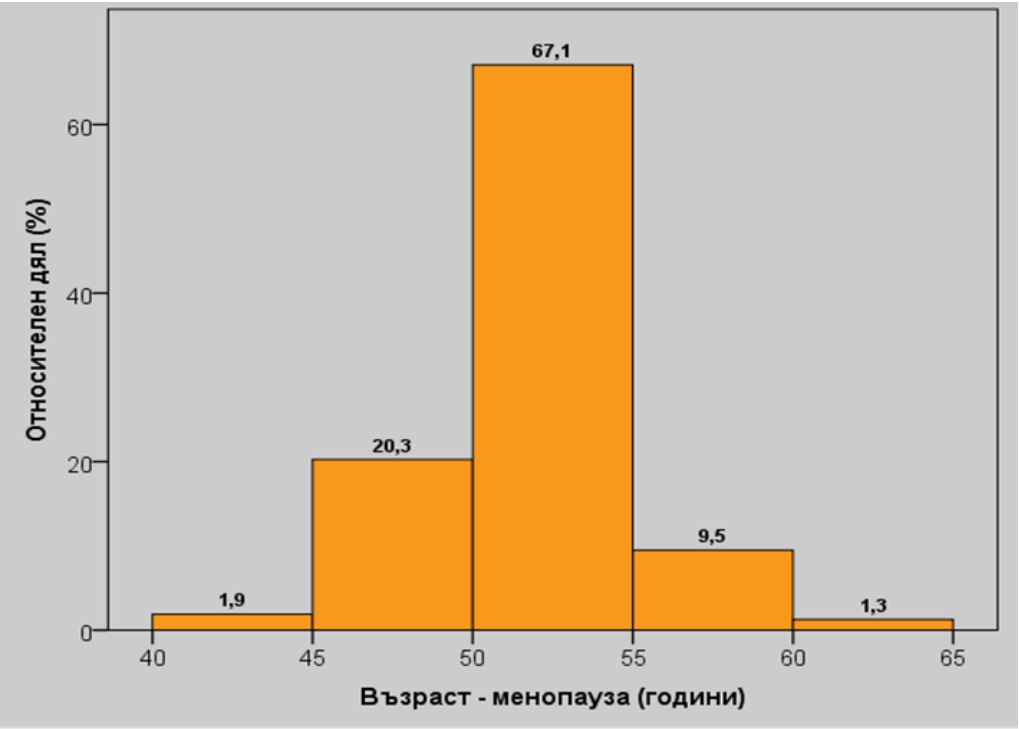

Фиг.2 Възрастово и процентно разпределение на пациентките към момента на поставяне на диагнозата ЕК

V.1.2. Изчисляване на средна възраст на настъпване на менопауза при пациентките в постменопаузална възраст с ЕК

Изчисли се средна възраст на настъпване на менопауза от 51 години при включените пациентки в постменопаузална възраст. На таблица 9 са представени тези резултати, които съвпадат със средната възраст за настъпване на менопауза при българската жена. Средната възраст, на която жените навлизат в менопауза за България е 50-51 години (249).

Още в по-стари проучвания е описана късната менопауза като рисков фактор от множество изследователи (250, 251). MacMahon в свое проучване установява, че жените под 52-годишна възраст, които са в менопауза, имат два пъти по-голям риск от развитие на ЕК в сравнение с жените, които са в менопауза под 49-годишна възраст (252). Тези открития са потвърдени и от други автори (253).

На фигура 3 е представено възрастово и процентно разпределение на пациентките според възрастта на настъпване на менопаузата. Най-голяма е групата във възрастов диапазон между 50 и 55 години, следвана от 45 и 50 години. За пациентки с късна менопауза говорим едва при 10,8 %.




Фиг.3 Възрастово и процентно разпределение на пациентките според възрастта на настъпване на менопауза

V.1.3. Менопаузален статус на пациентките с ЕК

На таблица 10 са представени включените пациенти спрямо техния менопаузален статус.

Табл.10 Менопаузален статус на пациентките с ЕК

| **Менопаузален статус** | **N** | **%** |
|---|---|---|
| Пременопауза | 22 | 12,2 |
| Постменопауза | 158 | 87,8 |
| Общо | 180 | 100,0 |

Пациентките, които са в постменопауза, са 87,8 % (158 случая), а останалите 12,2 % от тях са в пременопаузална възраст (22 случая). Процентното разпределение е представено на фигура 4.

Показателите потвърждават световните данни, относно превалирането на пациенти с ендометриален карцином в постменопаузална възраст. В Съединените щати ракът на ендометриума е значително по-често срещан при жени след 50-годишна възраст (10).




Фиг.4 Процентно разпределение на пациентките с ЕК спрямо техния менопаузален статус

V.1.4. Репродуктивен статус (паритет) на пациентките с ЕК

На таблица 11 е представено разпределението на пациентките с ЕК спрямо техния репродуктивен статус – паритет.

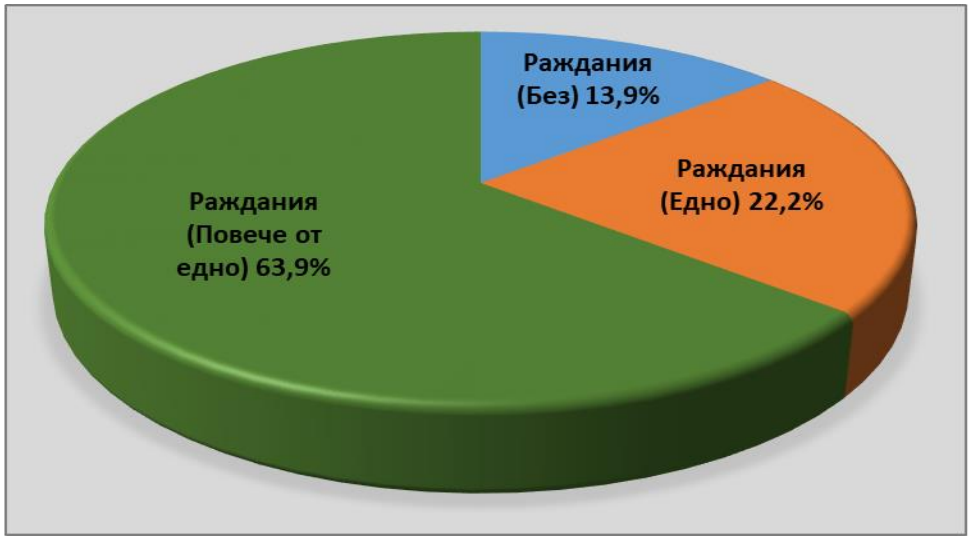
Табл.11 Разпределение на пациентките с ЕК спрямо техния репродуктивен статус – паритет

| **Паритет – брой раждания** | **N** | **%** |
|---|---|---|
| Без раждания | 25 | 13,9 |
| Едно раждане | 40 | 22,2 |
| Повече от едно раждане | 115 | 63,9 |
| Общо | 180 | 100,0 |

Паритетът на пациентите с ендометриален карцином е широко изследван в множество проучвания. Счита се, че промяната на репродуктивните модели към по-малко раждания и нулипаритет допринася за нарастването на случаите, особено в страните с ниска фертилност (16).

Нашето проучване установява, че само 13,9% от жените нямат раждания, а най-много от случаите ни – имат повече от едно раждане. Над 85% от включените пациентки имат едно и повече от едно раждания.

На фигура 5 е представено процентното разпределение на пациентките спрямо броя на ражданията.




Фиг.5 Процентно разпределение на пациентките с ЕК спрямо броя на ражданията

Положителна връзка между нулипаритета и рака на ендометриума е призната за първи път през 50-те години на миналия век (248). Проучванията от тогава са установили, че нераждалите жени имат два до три пъти по-голям риск от развитие на рак на ендометриума в сравнение с раждащите (254). Освен това рискът от рак на ендометриума при жените намалява с всяко раждане (56, 254). Обратно на тези данни, нашите показват превалиране на пациентките с ЕК, които са с едно или повече от едно раждания - 86,1%.

Повечето проучвания не са открили връзка между възрастта при първо раждане и рака на ендометриума. Въпреки това има доказателства, че по-високата възраст при последното раждане намалява риска, като едно проучване отбелязва относителен риск от 0,3 за жени, които са родили последното си дете след 40-годишна възраст (56).

Въпреки че нулипаритетът може да бъде проява на безплодие, има доказателства, че те са независими рискови фактори за развитие на рак на ендометриума (255). Установено е, че жените с инфертилитет са изложени на 3,5 пъти по-голям риск от фертилните жени за развитие на заболяването (254). Малко са проучванията, които изследват как лечението на безплодие променят риска от рак на ендометриума при жените.

### V.1.5. Клинични симптоми при пациентките с ЕК към момента на поставянето на диагнозата

На таблица 12 е представено разпределението на включените пациентки с ЕК спрямо техните клинични оплаквания към момента на поставяне на диагнозата.

Табл.12 Разпределение на пациентките с ЕК спрямо техните клинични симптоми

| **Клинични симптоми** | **N** | **%** |
|---|---|---|
| Без клинична изява | 10 | 5,6 |
| Неправилно кървене | 159 | 88,3 |
| Болки | 11 | 6,1 |
| Общо | 180 | 100,0 |

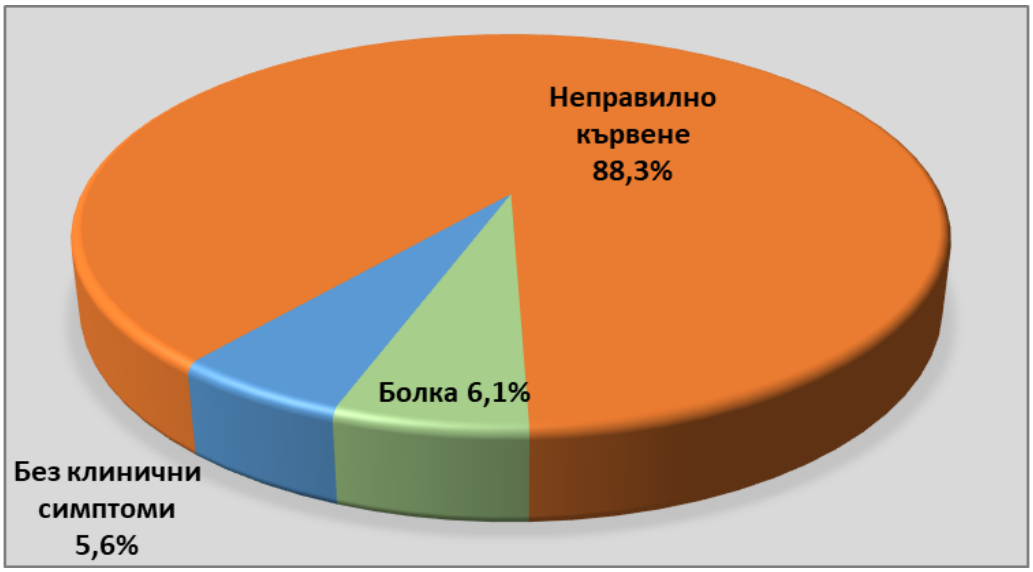
Ракът на ендометриума класически се представя с постменопаузално кървене (3), като това твърдение се потвърждава и от нашите резултати. В перименопаузална възраст се проявява с неправилно/извънместруално маточно кървене. Ние установяваме, че 88,3 % от всички пациентките са с неправилно кървене.

Клиничните симптоми - болка, вагинално течение и пиометра са по-редки и обикновено са вторични при напреднал рак (256). Нашето проучване потвърждава твърдението, че болката е по-рядък симптом – 6,1% от случите.

Както много други злокачествени заболявания и карциномът на ендометриума може да започне скрито и без ранни изяви, което е най-сериозният диагностичен проблем (3). Ние установяваме едва 10 случая, при които пациентите нямат клинична изява.

Много проучвания изследват клиничните симптоми при пациентите с карцином на ендометриума. Голяма част от тях включват неправилното маточно кървене (постменопаузално и перименопаузално) в своите резултати и установяват около 90% от пациентите с такава клинична изява (257). Нашите резултати са идентични с тях, в това число и относно болковия симптом.

На фигура 6 е представено процентно разпределение на пациентките с ЕК спрямо техните клинични симптоми.




Фиг.6 Процентно разпределение на пациентките с ЕК спрямо техните клинични симптоми

V.1.6. Придружаващи заболявания при пациентките с ЕК

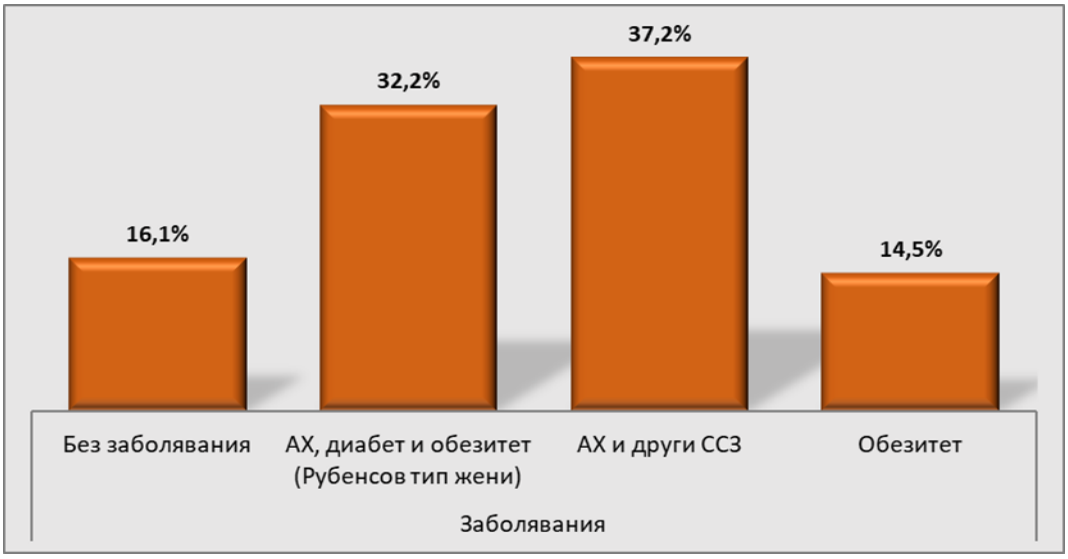
На таблица 13 е представено разпределението на пациентките с ЕК спрямо съпътстващите им заболявания.

Табл.13 Съпътстващи заболявания при пациентките с ЕК

| **Съпътстващи Заболявания** | **N** | **%** |
|---|---|---|
| Без съпътстващи заболявания | 29 | 16,1 |
| АХ, диабет и обезитет (Рубенсов тип жени ) | 58 | 32,2 |
| АХ и други ССЗ | 67 | 37,2 |
| Обезитет | 26 | 14,4 |
| Общо | 180 | 100,0 |

Най-честите придружаващи заболявания при пациентките с ЕК в проучването са тези с АХ и други ССЗ, следвани от триадата ендокринно-метаболитни нарушения – АХ, диабет и обезитет. Само 26 от включените пациентки са само с обезитет, а при 29 има липса на съпътстващи заболявания.

На фигура 7 са представени процентно разпределени съпътстващите забоялвания на изследваните пациенти.




Фиг.7 Процентно разпределение на съпътстващите заболявания при пациентките с ЕК

Захарният диабет тип II отдавна се счита за независим рисков фактор за ЕК с приблизителен релативен риск от 2,0. Тъй като затлъстяването е често срещано при него, то може да представлява съпътстващ рисков фактор, което повдига въпроса за независимата роля на диабета (258).

Поради високата корелация между обезитета и инсулиновата резистентност, много проучвания показват важната роля на диабета като независим рисков фактор. Един изчерпателен мета-анализ на 29 проучвания последователно открива почти двойно увеличение на риска от ЕК при жени с диабет (259).

И нашите резултати показват, че обезитетът самостоятелно и в комбинация с диабет е представено при почти от половината ни пациенти – 46,7 %.

Хипертонията е свързана с повишен риск от ЕК. Въпреки че точният патологичен механизъм не е определен, се предполага, че хроничната хипертония инхибира апоптозата и насърчава клетъчното стареене (260).

В дисертационния труд на Lakshmi въпреки, че са включени по-малко пациенти в сравнение с нашето проучване броят на пациентите без придружаващи заболявания е близък до нашия; докато пациентите с АХ са по-малко на брой (261).

### V.1.7. Корелация между придружаващите заболявания на пациентките с ЕК и техните клинични симптоми

На таблица 14 е представено статистическото изследване на връзката между придружаващите заболявания на пациентките с ЕК и техните клинични симптоми.

Табл.14 Връзка между придружаващите заболявания на пациентите с ЕК и техните клинични симптоми

| Клинични симптоми | | Съпътстващи Заболявания | | | | Общо | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Без съпътстващи заболявания | АХ, диабет и обезитет (Рубенсов тип жени) | АХ и други ССЗ | Обезитет | | |
| Без клинична изява | N | 2 | 2 | 1 | 5 | 10 | <0,001 |
| | % | 6,9% | 3,4% | 1,5% | 19,2% | 5,6% | |
| Неправилно кървене | N | 22 | 56 | 63 | 18 | 159 | |
| | % | 75,9% | 96,6% | 94,0% | 69,2% | 88,3% | |
| Болки | N | 5 | 0 | 3 | 3 | 11 | |
| | % | 17,2% | 0,0% | 4,5% | 11,5% | 6,1% | |
| Общо | N | 29 | 58 | 67 | 26 | 180 | |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

Разгледа се връзката между придружаващите заболявания на пациентките с ЕК и техните клинични симптоми и се установи:

- най-висока е честота на симптома неправилно маточно кървене при пациентите с триадата – обезитет, АХ и диабет, както и при тези с АХ и др. ССЗ ($p<0,001$);

- най-висока честота на липса на клинични симптоми при пациентите само с обезитет ($p<0,001$);

- при пациентите без придружаващи заболявания е висока честотата на клиничния симптом болка ($p<0,001$).

V.1.8. Корелация между менопаузалния статус и клиничните симптоми при пациентките с ЕК

На таблица 15 и фигура 8 са представени резултатите относно връзката между менопаузалния статус и клиничните симптоми при пациентките с ЕК.

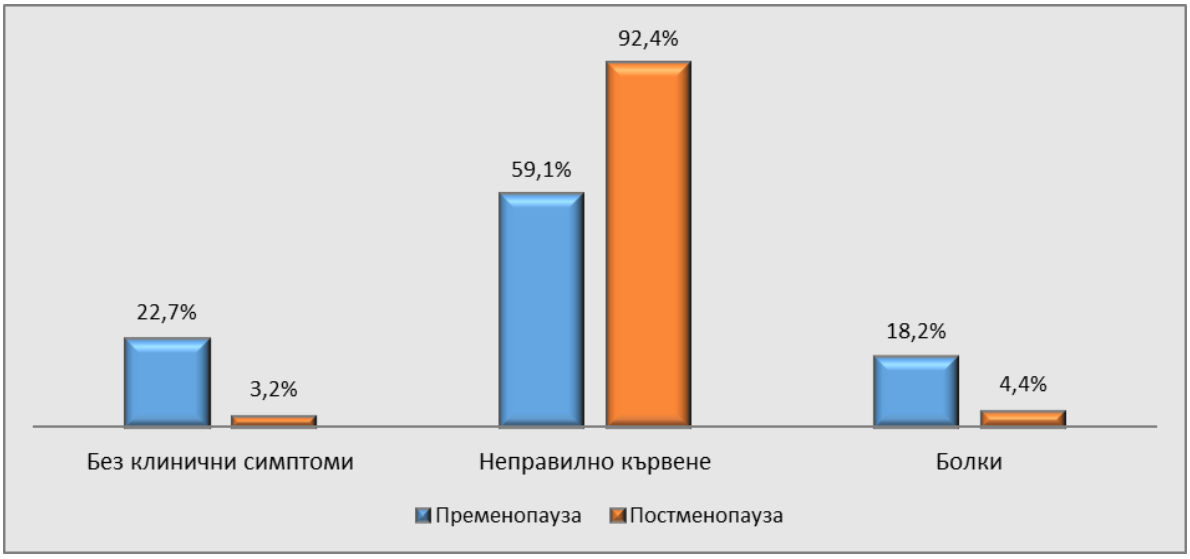
Табл.15 Връзка между менопаузалния статус и клиничните симптоми при пациентите с ендометриален карцином

| **Клинични симптоми** | | **Менопаузален статус** | | **Общо** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **Пременопауза** | **Постменопауза** | | |
| **Без клинични симптоми** | N | 5 | 5 | 10 | <0,001 |
| | % | 22,7% | 3,2% | 5,6% | |
| **Неправилно кървене** | N | 13 | 146 | 159 | |
| | % | 59,1% | 92,4% | 88,3% | |
| **Болки** | N | 4 | 7 | 11 | |
| | % | 18,2% | 4,4% | 6,1% | |
| **Общо** | N | 22 | 158 | 180 | |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

Разгледа се връзката между менопаузалния статус и клиничните симптоми при пациентите с ендометриален карцином и се установи статистическа значимост p<0.001:

- най-висока честота на неправилно кървене установяваме при пациентките в постменопауза (p<0,001);

- най-висок процент на пациентки без клинични симптоми и тези с болки имаме при пременопаузалните случаи (p<0,001).




Фиг.8 Процентно разпределение на връзката между менопаузалния статус и клиничните симптоми при пациентите с ендометриален карцином

От направената корелация се установява:

- 92,4 % от постменопаузалните пациентки са с неправилно кървене, за разлика от пременопаузалните, при които този симптом се явява при 59,1 % от случаите.

Получените резултати са сходни с друго проучване, проведено в Сърбия от Saša Andrijašević и сътрудници, като броят на включените пациенти не се различава значително (266).

Анормалното маточно кървене е кардиналният симптом (90%) на ЕК, често се проявява в ранна фаза на заболяването (78). В зависимост от индивидуалните рискови фактори, ЕК е причина за 1–14% от постменопаузалното кървене (83, 84, 85, 86). Спрямо неправилното кървене като основен клиничен симптом и нашите резултати показват такъв висок процент на изява.

V.1.9. Корелация между клиничните симптоми и проведеното стадиране при пациентките с ЕК

На таблица 16 са представени резултатите относно връзката между клиничните симптоми и стадирането при пациентките с ЕК.

Табл.16 Връзката между клиничните симптоми и стадирането при пациентките с ЕК

| **Стадиране** | | **Клинични симптоми** | | | **Общо** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **Без клинични симптоми** | **Неправилно кървене** | **Болки** | |
| Ca in situ | N | 0 | 8 | 0 | 8 |
| | % | 0,0% | 5,0% | 0,0% | 4,4% |
| Ia | N | 6 | 75 | 1 | 82 |
| | % | 60,0% | 47,2% | 9,1% | 45,6% |
| Ib | N | 4 | 46 | 1 | 51 |
| | % | 40,0% | 28,9% | 9,1% | 28,3% |
| II | N | 0 | 20 | 0 | 20 |
| | % | 0,0% | 12,6% | 0,0% | 11,1% |
| IIIa | N | 0 | 9 | 4 | 13 |
| | % | 0,0% | 5,7% | 36,4% | 7,2% |
| IIIc1 | N | 0 | 1 | 1 | 2 |
| | % | 0,0% | ,6% | 9,1% | 1,1% |
| IIIc2 | N | 0 | 0 | 4 | 4 |
| | % | 0,0% | 0,0% | 36,4% | 2,2% |
| Общо | N | 10 | 159 | 11 | 180 |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

При направената корелация между клиничните симптоми и проведеното стадиране при пациентите с ЕК се установи:

- пациентките без клинична изява попадат в стадий I;

- 81,9 % от пациентките с клиничиен симптом болка попадат в III стадий.

## V.2. Хистологична характеристика на ЕК при включените пациентки

### V.2.1. Хистологични резултати на пациентките от проведените диагностични методи

На таблица 17 са представени хистологичните резултати от диагностичните методи при пациентите с ЕК след проведена оперативна хистероскопия или дилатация и кюретаж.

Табл.17 Хистологични резултати от проведените диагностични методи

| **Хистологични резултати от диагностичните методи** | **N** | **%** |
|---|---|---|
| Без предоперативен хистологичен резултат | **2** | **1,1** |
| G1 (високо диференциран) аденокарцином на ендометриума | **31** | **17,2** |
| G2 (умерено диференциран) аденокарцином на ендометриума | **96** | **53,3** |
| G3 (ниско диференциран) аденокарцином на ендометриума | **27** | **15,1** |
| G1 (високо диференциран) аденосквамозен карцином на ендометриума | **14** | **7,8** |
| Серозен карцином на ендометриума – неендометроиден тип | **2** | **1,1** |
| Светлоклетъчен карцином – неендометроиден тип | **2** | **1,1** |
| G2 (умерено диференциран) аденосквамозен карцином на ендометриума | **6** | **3,3** |
| Общо | **180** | **100,0** |

Хистологични резултати от диагностичните методи установяват следното:

- най-висока честота на хистологичния вариант – аденокарцином;

- по-добре диференцираните му варианти превалират;

- ниско диференцираните случаи са 27;

- по-ниска честота на хистологичния вариант – аденосквамозен карцином;

- неендометроидните варианти са с ниска честота.

Нашите резултати показват едно превалиране на ендометроидния тип ЕК с хистологичен вариант аденокарцином – над 80 % от изследваните материали. Като неендометроиден тип ЕК се установява само в 2,2 % от случаите. Тип 1 ЕК включващ G1 - високо диференцираните и G2 – умерено диференцираните случаи на ендометроиден тип в нашето изследване са малко над 80 %, което съвпада с повечето световни проучвания (8).

### V.2.2. Хистологични резултати от окончателния препарат при включените пациентки

На таблица 18 са представени хистологичните характеристики на ендометриалните карциноми от окончателния препарат при включените пациенти.

Табл.18 Хистологични резултати от окончателния препарат при пациентите с ЕК

| **Хистологични резултати от окончателния препарат** | **N** | **%** |
|---|---|---|
| G1 (високо диференциран) аденокарцином на ендометриума | **25** | **13,9** |
| G2 (умерено диференциран) аденокарцином на ендометриума | **58** | **32,2** |
| G3 (ниско диференциран) аденокарцином на ендометриума | **14** | **7,8** |
| G2 (умерено диференциран) аденокарцином на ендометриума от смесен тип – серозен и ендометроиден | **2** | **1,1** |
| Ca in situ с Атипична хиперплазия на ендометриума | **7** | **3,9** |

| | | |
|---|---|---|
| G1 (високо диференциран) аденосквамозен карцином на ендометриума | **3** | **1,7** |
| G2 (умерено диференциран) аденосквамозен карцином на ендометриума | **50** | **27,8** |
| G3 (ниско диференциран) аденосквамозен карцином на ендометриума | **10** | **5,6** |
| Светлоклетъчен карцином ин ситу – неендометроиден тип | **1** | **0,6** |
| Микропапиларен серозен карцином – неендометроиден тип | **2** | **1,1** |
| Светлоклетъчен карцином – неендометроиден тип | **8** | **4,4** |
| Общо | **180** | **100,0** |

От получените хистологичните резултати се установява следното:

- 55 % от случаите са с хистологичен вариант ендометриален аденокарцином, от които 1,1 % са от смесен тип серозен и ендометроиден;

- 35,1 % от случаите с хистологичен вариант ендометриален аденосквамозен карцином;

- 6,1 % от случаите са неендометроиден тип ендометриален карцином - микропапиларен серозен карцином и светлоклетъчен карцином, от които един от резултатите е светлоклетъчен карцином ин ситу;

- 3,9 % от резултатите са ЕК ин ситу с атипична хиперплазия на ендометриума.

Разделянето на ЕК на подгрупи тип I и тип II се основава на клинико-патологични находки (25). Тип I обхваща около 80% от всички ЕК и представлява естроген-зависим добре диференциран ендометриоиден карцином. Обикновено се диагностицира в ранен стадий при по-млади жени със затлъстяване. Тип II ЕК е предимно ниско диференциран ендометриоиден карцином или неендометриоиден, който се среща по-често при възрастни пациенти. Той е естроген-независим и се свързва с по-висок риск от метастази и по-лоша прогноза (25). ЕК тип II съставлява около 15–20% от всички тях, но

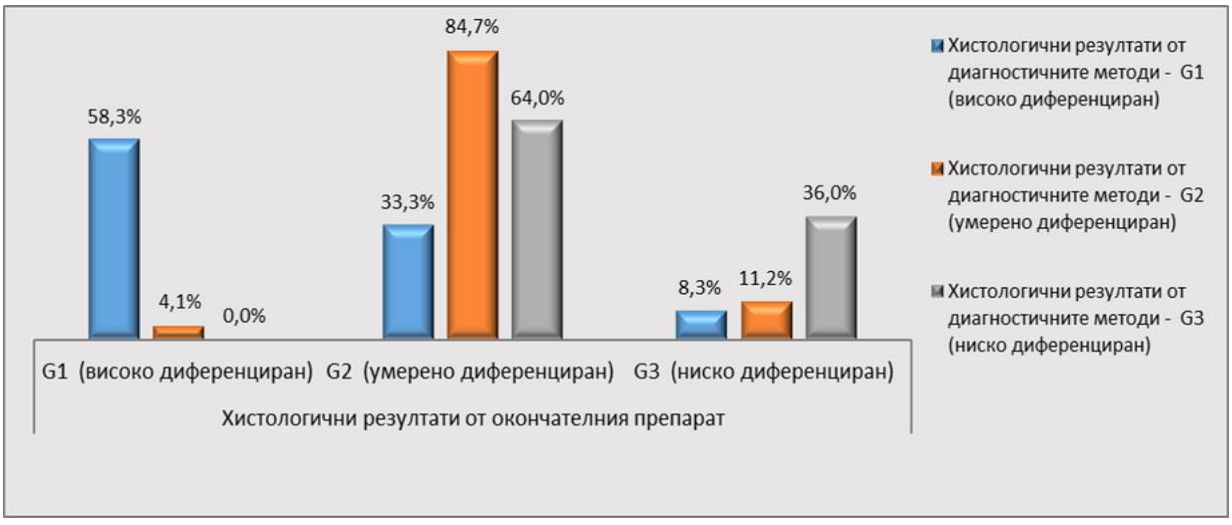
причинява 40% от смъртните случаи (26, 27). Нашите резултати показват пълно сходство, относно получените проценти на разпределние на случаите за тип I и тип II ЕК.

От получените окончателни хистологични резултати се потвърждават случайте на висок процент ендометроиден тип ЕК, докато неендометроидният тип ЕК се доказват при 11 пациентки. Тип II ЕК съставлява 19,5 % от включените пациенти.

Редица проучвания установяват, че честотата на ЕК при пациенти с атипична хиперплазия не е никак ниска. Едно от тях установява 31,58% от включените пациенти с атипична хиперплазия са с ЕК (262). Тези резултати са подобни на други такива проучвания (263, 264).

V.2.3. Корелация между хистологичните резултати от диагностичните методи и тези от окончателния препарат съобразно диференциацията на тумора

На фигура 9 е представено сравнението между хистологичните резултати от диагностичните методи и тези от окончателния препарат съобразно диференциацията на тумора.




Фиг.9 Сравнение между хистологичните резултати от диагностичните методи и тези от окончателния препарат съобразно диференциацията на тумора

На таблица 19 е представено статистическото изследване по McNemar, относно сравнението на хистологичните резултати между диагностичния и окончателния препарат по отношение на диференциацията на тумора.

Табл.19 Статистическото изследване по McNemar, относно сравнението на хистологичните резултати между диагностичния и окончателния препарат по отношение на диференциацията на тумора

| **Хистологични резултати от окончателния препарат** | | **Хистологични резултати от диагностичните методи** | | | **Общо** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **G1 (високо диференциран)** | **G2 (умерено диференциран)** | **G3 (ниско диференциран)** | | |
| **G1 (високо диференциран)** | N | 14 | 4 | 0 | 18 | 0,235 |
| | % | 58,3% | 4,1% | 0,0% | 12,2% | |
| **G2 (умерено диференциран)** | N | 8 | 83 | 16 | 107 | |
| | % | 33,3% | 84,7% | 64,0% | 72,8% | |
| **G3 (ниско диференциран)** | N | 2 | 11 | 9 | 22 | |
| | % | 8,3% | 11,2% | 36,0% | 15,0% | |
| **Общо** | N | 24 | 98 | 25 | 147 | |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

При сравнение на хистологичните резултати между диагностичния и окончателния препарат по отношение на диференциацията на тумора се установява високо съвпадение.

Съвпадението между диагностичния и окончателния хистологичен резултат по отношение на високо диференцираните случай е 58,3 %, а по отношение на умерено диференцираните е 84,7%. По-ниска честота на съвпадение се установява при ниско диференцираните ЕК – 36 %.

## V.3. Проведено хирургично лечение при включените пациентки с ЕК

На таблица 20 са представени всички извършени оперативни интервенции по отношение на хирургичното лечение при включените пациентки с ЕК.

Табл.20 Оперативни интервенции по отношение на хирургичното лечение при включените пациентки с ЕК

| **Операция** | **N** | **%** |
|---|---|---|
| Тотална хистеректомия с двустранна аднексектомия | **73** | **40,6** |
| Радикална хистеректомия | **35** | **19,4** |
| Тотална лапароскопска хистеректомия с двустранна аднексектомия | **8** | **4,4** |
| Тотална хистеректомия с двустранна аднексектомия, оментектомия с/без апендектомия | **5** | **2,8** |
| TRAH – тотална робот асистирана хистеректомия | **47** | **26,1** |
| Вагинална хистеректомия | **2** | **1,1** |
| TRAH – тотална робот асистирана хистеректомия с лимфонодектомия | **10** | **5,6** |
| Общо | **180** | **100,0** |

От получените резултати се установява следното:

- чрез лапаротомия са оперирани 62,8 %;

- чрез минимално инвазивна ендоскопска хирургия – лапароскопски и робот-асистирана хирургия са оперирани 36,1 %;

- чрез вагинална хистеректомия попадат 1,1 % от оперираните пациенти.

На фигура 10 са представени в процентно разпределение извършените оперативни интервенции по отношение на хирургичното лечение при включените пациентки с ЕК.




Фиг.10 Процентно разпределение на извършените оперативни интервенции при пациентките с ЕК

В едно голямо проучване на Tiffany L. и съавтори, относно хирургичния подход при пациенти с ЕК в периода 2008 – 2013 година в щата Вашингтон (265) се установява:

- 43,86 % от пациентите са оперирани чрез отворена хирургия;

- 45,45 % са оперирани чрез робот-асистирана хирургия;

- 10, 69 % са оперирани лапароскопски.

Тези резултати корелират добре спрямо нашите, относно хирургичния подход при пациенти с ЕК, като се има предвид огромния икономически потенциал на САЩ.

V.3.1. Стадиране на пациентите с ЕК

След проведено хирургично лечение и хистопатологично изследване на окончателните препарати пациентите се разпределиха съгласно международната класификация по FIGO.

На таблица 21 са представени резултатите относно стадирането на пациентите след хирургично лечение и хистопатологично изследване на окончателните препарати.

Табл.21 Стадиране при пациентите с ЕК

| **Стадиране** | **N** | **%** |
|---|---|---|
| Ca in situ | 8 | 4,4 |
| Ia | 82 | 45,6 |
| Ib | 51 | 28,3 |
| II | 20 | 11,1 |
| IIIa | 13 | 7,2 |
| IIIc1 | 2 | 1,1 |
| IIIc2 | 4 | 2,2 |
| Общо | 180 | 100,0 |

След направеното стадиране при пациентите с ЕК установихме:

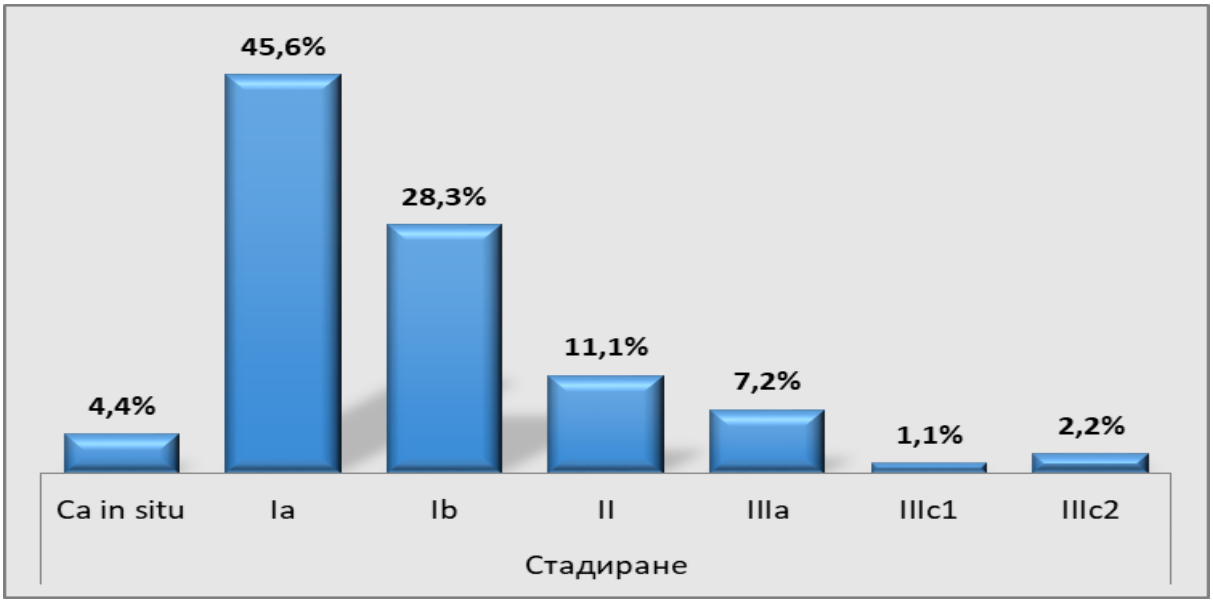
- 133 случая от оперираните пациенти са в I стадий;

- 20 от изследваните са във II стадий;

- 19 от случаите попадат в III стадий;

- останалите 8 случая са Carcinoma in situ, като един от които е светлоклетъчен – неендометроиден тип ЕК.

На фигура 11 са представени в процентно разпределение резултатите относно стадирането на пациентите след хирургично лечение и хистопатологично изследване на окончателните препарати.




Фиг.11 Процентно разпределение на пациентите с ЕК при стадиране

V.3.2. Корелация между съпътстващите заболявания на пациентките с ЕК и проведеното оперативно лечение.

Връзката между придружаващите заболявания на пациентите с ЕК и проведените оперативни интервенции са представени на таблица 22 и фигура 12.

Табл.22 Връзката между придружаващите заболявания на пациентите с ЕК и проведените оперативни интервенции

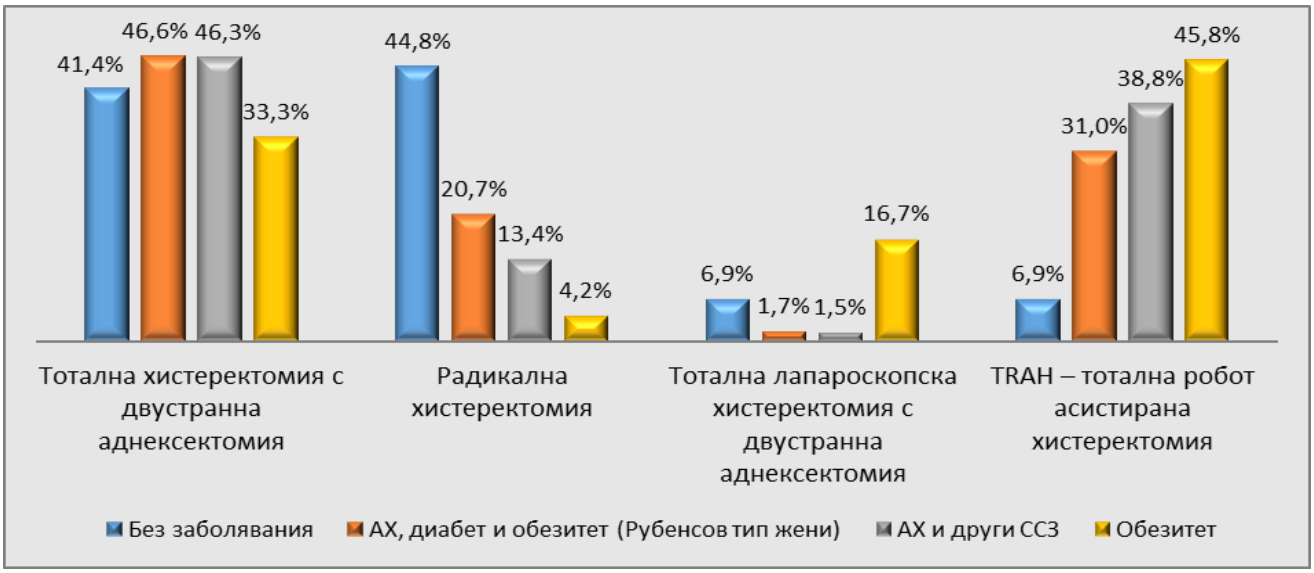
| **Операция** | | **Заболявания** | | | | **Общо** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Без съпътстващи заболявания** | **АХ, диабет и обезитет (Рубенсонов тип жени )** | **АХ и други ССЗ** | **Обезитет** | | |
| **Тотална хистеректомия с двустранна аднексектомия** | N | 12 | 27 | 31 | 8 | 78 | <0,001 |
| | % | 41,4% | 46,6% | 46,3% | 33,3% | 43,8% | |
| **Радикална хистеректомия** | N | 13 | 12 | 9 | 1 | 35 | |
| | % | 44,8% | 20,7% | 13,4% | 4,2% | 19,7% | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Тотална лапароскопска хистеректомия с двустранна аднексектомия** | N | 2 | 1 | 1 | 4 | 8 | |
| | % | 6,9% | 1,7% | 1,5% | 16,7% | 4,5% | |
| **TRAH – тотална робот асистирана хистеректомия** | N | 2 | 18 | 26 | 11 | 57 | |
| | % | 6,9% | 31,0% | 38,8% | 45,8% | 32,0% | |
| **Общо** | N | 29 | 58 | 67 | 24 | 178 | |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

При разглеждане на връзката между придружаващите заболяванията на пациентите с ЕК и проведеното оперативно лечение се установи статистическа значимост p<0.001:

- над 60 % от пациентите само с обезитет са оперирани ендоскопски – лапароскопски и робот-асистирана хирургия;

- над 40 % от пациентите без съпътстващи заболявания са оперирани чрез радикална операция.




Фиг.12 Процентно разпределение на връзката между придружаващите заболявания на пациентите с ЕК и проведените оперативни интервенции

Отново при разглеждане на проучването на Tiffany L. и съавтори се установява, че 53,3 % от пациентките с обезитет са оперирани чрез робот-асистирана хирургия и лапароскопски (265), което съвпада с нашите резултати.

### V.3.3. Корелация между клиничните симптоми и проведеното оперативно лечение при пациентките с ЕК

На таблица 23 са представени резултатите относно връзката между клиничните симптоми и проведеното оперативно лечение при пациентите с ЕК.

Табл.23 Връзка между клиничните симптоми и проведеното оперативно лечение при пациентите с ЕК

| Операция | | Клинични симптоми | | | Общо | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Без клинични симптоми | Неправилно кървене | Болки | | |
| **Тотална хистеректомия с двустранна аднексектомия** | N | 4 | 69 | 5 | 78 | <0,001 |
| | % | 40,0% | 43,9% | 45,5% | 43,8% | |
| **Радикална хистеректомия** | N | 0 | 29 | 6 | 35 | |
| | % | 0,0% | 18,5% | 54,5% | 19,7% | |
| **Тотална лапароскопска хистеректомия с двустранна аднексектомия** | N | 4 | 4 | 0 | 8 | |
| | % | 40,0% | 2,5% | 0,0% | 4,5% | |
| **TRAH – тотална робот асистирана хистеректомия** | N | 2 | 55 | 0 | 57 | |
| | % | 20,0% | 35,0% | 0,0% | 32,0% | |
| **Общо** | N | 10 | 157 | 11 | 178 | |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

Разгледа се връзката между клиничните симптоми и проведеното оперативно лечение при пациентите с ЕК и се установи статистическа значимост (P<0,001):

- над 50 % от пациентите с болки са оперирани чрез радикална хирургия;

- над 50 % от пациентите без клинична изява са оперирани чрез ендоскопска хирургия.

Тези резултати кореспондират добре с направената корелация между клиничните симптоми и окончателния хистологичен резултат, относно диференциацията на тумора, където се установи, че статистически по-висока честота на по-ниско диференцираните ендометриални карциноми се срещат при пациентите с болков синдром.

### V.3.4. Корелация между проведеното оперативно лечение и стадирането при пациентките с ЕК

На таблица 24 са представени резултатите при направената корелация между проведеното оперативно лечение и стадирането при пациентките с ЕК.

Табл.24 Корелация между проведеното оперативно лечение и стадирането при включените пациентки

| **Операция** | | **Стадиране** | | | | | | | **Общо** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Ca in situ** | **Ia** | **Ib** | **II** | **IIIa** | **IIIc1** | **IIIc2** | |
| **Тотална хистеректомия с двустранна аднексектомия** | N | 3 | 43 | 17 | 7 | 8 | 0 | 0 | 78 |
| | % | 42,9% | 53,1% | 33,3% | 35,0% | 61,5% | 0,0% | 0,0% | 43,8% |
| **Радикална хистеректомия** | N | 2 | 14 | 8 | 1 | 4 | 2 | 4 | 35 |
| | % | 28,6% | 17,3% | 15,7% | 5,0% | 30,8% | 100,0% | 100,0% | 19,7% |
| **Тотална лапароскопска хистеректомия с двустранна аднексектомия** | N | 2 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 |
| | % | 28,6% | 3,7% | 5,9% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 4,5% |
| **TRAH – тотална робот асистирана хистеректомия** | N | 0 | 21 | 23 | 12 | 1 | 0 | 0 | 57 |
| | % | 0,0% | 25,9% | 45,1% | 60,0% | 7,7% | 0,0% | 0,0% | 32,0% |
| **Общо** | N | 7 | 81 | 51 | 20 | 13 | 2 | 4 | 178 |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

От направената корелация между проведеното оперативно лечение и следоперативното стадиране при пациентките с ЕК установяваме:

- 100 % от пациентките в стадий IIIc1 и IIIc2 са оперирани чрез

радикална хирургия;

- над 30 % от пациентките в стадий IIIa отново са оперирани чрез радикална хирургия;

- 60 % от пациентите в стадий II са оперирани чрез робот-асистирана хирургия;

- над 50 % от пациентите в стадий Ia са оперирани класически чрез тотална хистеректомия с двустранна аднексектомия;

- над 40 % от пациентите в стадий Ib са оперирани чрез робот-асистирана хирургия, а над 30 % от останалите чрез класическа хистеректомия.

## V.4. Корелация между менопаузалния статус и хистологичните резултати при пациентките с ЕК

### V.4.1. Корелация между менопаузалния статус и хистологичните резултати от диагностичните методи за ЕК по отношение диференциацията на тумора

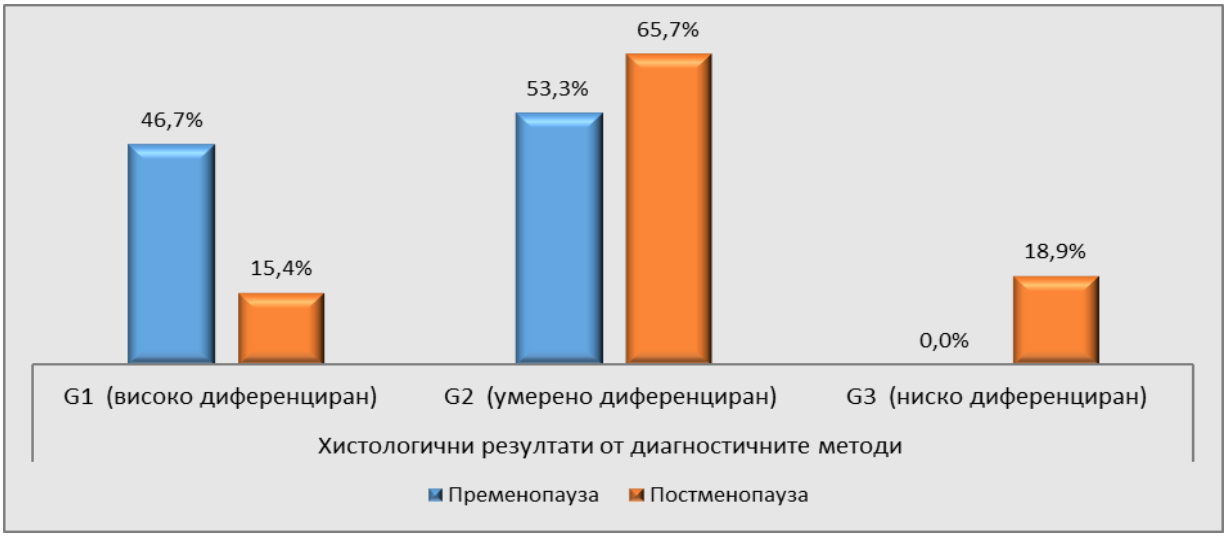
На таблица 25 и фигура 13 са представени резултатите относно връзката между менопаузалния статус и хистологичните резултати от диагностичните методи за ендометриалния карцином по отношение диференциацията на тумора.

Табл.25 Връзка между менопаузалния статус и хистологичните резултати от диагностичните методи за ЕК по отношение диференциацията на тумора

| Хистологични резултати от диагностичните методи | | Менопаузален статус | | Общо | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Пременопауза | Постменопауза | | |
| **G1 (високо диференциран) на ендометриума** | N | 7 | 22 | 29 | 0,006 |
| | % | 46,7% | 15,4% | 18,4% | |
| **G2 (умерено диференциран) на ендометриума** | N | 8 | 94 | 102 | |
| | % | 53,3% | 65,7% | 64,6% | |
| **G3 (ниско диференциран) на ендометриума** | N | 0 | 27 | 27 | |
| | % | 0,0% | 18,9% | 17,1% | |
| **Общо** | N | 15 | 143 | 158 | |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

Разгледа се връзката между менопаузалния статус и хистологичните резултати от диагностичните методи за ЕК по отношение диференциацията на тумора и се установи статистическа значимост P=0,006.

Установяваме статистически по-висока честота на по-добре диференцираните ендометриални карциноми при пациентите в пременопаузална възраст в сравнение с постменопаузалните P=0,006.




Фиг.13 Процентно разпределение на връзката между менопаузалния статус и хистологичните резултати от диагностичните методи за ЕК по отношение диференциацията на тумора

От направената корелация установяваме следното:

- високо и умерено диференцираните случаи на ЕК от диагностичните методи преобладават при пременопаузалните пациенти;

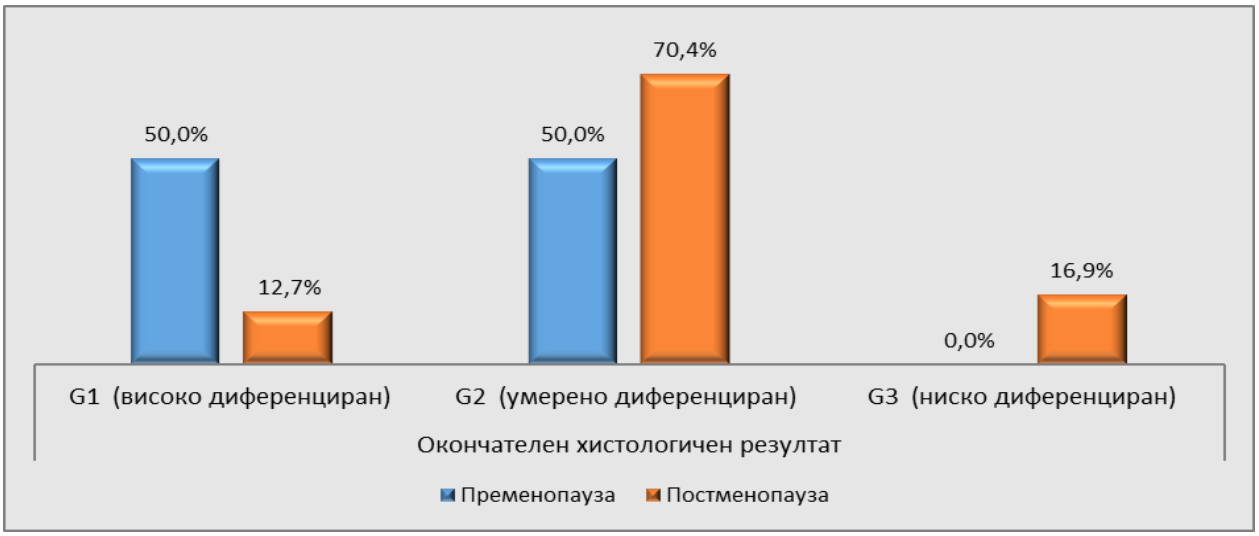
- ниско диференцираните случаи на ЕК от диагностичните методи преобладават при постменопаузалните пациенти.

V.4.2. Корелация между менопаузалния статус и окончателния хистологичен резултат по отношение диференциацията на тумора

На таблица 26 и фигура 14 са представени резултатите относно връзката между менопаузалния статус и окончателните хистологични резултати по отношение диференциацията на тумора.

Табл.26 Корелация между менопаузалния статус и окончателните хистологични резултати по отношение диференциацията на тумора

| **Окончателен хистологичен резултат, относно диференциацията на тумора** | | **Менопаузален статус** | | **Общо** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **Пременопауза** | **Постменопауза** | | |
| **G1 (високо диференциран)** | N | 10 | 18 | 28 | <0,001 |
| | % | 50,0% | 12,7% | 17,3% | |
| **G2 (умерено диференциран)** | N | 10 | 100 | 110 | |
| | % | 50,0% | 70,4% | 67,9% | |
| **G3 (ниско диференциран)** | N | 0 | 24 | 24 | |
| | % | 0,0% | 16,9% | 14,8% | |
| **Общо** | N | 20 | 142 | 162 | |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |




Фиг.14 Процентно разпределение на връзката между менопаузалния статус и окончателните хистологични резултати по отношение диференциацията на тумора

Разгледа се връзката между менопаузалния статус и окончателните хистологични резултати по отношение диференциацията на тумора и се установи статистическа значимост P<0,001.

Установяваме и потвърждаваме статистически по-висока честота на по-добре диференцираните ендометриални карциноми при пациентите в пременопаузална възраст в сравнение с постменопаузалните (p<0,001).

Този извод се потвърждава и в проучването на Saša Andrijašević и съавтори (266).

Нашите резултати се потвърждават и от друго голямо проучване, при което се установява, че делът на пациентите с ендометриоиден тип ЕК в пременопаузална възраст е значително по-висок, отколкото в постменопаузална (267).

### V.4.3. Корелация между менопаузалния статус и окончателния хистологичен резултат по отношение на миометралната инвазия

На таблица 27 и фигура 15 са представени резултатите относно връзката между менопаузалния статус и окончателните хистологични резултати по отношение на миометралната инвазия.

Табл.27 Корелация между менопаузалния статус и окончателните хистологични резултати по отношение на миометралната инвазия

| **Окончателен хистологичен резултат за МИ** | | **Менопаузален статус** | | **Общо** | $X^2$ | **df** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Пременопауза** | **Постменопауза** | | | | |
| **< 50 % миометрална инвазия** | N | 17 | 81 | 98 | 5,27 | 1 | 0,022 |
| | % | 77,3% | 51,3% | 54,4% | | | |
| **> 50 % миометрална инвазия** | N | 5 | 77 | 82 | | | |
| | % | 22,7% | 48,7% | 45,6% | | | |
| **Общо** | N | 22 | 158 | 180 | | | |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | | | |




Фиг.15 Процентно разпределение на връзката между менопаузалния статус и окончателните хистологични резултати по отношение на миометралната инвазия

Разгледа се връзката между менопаузалния статус и окончателните хистологични резултати по отношение на миометралната инвазия и се установи статистическа значимост P=0,022.

От направената корелация установяваме статистически по-висока честота на миометрална инвазия < 50 % при пациентите в пременопаузална възраст в сравнение с постменопаузалните пациентки (p=0,022).

## V.5. Корелация между клиничните симптоми и хистологичните резултати при пациентките с ЕК

### V.5.1. Корелация между клиничните симптоми и окончателния хистологичен резултат по отношение диференциацията на тумора

На таблица 28 и фигура 16 са представени резултатите за връзката между клиничните симптоми и окончателните хистологични резултати по отношение диференциацията на тумора.

Табл.28 Корелация между клиничните симптоми на пациентите и окончателните хистологични резултати по отношение диференциацията на тумора

| **Окончателен хистологичен резултат, относно диференциацията на тумора** | | **Клинични симптоми** | | | **Общо** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Без клинични симптоми** | **Неправилно кървене** | **Болки** | | |
| **G1 (високо диференциран)** | N | 5 | 22 | 1 | 28 | 0,013 |
| | % | 71,4% | 15,0% | 12,5% | 17,3% | |
| **G2 (умерено диференциран)** | N | 2 | 103 | 5 | 110 | |
| | % | 28,6% | 70,1% | 62,5% | 67,9% | |
| **G3 (ниско диференциран)** | N | 0 | 22 | 2 | 24 | |
| | % | 0,0% | 15,0% | 25,0% | 14,8% | |
| **Общо** | N | 7 | 147 | 8 | 162 | |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

Разгледа се връзката между клиничните симптоми на пациентките и окончателните им хистологични резултати, относно диференциацията на тумора и се установи статистическа значимост P=0,013.




Фиг. 16 Връзка между клиничните симптоми на пациентите и окончателните хистологични резултати, относно диференциацията на тумора

От направената корелация установяваме:

- статистически по-висока честота на по-добре диференцираните ендометриални карциноми при пациентите без клинични симптоми. P=0,013;

- статистически по-висока честота на по-ниско диференцираните ендометриални карциноми при пациентите с болков синдром. P=0,013.

### V.5.2. Корелация между клиничните симптоми и окончателния хистологичен резултат по отношение на миометралната и цервикалната стромална инвазия

На таблици 29 и 30 са представени резултатите относно връзката между клиничните симптоми и окончателните хистологични резултати по отношение на миометралната и цервикалната стромална инвазия.

Табл.29 Връзка между клиничните симптоми и окончателните хистологични резултати по отношение на миометралната инвазия при пациентките с ЕК

| Окончателен хистологичен резултат за МИ | | Клинични симптоми | | | Общо | $X^2$ | df | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Без клинични симптоми | Неправилно кървене | Болки | | | | |
| < 50 % миометрална инвазия | N | 6 | 88 | 4 | 98 | 1,626[a] | 2 | 0,443 |
| | % | 60,0% | 55,3% | 36,4% | 54,4% | | | |
| > 50 % миометрална инвазия | N | 4 | 71 | 7 | 82 | | | |
| | % | 40,0% | 44,7% | 63,6% | 45,6% | | | |
| Общо | N | 10 | 159 | 11 | 180 | | | |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | | | |

Табл.30 Връзка между клиничните симптоми и окончателните хистологични резултати по отношение на цервикалната стромална инвазия при пациентките с ЕК

| Окончателен хистологичен резултат за ЦСИ | | Клинични симптоми | | | Общо | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Без клинични симптоми | Неправилно кървене | Болки | | |
| Без инвазия на маточната шийка | N | 10 | 135 | 9 | 154 | 0,532 |
| | % | 100,0% | 84,9% | 81,8% | 85,6% | |
| С инвазия на маточната шийка | N | 0 | 24 | 2 | 26 | |
| | % | 0,0% | 15,1% | 18,2% | 14,4% | |
| Общо | N | 10 | 159 | 11 | 180 | |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

След като се разгледаха връзките между клиничните симптоми и окончателните хистологични резултати по отношение на миометралната и

цервикалната стромална инвазия при включените в проучването пациентки не се установи статистически значима разлика.

Въпреки, че не се намери статистически значима разлика, установяваме:

- по-висока честота на миометрална инвазия < 50 % при пациентите без клинични симптоми P=0,443;

- по-висока честота на липсваща цервикална стромална инвазия при пациентите без клинични симптоми P=0,532.

## V.6. Предоперативно ултразвуково изследване при пациентките с ЕК

### V.6.1. Оценка на чувствителността и специфичността на предоперативното ултразвуково изследване по отношение на миометралната и цервикалната стромална инвазия

V.6.1.1. Корелация между предоперативното УЗИ относно миометралната инвазия и окончателния хистологичен резултат

На фигура 17 са представени резултатите относно връзката между предоперативното УЗИ относно МИ и окончателните хистологични резултати за МИ.




Фиг.17 Корелация между предоперативното УЗИ относно миометралната инвазия и окончателния хистологичен резултат

Установява се статистически значима разлика между предоперативното ултразвуково изследване за миометрална инвазия и окончателния хистологичен резултат (P<0,001).

От направената корелация установяваме:

- 81,7 % съвпадение между предоперативното УЗИ за МИ <50% и окончателните хистологични резултати;

- 83,8 % съвпадение между предоперативното УЗИ за МИ >50% и окончателните хистологични резултати.

Изчисли се чувствителност и специфичност на метода по отношение на миометралната инвазия според окончателния хистологичен резултат.

Тези резултати са представени на таблица 31.

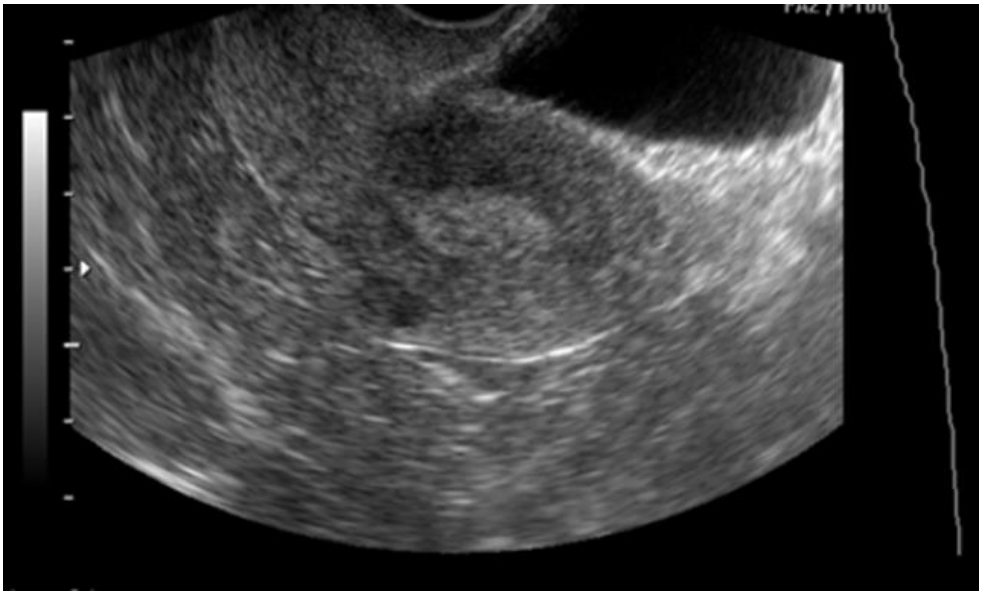
Табл.31 Чувствителност и специфичност на предоперативното ултразвуково изследване по отношение на миометралната инвазия

| **Предоперативно УЗИ относно миометралната инвазия** | | |
|---|---|---|
| Статистика | Стойност | 95% CI |
| Чувствителност | 81.73% | 72.95% до 88.63% |
| Специфичност | 83.78% | 73.39% до 91.33% |
| Позитивна предиктивна стойност | 87.63% | 80.72% до 92.30% |
| Негативна предиктивна стойност | 76.54% | 68.22% до 83.22% |

Установяваме чувствителност на метода от 81,73 % и специфичност от 83,78 %. При сравнение на данните в литературата виждаме, че субективната оценка на миометралната инвазия в ръцете на опитни изследователи достига чувствителност от 61 до 93% и специфичност от 71% до 92% (100, 102, 268,

269, 270, 271, 272). Нашите резултати кореспондират добре спрямо гореописаните резултати от литературата.

На фигури 18 и 19 са представени предоперативни УЗИ на пациентки с ЕК, при които инфилтрацията на тумора е под половината от миометриума.

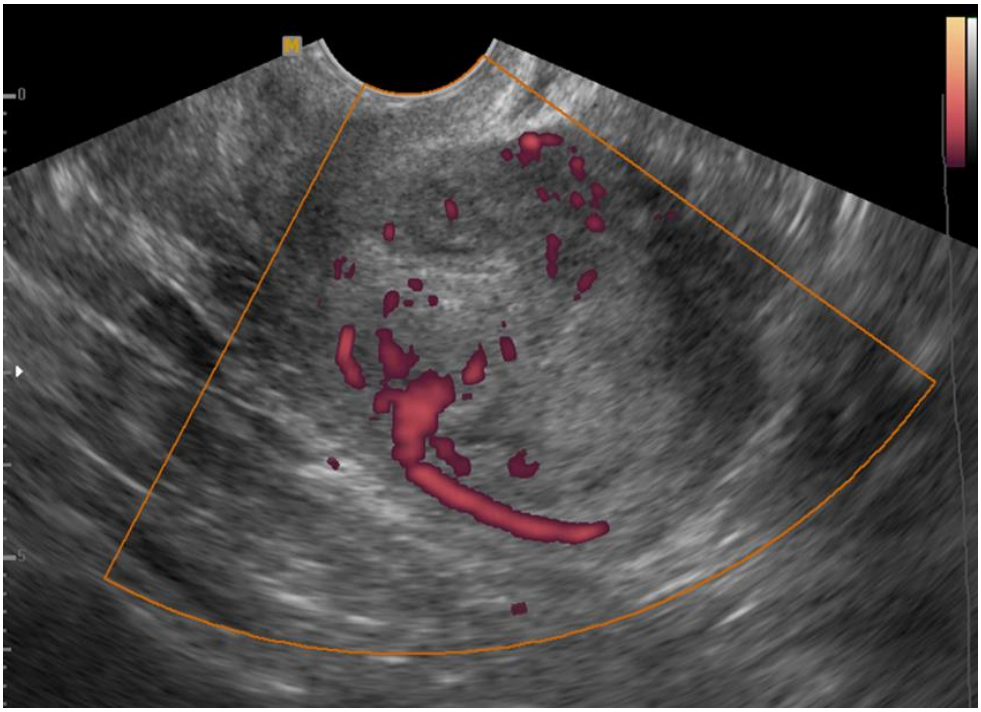


Фиг.18 Предоперативно УЗИ при МИ по-малко от 50 %



Фиг.19 Предоперативно УЗИ при МИ по-малко от 50 %

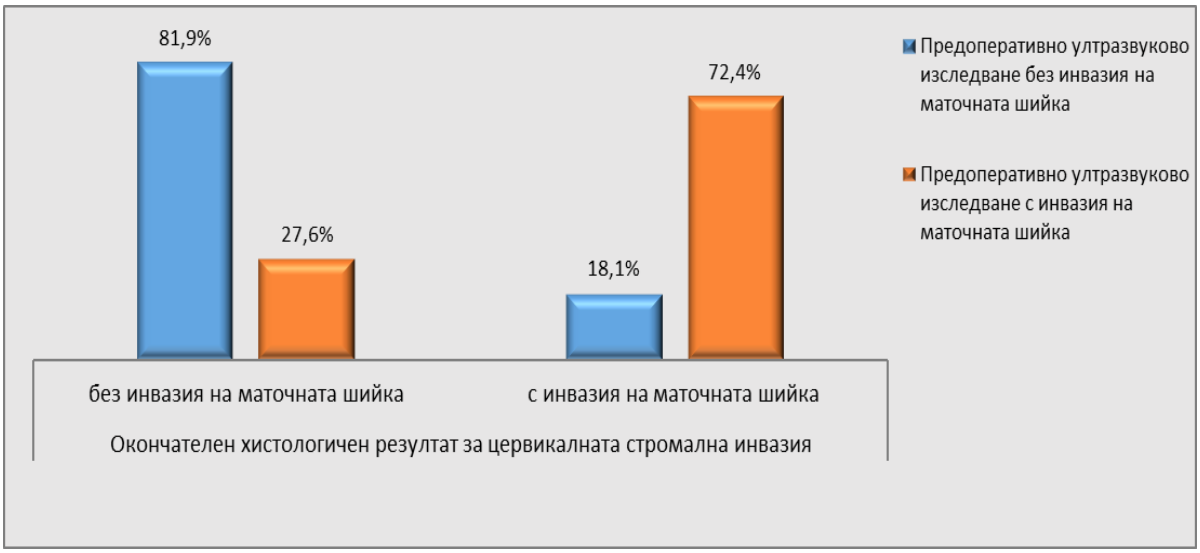
На фигура 20 е представено предоперативно УЗИ при пациентка с ЕК с инфилтрация на тумора повече от половината на миометриума.



Фиг.20 Предоперативно УЗИ при МИ повече от 50 %

V.6.1.2. Корелация между предоперативното УЗИ относно цервикалната стромална инвазия и окончателния хистологичен резултат

На фигура 21 и таблица 32 са представени резултатите относно връзката между предоперативното УЗИ относно ЦСИ и окончателните хистологични резултати за инвазията на маточната шийка.




Фиг.21 Процентно разпределение на направената корелация между предоперативното УЗИ относно цервикалната стромална инвазия и окончателния хистологичен резултат

Табл. 32 Корелация между предоперативното УЗИ относно инвазията на маточната шийка и окончателния хистологичен резултат

| **Окончателен хистологичен резултат за ЦСИ** | | **Предоперативно УЗИ** | | **Общо** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **Без инвазия на маточната шийка** | **С инвазия на маточната шийка** | | |
| **Без инвазия на маточната шийка** | N | 122 | 8 | 130 | <0.001 |
| | % | 81,9% | 27,6% | 73,03% | |
| **С инвазия на маточната шийка** | N | 27 | 21 | 48 | |
| | % | 18.1% | 72,4% | 26.97% | |
| **Общо** | N | 149 | 29 | 178 | |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

Установява се статистически значима разлика между предоперативното ултразвуково изследване за инвазия на маточната шийка и окончателния хистологичен резултат (P<0,001).

От направената корелация установяваме:

- 81,9 % съвпадение между предоперативното УЗИ за липса на ЦСИ и окончателните хистологични резултати;

- 72,4 % съвпадение между предоперативното УЗИ за наличие на ЦСИ и окончателните хистологични резултати.

Изчисли се чувствителността и специфичността на метода по отношение на цервикалната стромална инвазия според окончателния хистологичен резултат.

Тези резултати са представени на таблица 33.

Табл.33 Чувствителност и специфичност на предоперативното ултразвуково изследване по отношение на цервикалната стромална инвазия

| **Предоперативно УЗИ относно цервикалната стромална инвазия** | | |
|---|---|---|
| Статистика | Стойност | 95% CI |
| Чувствителност | 81.9% | 74.74% до 87.71% |
| Специфичност | 72.41% | 52.76% до 87.27% |
| Позитивна предиктивна стойност | 93.85% | 89.38% до 96.51% |
| Негативна предиктивна стойност | 43.75% | 34.08% до 53.92% |

Установяваме чувствителност на метода от 81,9 % и специфичност от 72,41%. При сравнение на данните в литературата виждаме, че чувствителността и специфичността на субективната оценка на цервикалната стромална инвазиа варира съответно от 25% до 93% и от 85% до 99% (100, 102, 268, 269, 270, 273). Нашите резултати показват добра корелация с описаните в литературата.

### V.6.2. Прогностична възможност на ултразвуковата диагностика по отношение на диференциацията на тумора

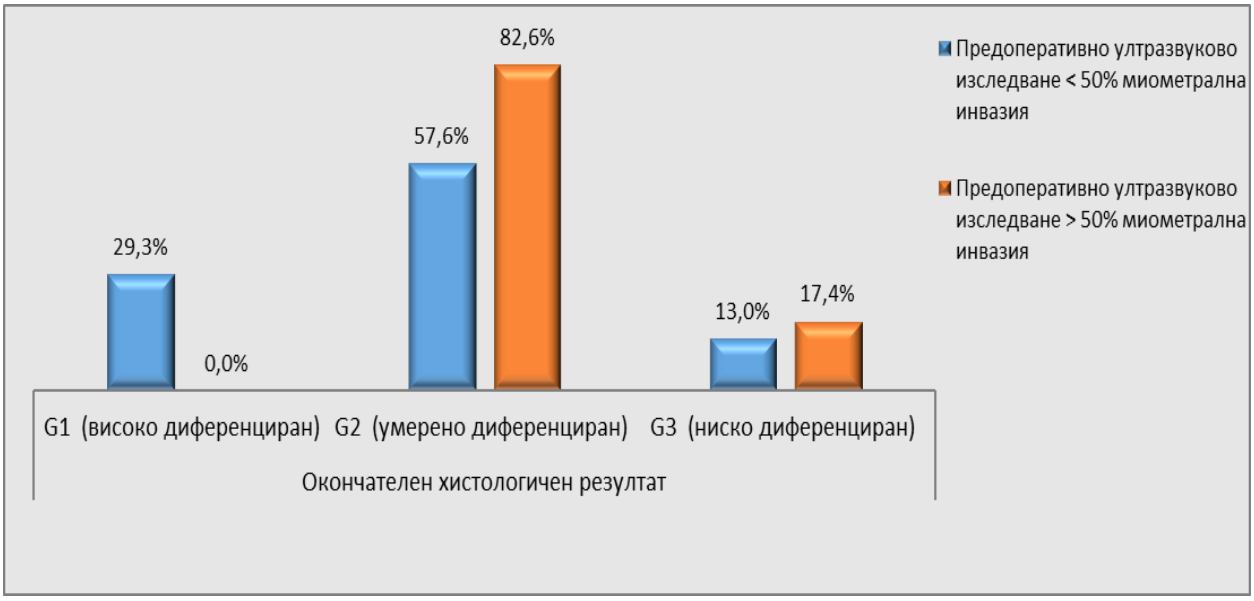
V.6.2.1. Корелация между предоперативното УЗИ за миометралната инвазия и диференциацията на тумора от окончателния хистологичен резултат

На таблица 34 и фигура 22 са представени резултатите относно връзката между предоперативното УЗИ за МИ и диференциацията на тумора от окончателните хистологични резултати.

Табл.34 Корелация между предоперативното УЗИ за МИ и диференциацията на тумора от окончателния хистологичен резултат

| **Окончателен хистологичен резултат за диференциацията на ЕК** | | **Предоперативно УЗИ за МИ** | | **Общо** | $X^2$ | **df** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **< 50 % миометрална инвазия** | **> 50 % миометрална инвазия** | | | | |
| **G1 (високо диференциран)** | N | 27 | 0 | 27 | 24,36 | 2 | <0,001 |
| | % | 29,3% | 0,0% | 16,8% | | | |
| **G2 (умерено диференциран)** | N | 53 | 57 | 110 | | | |
| | % | 57,6% | 82,6% | 68,3% | | | |
| **G3 (ниско диференциран)** | N | 12 | 12 | 24 | | | |
| | % | 13,0% | 17,4% | 14,9% | | | |
| **Общо** | N | 92 | 69 | 161 | | | |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | | | |

Установавява се статистически значима корелация между проведеното предоперативно ехографско изследване за степента на миометрална инвазия и диференциацията на тумора (P<0,001).




Фиг.22 Процентно разпределение на направената корелация между предоперативното УЗИ за МИ и диференциацията на тумора от окончателния хистологичен резултат

От направената корелация установяваме, че по-добре диференцираните варианти на ендометриалния карцином се наблюдават при установяване на по-малко от 50 % миометрална инвазия при предоперативното ултразвуково изследване.

V.6.2.2. Корелация между предоперативното УЗИ за ЦСИ и диференциацията на тумора от окончателния хистологичен резултат

На таблица 35 са представени резултатите относно връзката между предоперативното УЗИ за инвазия на маточната шийка и диференциация на тумора от окончателните хистологични резултати.

Табл.35 Корелация между предоперативното УЗИ за инвазия на маточната шийка и диференциация на тумора от окончателните хистологични резултати

| Окончателен хистологичен резултат за диференциацията на ЕК | | Предоперативно УЗИ | | Общо | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Без инвазия на маточната шийка | С инвазия на маточната шийка | | |
| **G1 (високо диференциран)** | N | 27 | 0 | 27 | 0,007 |
| | % | 20,0% | 0,0% | 16,8% | |
| **G2 (умерено диференциран)** | N | 91 | 19 | 110 | |
| | % | 67,4% | 73,1% | 68,3% | |
| **G3 (ниско диференциран)** | N | 17 | 7 | 24 | |
| | % | 12,6% | 26,9% | 14,9% | |
| **Общо** | N | 135 | 26 | 161 | |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

При разглеждане на резултатите прави впечатление, че 87,4 % от случаите, при които предоперативно сме установили липса на инвазия на МШ представляват високо и умерено диференцирани карциноми. От направеното изследване установяваме статистически значима разлика – p=0,007.

От направената корелация установяваме, че по-добре диференцираните варианти на ендометриалния карцином се наблюдават при липса на инвазия на МШ при предоперативното ултразвуково изследване.

## V.6.3. Корелация между предоперативното УЗИ относно цервикалната стромална инвазия и окончателния хистологичен резултат за миометрална инвазия

На таблица 36 са представени резултатите относно направената корелация между предоперативното УЗИ за инвазия на маточната шийка и окончателния хистологичен резултат за миометрална инвазия.

Табл.36 Корелация между предоперативното УЗИ за инвазията на маточната шийка и окончателния хистологичен резултат за миометралната инвазия

| Окончателен хистологичен резултат за МИ | | Предоперативно УЗИ | | Общо | $X^2$ | df | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Без инвазия на маточната шийка | С инвазия на маточната шийка | | | | |
| **< 50 % миометрална инвазия** | N | 93 | 3 | 96 | 26,49 | 1 | <0,001 |
| | % | 62,4% | 10,3% | 53,9% | | | |
| **> 50 % миометрална инвазия** | N | 56 | 26 | 82 | | | |
| | % | 37,6% | 89,7% | 46,1% | | | |
| **Общо** | N | 149 | 29 | 178 | | | |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | | | |

Установява се статистически значима разлика между предоперативното ултразвуково изследване за инвазия на маточната шийка и окончателния хистологичен резултат за МИ (p<0,001).

При разглеждане на резултатите прави впечатление, че 62,4 % от случаите, при които предоперативно сме установили липса на инвазия на МШ представляват случаи, при които МИ е по-малка от 50 %. Докато при близо 90 % от случаите, при които сме установили наличие на инвазия на МШ, представляват случаи с окончателен хистологичен резултат за МИ повече от 50%.

## V.6.4. Корелация между клиничните симптоми и проведеното предоперативно УЗИ по отношение на миометралната и цервикалната стромална инвазия

На таблица 37 и 38 са представени резултатите относно връзките между клиничните симптоми и проведеното предоперативно УЗИ по отношение на миометралната и цервикалната стромална инвазия.

Направените изводи за връзката между клиничните симптоми и окончателните хистологични резултати по отношение на МИ и ЦСИ кореспондират добре с направената корелация между предоперативно УЗИ, относно МИ и ЦСИ и клиничните симптоми при пациентите с ЕК.

Табл.37 Връзка между клиничните симптоми и проведеното предоперативно УЗИ по отношение на миометралната инвазия при пациентките с ЕК

| **Предоперативното УЗИ за миометралната инвазия** | | **Клинични симптоми** | | | **Общо** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Без клинични симптоми** | **Неправилно кървене** | **Болки** | | |
| **< 50 % миометрална инвазия** | N | 10 | 92 | 2 | 104 | <0,001 |
| | % | 100,0% | 58,6% | 18,2% | 58,4% | |
| **> 50 % миометрална инвазия** | N | 0 | 65 | 9 | 74 | |
| | % | 0,0% | 41,4% | 81,8% | 41,6% | |
| **Общо** | N | 10 | 157 | 11 | 178 | |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

Установява се статистически значима разлика между предоперативното ултразвуково изследване за МИ и клиничните симптоми при пациентките с ЕК ($p<0,001$).

При разглеждане на резултатите от направената корелация установяваме:

- при пациентките без клинични симптоми предоперативно чрез УЗИ сме определили МИ < 50 %;
- превалират случаите на пациентки с болки, при които предоперативно сме определили МИ > 50%.

Установява се статистически значима разлика между предоперативното ултразвуково изследване за ЦСИ и клиничните симптоми при пациентките с ЕК ($p<0,001$).

Табл. 38 Връзка между клиничните симптоми и проведеното предоперативно УЗИ по отношение на цервикалната стромална инвазия при пациентките с ЕК

| **Предоперативно УЗИ за ЦСИ** | | **Клинични симптоми** | | | **Общо** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Без клинични симптоми** | **Неправилно кървене** | **Болки** | | |
| **Без инвазия на маточната шийка** | N | 10 | 135 | 4 | 149 | <0,001 |
| | % | 100,0% | 86,0% | 36,4% | 83,7% | |
| **С инвазия на маточната шийка** | N | 0 | 22 | 7 | 29 | |
| | % | 0,0% | 14,0% | 63,6% | 16,3% | |
| **Общо** | N | 10 | 157 | 11 | 178 | |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

При разглеждане на резултатите от направената корелация установяваме:

- при пациентките без клинични симптоми предоперативно чрез УЗИ сме определили липса на инвазия на МШ;
- превалират случаите на пациентки с болки, при които предоперативно сме определили наличие на ЦСИ.

Тези резултати се потвърдиха при разглеждане на корелацията между клиничните симптоми и окончателните хистологични резултати по отношение на миометралната и цервикалната стромална инвазия.

# VI. ИЗВОДИ

1. Ендометриалният карцином е най-често срещан в декадата 60-70 годишна възраст.

2. Корелацията между постменопаузалните пациенти с неправилно кръвотечение и ендометриален карцином е изключително висока.

3. Съвпадението между диагностичния и окончателния хистологичен резултат по отношение на диференциацията на тумора е високо.

4. По-добре диференцираните варианти на ендометриалния карцином се наблюдават при пременопаузалните пациенти.

5. По-добре диференцирани тумори се срещат при пациентите без съпътстваща клинична изява.

6. Ултразвуковата оценка на миометралната и цервикалната стромална инвазия е надежден и полезен метод, който може да помогне при вземането на решение за вида на основното оперативно лечение и да се използва за предоперативното стадиране.

7. По-добре диференцирани варианти на ендометриален карцином се наблюдават при установяване на по-малко от 50 % миометрална инвазия при предоперативното ултразвуково изследване.

# VII. ПРИНОСИ

## VII. 1 Приноси с оригинален характер

1. За първи път у нас е направено проучване относно възможността на ултразвуковата диагностика за оценка на миометралната и цервикална стромална инвазия при пациентите с ендометриален карцином, което може да помогне при вземането на решение за вида на основното оперативно лечение и да се използва за предоперативното стадиране.

## VII. 2 Приноси с потвърдителен характер

1. Определена е честотата на епидемиологичните и клинични данни при пациентите с ендометриален карцином.

2. Анализирани са клиничните изяви и ролята им спрямо менопаузалния статус при пациентите с ендометриален карцином.

3. Оценена е честотата на съвпадение относно диференциацията на тумора между диагностичния и окончателния хистологичен резултат.

4. Анализирана е честотата на различните варианти на диференциация на тумора и са оценени групите с нисък риск и по-добра прогноза на заболяването.

# VIII. БИБЛИОГРАФИЯ


1. Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J. & Jemal, A. 2015, Global cancer statistics, 2012, CA: A Cancer Journal for Clinicians, vol. 65, no. 2, pp. 87-108.

2. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D. & Bray, F. 2015, Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012, International Journal of Cancer, vol. 136, no. 5, pp. E359-E386.

3. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. J Am Acad Dermatol. 2001 Sep;45(3 Suppl):S116-24.

4. National Cancer Intelligence Network(NCIN) One, Five and Ten Year Cancer Prevalence June 2010

5. Sasieni PD, Shelton J, Ormiston-Smith N, Thomson CS, Silcocks PB What is the lifetime risk of developing cancer?: the effect of adjusting for multiple primaries. Br J Cancer, 2011. 105(3): p. 460-5.

6. Schmandt RE, et al. Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. Am J Obstet Gynecol. 2011;205(6):518–25.

7. Siegel R, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70:7–30.

8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology 2020.

9. Cancer Facts and Figures. 2022 from: http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveilance/documents/document/acspc-029771.pdf.

10. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: uterine cancer. 2020

11. Temkin SM, Kohn EC, Penberthy L, Cronin KA, Rubinsak L, Dickie LA, et al. Hysterectomy-corrected rates of endometrial cancer among women younger than age 50 in the United States. Cancer Causes Control 2018;29:427–33.

12. Bray, F., et al., Endometrial cancer incidence trends in Europe: underlying determinants and prospects for prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. 14(5): p. 1132

13. Howlader, N., Noone, A.M., Krapcho, M., Neyman, N., Aminou, R., Waldron, W., Altekruse, S.F., Kosary, C.L., Ruhl, J., Tatalovich, Z., Cho, H., Mariotto, A., Eisner, M.P., Lewis, D.R., Chen, H.S., Feuer, E.J., Cronin, K.A., Edwards, B.K (eds) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008 National Cancer Institute, Bethesda, MD, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER website, 2011.

14. Ferlay J., Shin, H.R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C. and Parkin, D.M. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC CancerBase No.10 Internet. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2010.

15. Cancer Registry of Finland, 2016

16. Lortet-Tieulent, J., Ferlay, J., Bray, F. & Jemal, A. 2018, International Patterns and Trends in Endometrial Cancer Incidence, 1978-2013, Journal of the National Cancer Institute, vol. 110, no. 4, pp. 354-361.

17. Български национален раков регистър

18. Иванов, Стефан Профилактика и скрининг на неоплазиите на женската полова система – цитонамазка по PAP, хистологична диагноза и други методи за първична профилактика. Рискови групи при жените. Поведение на ОПЛ.

19. Arnold, M., Pandeya, N., Byrnes, G., Renehan, P.A.G., Stevens, G.A., Ezzati, P.M., Ferlay, J., Miranda, J.J., Romieu, I., Dikshit, R., Forman, D. & Soerjomataram, I. 2015, Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study, The Lancet.Oncology, vol. 16, no. 1, pp. 36-46.

20. Onstad, M.A., Schmandt, R.E. & Lu, K.H. 2016, Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment, Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, vol. 34, no. 35, pp. 4225- 4230.

21. Pearson-Stuttard, J., Zhou, B., Kontis, V., Bentham, J., Gunter, M.J. & Ezzati, M. 2018, Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment, The lancet.Diabetes & endocrinology, vol. 6, no. 2, pp. 95- 104.

22. Siegel, R.L., Miller, K.D. & Jemal, A. 2017, Cancer Statistics, 2017, CA: a cancer journal for clinicians, vol. 67, no. 1, pp. 7-30.

23. Kurman, R.J., Carcangiu, M.L., Herrington, C.S. & Young, R.H. (eds) 2014, WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th edn, IARC Publications, Lyon, France.

24. Zaino, R.J., Kurman, R.J., Diana, K.L. & Morrow, C.P. 1995, The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. A Gynecologic Oncology Group study, Cancer, vol. 75, no. 1, pp. 81-86.

25. Bokhman, J.V. 1983, Two pathogenetic types of endometrial carcinoma, Gynecologic oncology, vol. 15, no. 1, pp. 10-17.

26. Moore, K.N. & Fader, A.N. 2011, Uterine papillary serous carcinoma, Clinical obstetrics and gynecology, vol. 54, no. 2, pp. 278-291.

27. Morice, P., Leary, A., Creutzberg, C., Abu-Rustum, N. & Darai, E. 2016, Endometrial cancer, Lancet (London, England), vol. 387, no. 10023, pp. 1094-1108.

28. Suarez, A.A., Felix, A.S. & Cohn, D.E. 2017, Bokhman Redux: Endometrial cancer types in the 21st century, Gynecologic oncology, vol. 144, no. 2, pp. 243-249.

29. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth, C., Schultz, N., Cherniack, A.D., Akbani, R., Liu, Y., Shen, H., Robertson, A.G., Pashtan, I., Shen, R., Benz, C.C., Yau, C., Laird, P.W., Ding, L., Zhang, W., Mills, G.B., Kucherlapati, R., Mardis, E.R. & Levine, D.A. 2013, Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma, Nature, vol. 497, no. 7447, pp. 67-73.

30. Piulats, J.M., Guerra, E., Gil-Martín, M., Roman-Canal, B., Gatius, S., Sanz-Pamplona, R., Velasco, A., Vidal, A. & Matias-Guiu, X. 2017, Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma.

31. Setiawan, V.W., Yang, H.P., Pike, M.C., McCann, S.E., Yu, H., Xiang, Y., Wolk, A.,Wentzensen, N., Weiss, N.S., Webb, P.M., van, d.B., van, d.V., Thompson, P.J., Strom,B.L., Spurdle, A.B., Soslow, R.A., Shu, X., Schairer, C., Sacerdote, C., Rohan, T.E., Robien, K., Risch, H.A., Ricceri, F., Rebbeck, T.R., Rastogi, R., Prescott, J., Polidoro, S., Park, Y., Olson, S.H., Moysich, K.B., Miller, A.B., McCullough, M.L., Matsuno, R.K.,Magliocco, A.M., Lurie, G., Lu, L., Lissowska, J., Liang, X., Lacey, J.V., Kolonel, L.N., Henderson, B.E., Hankinson,

S.E., Håkansson, N., Goodman, M.T., Gaudet, M.M., Garcia- Closas, M., Friedenreich, C.M., Freudenheim, J.L., Doherty, J., De Vivo, I., Courneya, K.S., Cook, L.S., Chen, C., Cerhan, J.R., Cai, H., Brinton, L.A., Bernstein, L., Anderson, K.E., Anton-Culver, H., Schouten, L.J. & Horn-Ross, P. 2013, Type I and II Endometrial Cancers: Have They Different Risk Factors?, JCO, vol. 31, no. 20, pp. 2607-2618.

32. McDonald, T.W., Annegers, J.F., O'Fallon, W.M., Dockerty, M.B., Malkasian, G.D.,Jr & Kurland, L.T. 1977, Exogenous estrogen and endometrial carcinoma: case-control and incidence study, American Journal of Obstetrics and Gynecology, vol. 127, no. 6, pp. 572-580.

33. Smith, D.C., Prentice, R., Thompson, D.J. & Herrmann, W.L. 1975, Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma, The New England journal of medicine, vol. 293, no. 23, pp. 1164-1167.

34. Hu, R., Hilakivi-Clarke, L. & Clarke, R. 2015, Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (Review, Oncology letters, vol. 9, no. 4, pp. 1495-1501.

35. Pinkerton, J.V. & Thomas, S. 2014, Use of SERMs for treatment in postmenopausal women, The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, vol. 142, pp. 142-154.

36. Bergman, L., Beelen, M.L., Gallee, M.P., Hollema, H., Benraadt, J. & van Leeuwen, F.E. 2000, Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer.

37. Gong TT, Wang YL, Ma XX. Age at menarche and endometrial cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep* 2015;5:14051.

38. Wu Y, Sun W, Liu H, Zhang D. Age at menopause and risk of developing endometrial cancer: a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2019;2019:8584130.

39. Wu QJ, Li YY, Tu C, Zhu J, Qian KQ, Feng TB, et al. Parity and endometrial cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Sci Rep* 2015;5:14243.

40. Mogren I, Stenlund H, Högberg U. Long-term impact of reproductive factors on the risk of cervical, endometrial, ovarian and breast cancer. *Acta Oncol* 2001;40:849–54.

41. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, Deming SL, Anderson K, Bernstein L, et al. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Am J Epidemiol* 2012;176:269–78.

42. Polesel J, Serraino D, Zucchetto A, Lucenteforte E, Dal Maso L, Levi F, et al. Cigarette smoking and endometrial cancer risk: the modifying effect of obesity. *Eur J Cancer Prev* 2009;18:476–81.

43. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008;121:501–8.e3.

44. Turati F, Gallus S, Tavani A, Tramacere I, Polesel J, Talamini R, et al. Alcohol and endometrial cancer risk: a case-control study and a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2010;21:1285–96.

45. Rosen MW, Tasset J, Kobernik EK, Smith YR, Johnston C, Quint EH. Risk factors for endometrial cancer or hyperplasia in adolescents and women 25 years old or younger. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2019;32:546–49.

46. Renehan, A.G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R.F. & Zwahlen, M. 2008, Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies.

47. Zhang, Y., Liu, H., Yang, S., Zhang, J., Qian, L. & Chen, X. 2014, Overweight, obesity and endometrial cancer risk: results from a systematic review and meta-analysis, The International journal of biological markers, vol. 29, no. 1, pp. e21-9.

48. Hidayat K, Zhou HJ, Shi BM. Influence of physical activity at a young age and lifetime physical activity on the risks of 3 obesity-related cancers: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Rev* 2020;78:1–18.

49. Moore SC, Gierach GL, Schatzkin A, Matthews CE. Physical activity, sedentary behaviours, and the prevention of endometrial cancer. *Br J Cancer* 2010;103, 933–8.

50. Trabert, B., Wentzensen, N., Felix, A.S., Yang, H.P., Sherman, M.E. & Brinton, L.A. 2015, Metabolic Syndrome and Risk of Endometrial Cancer in the United States: A Study in the SEER–Medicare Linked Database, Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, vol. 24, no. 1, pp. 261-267.

51. Nead, K.T., Sharp, S.J., Thompson, D.J., Painter, J.N., Savage, D.B., Semple, R.K., Barker, A., Australian National Endometrial Cancer Study Group (ANECS), Perry, J.R., Attia, J., Dunning, A.M., Easton, D.F., Holliday, E., Lotta, L.A., O'Mara, T., McEvoy, M., Pharoah, P.D., Scott, R.J., Spurdle, A.B., Langenberg, C., Wareham, N.J. & Scott, R.A. 2015, Evidence of a Causal Association Between Insulinemia and Endometrial Cancer: A Mendelian Randomization Analysis, Journal of the National Cancer Institute, vol. 107, no. 9, pp. 10.1093/jnci/djv178. Print 2015 Sep.

52. Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S, Pedersen B, Jonsson L, Eriksen PS, et al. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:23–9.

53. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;105:575–80.

54. Michels, K.A., Brinton, L.A., Pfeiffer, R.M. & Trabert, B. 2018, Oral Contraceptive Use and Risks of Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study, American Journal of Epidemiology

55. Jacob, L., Freyn, M., Kalder, M., Dinas, K. & Kostev, K. 2018, Impact of tobacco smoking on the risk of developing 25 different cancers in the UK: a retrospective study of 422,010 patients followed for up to 30 years, Oncotarget, vol. 9, no. 25, pp. 17420-17429.

56. Bevier, M., Sundquist, J. & Hemminki, K. 2011, Does the time interval between first and last birth influence the risk of endometrial and ovarian cancer?, European journal of cancer (Oxford, England : 1990), vol. 47, no. 4, pp. 586-591.

57. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer 2015, Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies, The Lancet.Oncology, vol. 16, no. 9, pp. 1061-1070.

58. Lu, K.H. 2008, Hereditary gynecologic cancers: differential diagnosis, surveillance, management and surgical prophylaxis, Familial cancer, vol. 7, no. 1, pp. 53-58.

59. Backes, F.J. & Cohn, D.E. 2011, Lynch syndrome, Clinical obstetrics and gynecology, vol. 54, no. 2, pp. 199-214.

60. Bartosch, C., Clarke, B. & Bosse, T. 2018, Gynaecological neoplasms in common familial syndromes (Lynch and HBOC), Pathology, vol. 50, no. 2, pp. 222-237.

61. Broaddus, R.R., Lynch, H.T., Chen, L.M., Daniels, M.S., Conrad, P., Munsell, M.F., White, K.G., Luthra, R. & Lu, K.H. 2006, Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma, Cancer, vol. 106, no. 1, pp. 87-94.

62. Ring, K.L., Garcia, C., Thomas, M.H. & Modesitt, S.C. 2017, Current and future role of genetic screening in gynecologic malignancies, American Journal of Obstetrics and Gynecology, vol. 217, no. 5, pp. 512-521.

63. Committee on Practice Bulletins-Gynecology & Society of Gynecologic Oncology 2014, ACOG Practice Bulletin No. 147: Lynch syndrome, Obstetrics and gynecology, vol. 124, no. 5, pp. 1042-1054.

64. Briggs, S. & Tomlinson, I. 2013, Germline and somatic polymerase epsilon and delta mutations define a new class of hypermutated colorectal and endometrial cancers, The Journal of pathology, vol. 230, no. 2, pp. 148-153.

65. Tan, M.H., Mester, J.L., Ngeow, J., Rybicki, L.A., Orloff, M.S. & Eng, C. 2012, Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations, Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, vol. 18, no. 2, pp. 400- 407.

66. Bruchim, I., Amichay, K., Kidron, D., Attias, Z., Biron-Shental, T., Drucker, L., Friedman, E., Werner, H. & Fishman, A. 2010, BRCA1/2 germline mutations in Jewish patients with uterine serous carcinoma, International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society, vol. 20, no. 7, pp. 1148-1153.

67. Shu, C.A., Pike, M.C., Jotwani, A.R., Friebel, T.M., Soslow, R.A., Levine, D.A., Nathanson, K.L., Konner, J.A., Arnold, A.G., Bogomolniy, F., Dao, F., Olvera, N., Bancroft, E.K., Goldfrank, D.J., Stadler, Z.K., Robson, M.E., Brown, C.L., Leitao, M.M.,Jr, Abu-Rustum, N.R., Aghajanian, C.A., Blum, J.L., Neuhausen, S.L., Garber, J.E., Daly, M.B., Isaacs, C., Eeles, R.A., Ganz, P.A., Barakat, R.R., Offit, K., Domchek, S.M., Rebbeck, T.R. & Kauff, N.D. 2016, Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations, JAMA oncology, vol. 2, no. 11, pp. 1434-1440.

68. Mersch, J., Jackson, M.A., Park, M., Nebgen, D., Peterson, S.K., Singletary, C., Arun, B.K. & Litton, J.K. 2015, Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian, Cancer, vol. 121, no. 2, pp. 269-275.

69. Mutter, G.L. 2000, Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group, Gynecologic oncology, vol. 76, no. 3, pp. 287-290.

70. ESGO, European Society of Gynaecological Oncology 2009, Textbook of Gynaecological Oncology, .

71. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer.* 1985;56(2):403–12.

72. Trimble CL, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 2006;106(4):812–9.

73. Shutter J, Wright TC., Jr. Prevalence of underlying adenocarcinoma in women with atypical endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol.* 2005;24(4):313–8.

74. Hahn HS, et al. Concurrent endometrial carcinoma following hysterectomy for atypical endometrial hyperplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;150(1):80–3.

75. Wheeler, D.T., Bell, K.A., Kurman, R.J. & Sherman, M.E. 2000, Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation, The American Journal of Surgical Pathology, vol. 24, no. 6, pp. 797-806.

76. Ambros, R.A., Sherman, M.E., Zahn, C.M., Bitterman, P. & Kurman, R.J. 1995, Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation, Human pathology, vol. 26, no. 11, pp. 1260-1267.

77. Lax, S.F. 2017, Pathology of Endometrial Carcinoma, Advances in Experimental Medicine and Biology, vol. 943, pp. 75-96.

78. Goldstein, R.B., Bree, R.L., Benson, C.B., Benacerraf, B.R., Bloss, J.D., Carlos, R., Fleischer, A.C., Goldstein, S.R., Hunt, R.B., Kurman, R.J., Kurtz, A.B., Laing, F.C., Parsons, A.K., Smith-Bindman, R. & Walker, J. 2001, Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-

Sponsored Consensus Conference statement, Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine, vol. 20, no. 10, pp. 1025-1036.

79. Hung CM, Garcia-Haro L, Sparks CA, Guertin DA. mTOR-dependent cell survival mechanisms. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 Dec 1;4(12).

80. Cancer of the Uterus (Endometrial Cancer). The Merck Manuals.

81. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Petereit D. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. International journal of radiation oncology, biology, physics. Aug 1 2000;48(1):201-211.

82. Kimberly K. Leslie, MD, Professor and Chair,a Kristina W. Thiel, PhD, Assistant Research Scientist,b Michael J. Goodheart, MD, Assistant Professor,c Koen De Geest, MD, Professor,d Yichen Jia, Undergraduate Research Assistant,e and Shujie Yang, PhD, Postdoctoral Scholarf. 2012, Endometrial Cancer, Obstet Gynecol Clin North Am. 2012 Jun; 39(2): 255–268. doi: 10.1016/j.ogc.2012.04.001

83. Clarke, M.A., Long, B.J., Del Mar Morillo, A., Arbyn, M., Bakkum-Gamez, J.N. & Wentzensen, N. 2018, Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis, JAMA internal medicine, vol. 178, no. 9, pp. 1210-1222.

84. Gupta, J.K., Chien, P.F., Voit, D., Clark, T.J. & Khan, K.S. 2002, Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis, Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica, vol. 81, no. 9, pp. 799-816.

85. Smith-Bindman, R., Kerlikowske, K., Feldstein, V.A., Subak, L., Scheidler, J., Segal, M., Brand, R. & Grady, D. 1998, Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities, Jama, vol. 280, no. 17, pp. 1510-1517.

86. Tabor, A., Watt, H.C. & Wald, N.J. 2002, Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding, Obstetrics and gynecology, vol. 99, no. 4, pp. 663-670.

87. Dijkhuizen, F.P., Mol, B.W., Brolmann, H.A. & Heintz, A.P. 2000, The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis, Cancer, vol. 89, no. 8, pp. 1765-1772.

88. Reijnen, C., Visser, N.C.M., Bulten, J., Massuger, L.F.A.G., van der Putten, L.J.M. & Pijnenborg, J.M.A. 2017, Diagnostic accuracy of endometrial biopsy in relation to the amount of tissue, Journal of clinical pathology, vol. 70, no. 11, pp. 941-946.

89. Visser, N.C.M., Reijnen, C., Massuger, L.F.A.G., Nagtegaal, I.D., Bulten, J. & Pijnenborg,J.M.A. 2017, Accuracy of Endometrial Sampling in Endometrial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis, Obstetrics and gynecology, vol. 130, no. 4, pp. 803-813.

90. Lin, M.Y., Dobrotwir, A., McNally, O., Abu-Rustum, N.R. & Narayan, K. 2018, Role of imaging in the routine management of endometrial cancer, International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, vol. 143 Suppl 2, pp. 109-117.

91. ACOG Committee Opinion 2018, ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding, Obstetrics and gynecology, vol. 131, no. 5, pp. e124-e129.

92. Karlsson, B., Granberg, S., Wikland, M., Ylostalo, P., Torvid, K., Marsal, K. & Valentin, L. 1995, Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study, American Journal of Obstetrics and Gynecology, vol. 172, no. 5, pp. 1488-1494.

93. Wong, A.S., Lao, T.T., Cheung, C.W., Yeung, S.W., Fan, H.L., Ng, P.S., Yuen, P.M. & Sahota, D.S. 2016, Reappraisal of endometrial thickness for the detection of endometrial cancer in postmenopausal bleeding: a retrospective cohort study, BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology, vol. 123, no. 3, pp. 439-446.

94. Practice Bulletin 2015, Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer, Obstetrics and gynecology, vol. 125, no. 4, pp. 1006-1026.

95. Colombo, N., Creutzberg, C., Amant, F., Bosse, T., Gonzalez-Martin, A., Ledermann, J., Marth, C., Nout, R., Querleu, D., Mirza, M.R., Sessa, C. & ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group 2016, ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up, International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society, vol. 26, no. 1, pp. 2-30.

96. Alcazar, J.L., Orozco, R., Martinez-Astorquiza Corral, T., Juez, L., Utrilla-Layna, J., Minguez, J.A. & Jurado, M. 2015, Transvaginal ultrasound for preoperative assessment of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta- analysis, Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, vol. 46, no. 4, pp. 405-413.

97. Christensen, J.W., Dueholm, M., Hansen, E.S., Marinovskij, E., Lundorf, E. & Ortoft, G. 2016, Assessment of myometrial invasion in endometrial cancer using three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging, Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica, vol. 95, no. 1, pp. 55-64.

98. Green, R.W., Valentin, L., Alcazar, J.L., Chiappa, V., Erdodi, B., Franchi, D., Fruhauf, F., Fruscio, R., Guerriero, S., Graupera, B., Jakab, A., di Legge, A., Ludovisi, M., Mascilini, F., Pascual, M.A., van den Bosch, T. & Epstein, E. 2018, Endometrial cancer off-line staging using two-dimensional transvaginal ultrasound and three-dimensional volume contrast imaging: Intermethod agreement, interrater reliability and diagnostic accuracy, Gynecologic oncology, vol. 150, no. 3, pp. 438-445.

99. Luomaranta, A., Leminen, A. & Loukovaara, M. 2015, Magnetic resonance imaging in the assessment of high-risk features of endometrial carcinoma: a meta-analysis, International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society, vol. 25, no. 5, pp. 837-842.

100. Antonsen, S.L., Jensen, L.N., Loft, A., Berthelsen, A.K., Costa, J., Tabor, A., Qvist, I., Hansen, M.R., Fisker, R., Andersen, E.S., Sperling, L., Nielsen, A.L., Asmussen, J., Hogdall, E., Fago-Olsen, C.L., Christensen, I.J., Nedergaard, L., Jochumsen, K. & Hogdall, C. 2013, MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study, Gynecologic oncology, vol. 128, no. 2, pp. 300-308.

101. Epstein, E. & Blomqvist, L. 2014, Imaging in endometrial cancer, Best practice & research.Clinical obstetrics & gynaecology, vol. 28, no. 5, pp. 721-739.

102. Savelli, L., Ceccarini, M., Ludovisi, M., Fruscella, E., De Iaco, P.A., Salizzoni, E., Mabrouk, M., Manfredi, R., Testa, A.C. & Ferrandina, G. 2008, Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging, Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the

International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, vol. 31, no. 5, pp. 560-566.

103. Reich, O., Winter, R., Pickel, H., Tamussino, K., Haas, J. & Petru, E. 1996, Does the size of pelvic lymph nodes predict metastatic involvement in patients with endometrial cancer?, International Journal of Gynecological Cancer, vol. 6, no. 6, pp. 445-447.

104. Ayhan, A., Tuncer, Z.S., Tuncer, R., Yuce, K. & Kucukali, T. 1995, Tumor status of lymph nodes in early endometrial cancer in relation to lymph node size, European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology, vol. 60, no. 1, pp. 61-63.

105. Faria, S., Devine, C., Viswanathan, C., Javadi, S., Korivi, B.R. & Bhosale, P.R. 2018, FDG- PET Assessment of Other Gynecologic Cancers, PET clinics, vol. 13, no. 2, pp. 203-223.

106. Kitajima, K., Murakami, K., Yamasaki, E., Kaji, Y. & Sugimura, K. 2009, Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer, European radiology, vol. 19, no. 6, pp. 1529- 1536.

107. Park, J.Y., Kim, E.N., Kim, D.Y., Suh, D.S., Kim, J.H., Kim, Y.M., Kim, Y.T. & Nam, J.H. 2008, Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer, Gynecologic oncology, vol. 108, no. 3, pp. 486-492.

108. Mao, Y., Wan, X., Chen, Y., Lv, W. & Xie, X. 2008, Evaluation of the accuracy of intra- operative gross examination for the surgical management of endometrial cancer, European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology, vol. 141, no. 2, pp. 179-182.

109. Marcickiewicz, J. & Sundfeldt, K. 2011, Accuracy of intraoperative gross visual assessment of myometrial invasion in endometrial cancer, Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica, vol. 90, no. 8, pp. 846-851.

110. Lax, S.F., Tamussino, K.F. & Lang, P.F. 2016, Metastatic mechanisms of uterine malignancies and therapeutic consequences, *Der Pathologe*, vol. 37, no. 6, pp. 549-556.

111. Amant, F., Mirza, M.R., Koskas, M. & Creutzberg, C.L. 2018, Cancer of the corpus uteri, International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, vol. 143 Suppl 2, pp. 37-50.

112. Geppert, B., Lonnerfors, C., Bollino, M., Arechvo, A. & Persson, J. 2017, A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer, Gynecologic oncology, vol. 145, no. 2, pp. 256-261.

113. Mutch DG. The New FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium, and sarcomas. Gynecol Oncol. 2009;115:325–328.

114. Creasman WT, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2006;95(Suppl 1):S105–43.

115. Gultekin M, et al. Comparison of FIGO 1988 and 2009 staging systems for endometrial carcinoma. *Med Oncol.* 2012

116. Page BR, et al. Does the FIGO 2009 Endometrial Cancer Staging System More Accurately Correlate With Clinical Outcome in Different Histologies?: Revised Staging, Endometrial Cancer, Histology. Int J Gynecol Cancer. 2012

117. Lewin, S.N. & Wright, J.D. 2011, Comparative Performance of the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics' Staging System for Uterine Corpus Cancer, Obstetrics and gynecology, vol. 117, no. 5, pp. 1226.

118. Pecorelli, S. 2009, Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium, International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, vol. 105, no. 2, pp. 103-104.

119. Edge, S.B. & Edge, S.B. 2010, AJCC cancer staging handbook : from the AJCC cancer staging manual, 7th ed edn, Springer, New York.

120. Werner, H.M., Trovik, J., Marcickiewicz, J., Tingulstad, S., Staff, A.C., Amant, F., Salvesen,H.B. & MoMaTEC study group 2012, Revision of FIGO surgical staging in 2009 for endometrial cancer validates to improve risk stratification, Gynecologic oncology, vol. 125, no. 1, pp. 103-108.

121. Olawaiye, A.B. & Mutch, D.G. 2018, Lymphnode staging update in the American Joint Committee on Cancer 8th Edition cancer staging manual, Gynecologic oncology, vol. 150, no. 1, pp. 7-8.

122. Holloway, R.W., Gupta, S., Stavitzski, N.M., Zhu, X., Takimoto, E.L., Gubbi, A., Bigsby, G.E., Brudie, L.A., Kendrick, J.E. & Ahmad, S. 2016, Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis, *Gynecologic oncology*, vol. 141, no. 2, pp. 206-210.

123. St Clair, C.M., Eriksson, A.G., Ducie, J.A., Jewell, E.L., Alektiar, K.M., Hensley, M.L., Soslow, R.A., Abu-Rustum, N.R. & Leitao, M.M.,Jr 2016, Low-Volume Lymph Node Metastasis Discovered During Sentinel Lymph Node Mapping for Endometrial Carcinoma, *Annals of surgical oncology*, vol. 23, no. 5, pp. 1653-1659.

124. Touboul, C., Bentivegna, E., Uzan, C., Gouy, S., Pautier, P., Lhomme, C., Duvillard, P., Haie- Meder, C. & Morice, P. 2013, Sentinel lymph node in endometrial cancer: a review, *Current oncology reports*, vol. 15, no. 6, pp. 559-565.

125. Kim, C.H., Soslow, R.A., Park, K.J., Barber, E.L., Khoury-Collado, F., Barlin, J.N., Sonoda, Y., Hensley, M.L., Barakat, R.R. & Abu-Rustum, N.R. 2013, Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging, *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, vol. 23, no. 5, pp. 964-970.

126. Todo, Y., Kato, H., Okamoto, K., Minobe, S., Yamashiro, K. & Sakuragi, N. 2016, Isolated tumor cells and micrometastases in regional lymph nodes in stage I to II endometrial cancer, *Journal of gynecologic oncology*, vol. 27, no. 1, pp. e1.

127. Geppert, B., Lonnerfors, C., Bollino, M. & Persson, J. 2018, Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer-Feasibility, safety and lymphatic complications, Gynecologic oncology, vol. 148, no. 3, pp. 491-498.

128. ASTEC study group, Kitchener, H., Swart, A.M., Qian, Q., Amos, C. & Parmar, M.K. 2009, Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study, Lancet (London, England), vol. 373, no. 9658, pp. 125-136.

129. Benedetti Panici, P., Basile, S., Maneschi, F., Alberto Lissoni, A., Signorelli, M., Scambia, G., Angioli, R., Tateo, S., Mangili, G., Katsaros, D., Garozzo, G., Campagnutta, E., Donadello, N., Greggi, S., Melpignano, M., Raspagliesi, F., Ragni, N., Cormio, G., Grassi, R., Franchi, M., Giannarelli, D., Fossati, R., Torri, V., Amoroso, M., Croce, C. & Mangioni, C. 2008, Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial, Journal of the National Cancer Institute, vol. 100, no. 23, pp. 1707-1716.

130. Kim, H.S., Suh, D.H., Kim, M.K., Chung, H.H., Park, N.H. & Song, Y.S. 2012, Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis, Japanese journal of clinical oncology, vol. 42, no. 5, pp. 405-412.

131. Mariani, A., Dowdy, S.C., Cliby, W.A., Gostout, B.S., Jones, M.B., Wilson, T.O. & Podratz, K.C. 2008, Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging, *Gynecologic oncology*, vol. 109, no. 1, pp. 11-18.

132. Soliman, P.T., Frumovitz, M., Spannuth, W., Greer, M.J., Sharma, S., Schmeler, K.M., Ramirez, P.T., Levenback, C.F. & Ramondetta, L.M. 2010, Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists, *Gynecologic oncology*, vol. 119, no. 2, pp. 291-294.

133. Abu-Rustum, N.R., Gomez, J.D., Alektiar, K.M., Soslow, R.A., Hensley, M.L., Leitao, M.M.,Jr, Gardner, G.J., Sonoda, Y., Chi, D.S. & Barakat, R.R. 2009, The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes, Gynecologic oncology, vol. 115, no. 2, pp. 236-238.

134. Kumar, S., Podratz, K.C., Bakkum-Gamez, J.N., Dowdy, S.C., Weaver, A.L., McGree, M.E., Cliby, W.A., Keeney, G.L., Thomas, G. & Mariani, A. 2014, Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer, Gynecologic oncology, vol. 132, no. 1, pp. 38-43.

135. Milam MR, et al. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2012;119(2 Pt 1):286–92.

136. Creasman, W.T., Morrow, C.P., Bundy, B.N., Homesley, H.D., Graham, J.E. & Heller, P.B. 1987, Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study, Cancer, vol. 60, no. 8 Suppl, pp. 2035-2041.

137. Morrow CP, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1991;40(1):55–65.

138. Lurain JR, et al. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol.* 1991;78(1):63–9.

139. Kitchener H, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 2009;373(9658):125–36.

140. Abu-Rustum, N.R. 2014, Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging, Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN, vol. 12, no. 2, pp. 288-297.

141. Rossi, E.C., Ivanova, A. & Boggess, J.F. 2012, Robotically assisted fluorescence-guided lymph node mapping with ICG for gynecologic malignancies: a feasibility study, Gynecologic oncology, vol. 124, no. 1, pp. 78-82.

142. Staley, A., Sullivan, S.A. & Rossi, E.C. 2017, Sentinel Lymph Node Technique in Endometrial Cancer, Obstetrical & gynecological survey, vol. 72, no. 5, pp. 289-295.

143. Barlin, J.N., Khoury-Collado, F., Kim, C.H., Leitao, M.M.,Jr, Chi, D.S., Sonoda, Y., Alektiar, K., DeLair, D.F., Barakat, R.R. & Abu-Rustum, N.R. 2012, The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes, Gynecologic oncology, vol. 125, no. 3, pp. 531-535.

144. Zahl Eriksson, A.G., Ducie, J., Ali, N., McGree, M.E., Weaver, A.L., Bogani, G., Cliby, W.A., Dowdy, S.C., Bakkum-Gamez, J.N., Abu-Rustum, N.R., Mariani, A. & Leitao, M.M.,Jr 2016, Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion, Gynecologic oncology, vol. 140, no. 3, pp. 394-399.

145. Ducie, J.A., Eriksson, A.G.Z., Ali, N., McGree, M.E., Weaver, A.L., Bogani, G., Cliby, W.A.,Dowdy, S.C., Bakkum-Gamez, J.N., Soslow, R.A., Keeney, G.L., Abu-Rustum, N.R., Mariani, A. & Leitao, M.M.,Jr 2017, Comparison of a sentinel lymph node mapping algorithm and comprehensive lymphadenectomy in the

detection of stage IIIC endometrial carcinoma at higher risk for nodal disease, Gynecologic oncology, vol. 147, no. 3, pp.541-548.

146. Schlappe, B.A., Weaver, A.L., Ducie, J.A., Eriksson, A.G.Z., Dowdy, S.C., Cliby, W.A., Glaser, G.E., Soslow, R.A., Alektiar, K.M., Makker, V., Abu-Rustum, N.R., Mariani, A. & Leitao, M.M. 2018, Multicenter study comparing oncologic outcomes between two nodal assessment methods in patients with deeply invasive endometrioid endometrial carcinoma: A sentinel lymph node algorithm versus a comprehensive pelvic and paraaortic lymphadenectomy.

147. Chi, D.S., Barakat, R.R., Palayekar, M.J., Levine, D.A., Sonoda, Y., Alektiar, K., Brown, C.L. & Abu-Rustum, N.R. 2008, The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology, International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society, vol. 18, no. 2, pp. 269-273.

148. Hagen, B., Valla, M., Aune, G., Ravlo, M., Abusland, A.B., Araya, E., Sundset, M. & Tingulstad, S. 2016, Indocyanine green fluorescence imaging of lymph nodes during robotic-assisted laparoscopic operation for endometrial cancer. A prospective validation study using a sentinel lymph node surgical algorithm, Gynecologic oncology, vol. 143, no. 3, pp. 479-483.

149. Persson, J., Geppert, B., Lonnerfors, C., Bollino, M. & Masback, A. 2017, Description of a reproducible anatomically based surgical algorithm for detection of pelvic sentinel lymph nodes in endometrial cancer, Gynecologic oncology, vol. 147, no. 1, pp. 120-125.

150. Leitao, M.M.,Jr, Kehoe, S., Barakat, R.R., Alektiar, K., Gattoc, L.P., Rabbitt, C., Chi, D.S., Soslow, R.A. & Abu-Rustum, N.R. 2008, Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma, Gynecologic oncology, vol. 111, no. 2, pp. 244-248.

151. Boronow, R.C., Morrow, C.P., Creasman, W.T., Disaia, P.J., Silverberg, S.G., Miller, A. & Blessing, J.A. 1984, Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study, Obstetrics and gynecology, vol. 63, no. 6, pp. 825-832.

152. Canlorbe, G., Bendifallah, S., Laas, E., Raimond, E., Graesslin, O., Hudry, D., Coutant, C., Touboul, C., Bleu, G., Collinet, P., Cortez, A., Darai, E. & Ballester, M. 2016, Tumor Size, an Additional Prognostic Factor to Include in Low-Risk

Endometrial Cancer: Results of a French Multicenter Study, Annals of surgical oncology, vol. 23, no. 1, pp. 171-177.

153. Schink, J.C., Rademaker, A.W., Miller, D.S. & Lurain, J.R. 1991, Tumor size in endometrial cancer, Cancer, vol. 67, no. 11, pp. 2791-2794.

154. Kumar, S., Bandyopadhyay, S., Semaan, A., Shah, J.P., Mahdi, H., Morris, R., Munkarah, A. & Ali-Fehmi, R. 2011, The role of frozen section in surgical staging of low risk endometrial cancer, PloS one, vol. 6, no. 9, pp. e21912.

155. AlHilli, M.M., Podratz, K.C., Dowdy, S.C., Bakkum-Gamez, J.N., Weaver, A.L., McGree, M.E., Kumar, S., Keeney, G.L., Cliby, W.A. & Mariani, A. 2013, Preoperative biopsy and intraoperative tumor diameter predict lymph node dissemination in endometrial cancer, Gynecologic oncology, vol. 128, no. 2, pp. 294-299.

156. Aristizabal, P., Graesslin, O., Barranger, E., Clavel-Chapelon, F., Haddad, B., Luton, D., Darai, E., Rouzier, R. & Koskas, M. 2014, A suggested modification to FIGO stage I endometrial cancer, Gynecologic oncology, vol. 133, no. 2, pp. 192-196.

157. Guntupalli, S.R., Zighelboim, I., Kizer, N.T., Zhang, Q., Powell, M.A., Thaker, P.H., Goodfellow, P.J. & Mutch, D.G. 2012, Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer, Gynecologic oncology, vol. 124, no. 1, pp. 31-35.

158. Cusano, E., Myers, V., Samant, R., Sudai, T., Keller, A., Le, T., E, C., Grimes, S. & Xu, Y. 2018, Prognostic Significance of Lymphovascular Space Invasion in the Absence of Lymph Node Metastases in Early-Stage Endometrial Cancer, International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society, vol. 28, no. 5, pp. 890-894.

159. Jorge, S., Hou, J.Y., Tergas, A.I., Burke, W.M., Huang, Y., Hu, J.C., Ananth, C.V., Neugut, A.I., Hershman, D.L. & Wright, J.D. 2016, Magnitude of risk for nodal metastasis associated with lymphvascular space invasion for endometrial cancer, Gynecologic oncology, vol. 140, no. 3, pp. 387-393.

160. Kwon, J.S., Qiu, F., Saskin, R. & Carey, M.S. 2009, Are uterine risk factors more important than nodal status in predicting survival in endometrial cancer?, Obstetrics and gynecology, vol. 114, no. 4, pp. 736-743.

161. Barrena Medel, N.I., Herzog, T.J., Deutsch, I., Burke, W.M., Sun, X., Lewin, S.N. & Wright, J.D. 2011, Comparison of the prognostic significance of uterine factors and nodal status for endometrial cancer, American Journal of Obstetrics and Gynecology, vol. 204, no. 3, pp. 248.e1-248.e7.

162. Milgrom, S.A., Kollmeier, M.A., Abu-Rustum, N.R., O'Cearbhaill, R.E., Barakat, R.R. & Alektiar, K.M. 2014, Quantifying the risk of recurrence and death in stage III (FIGO 2009) endometrial cancer, Gynecologic oncology, vol. 134, no. 2, pp. 297-301.

163. Vargas, R., Rauh-Hain, J.A., Clemmer, J., Clark, R.M., Goodman, A. & Growdon, W.B. 2014, Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis, vol. 133, no. 2, pp. 216-220.

164. Garg, G., Gao, F., Wright, J.D., Hagemann, A.R., Mutch, D.G. & Powell, M.A. 2013, Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer, Gynecologic oncology, vol. 128, no. 1, pp. 77-82.

165. Han, K.H., Park, N.H., Kim, H.S., Chung, H.H., Kim, J.W. & Song, Y.S. 2014, Peritoneal cytology: a risk factor of recurrence for non-endometrioid endometrial cancer, Gynecologic oncology, vol. 134, no. 2, pp. 293-296.

166. Matsuo, K., Yabuno, A., Hom, M.S., Shida, M., Kakuda, M., Adachi, S., Mandelbaum, R.S., Ueda, Y., Hasegawa, K., Enomoto, T., Mikami, M. & Roman, L.D. 2018, Significance of abnormal peritoneal cytology on survival of women with stage I–II endometrioid endometrial cancer.

167. Koh, W.J., Abu-Rustum, N.R., Bean, S., Bradley, K., Campos, S.M., Cho, K.R., Chon, H.S.,Chu, C., Cohn, D., Crispens, M.A., Damast, S., Dorigo, O., Eifel, P.J., Fisher, C.M., Frederick, P., Gaffney, D.K., George, S., Han, E., Higgins, S., Huh, W.K., Lurain, J.R.,3rd, Mariani, A., Mutch, D., Nagel, C., Nekhlyudov, L., Fader, A.N., Remmenga, S.W., Reynolds, R.K., Tillmanns, T., Ueda, S., Wyse, E., Yashar, C.M., McMillian, N.R. & Scavone, J.L. 2018, Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN, vol. 16, no. 2, pp. 170-199.

168. Frost, J.A., Webster, K.E., Bryant, A. & Morrison, J. 2017, Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer, The Cochrane database of systematic reviews, vol. 10, pp. CD007585.

169. Akbayir, O., Corbacioglu Esmer, A., Numanoglu, C., Cilesiz Goksedef, B.P., Akca, A., Bakir, L.V. & Kuru, O. 2012, Influence of body mass index on clinicopathologic features, surgical morbidity and outcome in patients with endometrial cancer, Archives of Gynecology and Obstetrics, vol. 286, no. 5, pp. 1269-1276.

170. Crosbie, E.J., Roberts, C., Qian, W., Swart, A.M., Kitchener, H.C. & Renehan, A.G. 2012, Body mass index does not influence post-treatment survival in early stage endometrial cancer: results from the MRC ASTEC trial, European journal of cancer (Oxford, England : 1990), vol. 48, no. 6, pp. 853-864.

171. Ko, E.M., Walter, P., Clark, L., Jackson, A., Franasiak, J., Bolac, C., Havrilesky, L., Secord, A.A., Moore, D.T., Gehrig, P.A. & Bae-Jump, V.L. 2014, The complex triad of obesity, diabetes and race in Type I and II endometrial cancers: prevalence and prognostic significance, Gynecologic oncology, vol. 133, no. 1, pp. 28-32.

172. Benedetti Panici, P., Basile, S., Salerno, M.G., Di Donato, V., Marchetti, C., Perniola, G., Palagiano, A., Perutelli, A., Maneschi, F., Lissoni, A.A., Signorelli, M., Scambia, G., Tateo, S., Mangili, G., Katsaros, D., Campagnutta, E., Donadello, N., Greggi, S., Melpignano, M., Raspagliesi, F., Cormio, G., Grassi, R., Franchi, M., Giannarelli, D., Fossati, R., Torri, V., Croce, C. & Mangioni, C. 2014, Secondary analyses from a randomized clinical trial: age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma, American Journal of Obstetrics and Gynecology, vol. 210, no. 4, pp. 363.e1-363.e10.

173. Njolstad, T.S., Engerud, H., Werner, H.M., Salvesen, H.B. & Trovik, J. 2013, Preoperative anemia, leukocytosis and thrombocytosis identify aggressive endometrial carcinomas, Gynecologic oncology, vol. 131, no. 2, pp. 410-415.

174. Andersen, C.L., Eskelund, C.W., Siersma, V.D., Felding, P., Lind, B., Palmblad, J., Bjerrum, O.W., Friis, S., Hasselbalch, H.C. & de Fine Olivarius, N. 2015, Is thrombocytosis a valid indicator of advanced stage and high mortality of gynecological cancer?, Gynecologic oncology, vol. 139, no. 2, pp. 312-318.

175. Cho, M.S., Bottsford-Miller, J., Vasquez, H.G., Stone, R., Zand, B., Kroll, M.H., Sood, A.K. & Afshar-Kharghan, V. 2012, Platelets increase the proliferation of ovarian cancer cells, Blood, vol. 120, no. 24, pp. 4869-4872.

176. Labelle, M., Begum, S. & Hynes, R.O. 2011, Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis, Cancer cell, vol. 20, no. 5, pp. 576-590.

177. Li, N. 2016, Platelets in cancer metastasis: To help the villain to do evil, International journal of cancer, vol. 138, no. 9, pp. 2078-2087.

178. Tesfamariam, B. 2016, Involvement of platelets in tumor cell metastasis, Pharmacology & therapeutics, vol. 157, pp. 112-119.

179. Chen, Y.L., Huang, C.Y., Chien, T.Y., Huang, S.H., Wu, C.J. & Ho, C.M. 2011, Value of pre- operative serum CA125 level for prediction of prognosis in patients with endometrial cancer, The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology, vol. 51, no. 5, pp. 397-402.

180. Nicklin, J., Janda, M., Gebski, V., Jobling, T., Land, R., Manolitsas, T., McCartney, A., Nascimento, M., Perrin, L., Baker, J.F., Obermair, A. & LACE Trial Investigators 2012, The utility of serum CA-125 in predicting extra-uterine disease in apparent early-stage endometrial cancer, International journal of cancer, vol. 131, no. 4, pp. 885-890.

181. Salani, R., Khanna, N., Frimer, M., Bristow, R.E. & Chen, L.M. 2017, An update on post- treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations, Gynecologic oncology, vol. 146, no. 1, pp. 3-10.

182. Schwartz, Z.P., Frey, M.K., Philips, S. & Curtin, J.P. 2017, Endometrial cancer surveillance adherence reduces utilization and subsequent costs, Gynecologic oncology, vol. 146, no. 3, pp. 514-518.

183. Mariani, A., Webb, M.J., Keeney, G.L., Haddock, M.G., Calori, G. & Podratz, K.C. 2000, Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary?, American Journal of Obstetrics and Gynecology, vol. 182, no. 6, pp. 1506-1519.

184. Convery, P.A., Cantrell, L.A., Di Santo, N., Broadwater, G., Modesitt, S.C., Secord, A.A. & Havrilesky, L.J. 2011, Retrospective review of an intraoperative algorithm to predict lymph node metastasis in low-grade endometrial adenocarcinoma, Gynecologic oncology, vol. 123, no. 1, pp. 65-70.

185. Bogani, G., Dowdy, S.C., Cliby, W.A., Ghezzi, F., Rossetti, D. & Mariani, A. 2014, Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer:

current evidence, The journal of obstetrics and gynaecology research, vol. 40, no. 2, pp. 301-311.

186. Cox Bauer, C.M., Greer, D.M., Kram, J.J.F. & Kamelle, S.A. 2016, Tumor diameter as a predictor of lymphatic dissemination in endometrioid endometrial cancer, Gynecologic oncology, vol. 141, no. 2, pp. 199-205.

187. Horan, T.C., Andrus, M. & Dudeck, M.A. 2008, CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting, American Journal of Infection Control, vol. 36, no. 5, pp. 309-332.

188. Brummer, T.H., Jalkanen, J., Fraser, J., Heikkinen, A.M., Kauko, M., Makinen, J., Seppala, T., Sjoberg, J., Tomas, E. & Harkki, P. 2011, FINHYST, a prospective study of 5279 hysterectomies: complications and their risk factors, Human reproduction (Oxford, England), vol. 26, no. 7, pp. 1741-1751.

189. Bakkum-Gamez, J.N., Dowdy, S.C., Borah, B.J., Haas, L.R., Mariani, A., Martin, J.R., Weaver, A.L., McGree, M.E., Cliby, W.A. & Podratz, K.C. 2013, Predictors and costs of surgical site infections in patients with endometrial cancer, Gynecologic oncology, vol. 130, no. 1, pp. 100-106.

190. Kadija, S., Stefanovic, A., Jeremic, K., Tavcar, J., Argirovic, R. & Pantovic, S. 2012, Malignant disease as a risk factor for surgical site infection, Clinical and experimental obstetrics & gynecology, vol. 39, no. 1, pp. 53-56.

191. Erekson, E.A., Yip, S.O., Ciarleglio, M.M. & Fried, T.R. 2011, Postoperative complications after gynecologic surgery, Obstetrics and gynecology, vol. 118, no. 4, pp. 785-793.

192. Korol, E., Johnston, K., Waser, N., Sifakis, F., Jafri, H.S., Lo, M. & Kyaw, M.H. 2013, A systematic review of risk factors associated with surgical site infections among surgical patients, PloS one, vol. 8, no. 12, pp. e83743.

193. ACOG Practice Bulletin 2018, ACOG Practice Bulletin No. 195: Prevention of Infection After Gynecologic Procedures, Obstetrics and gynecology, vol. 131, no. 6, pp. e172-e189.

194. Steiner, H.L. & Strand, E.A. 2017, Surgical-site infection in gynecologic surgery: pathophysiology and prevention, American Journal of Obstetrics and Gynecology, vol. 217, no. 2, pp. 121-128.

195. Dowdy, S.C., Borah, B.J., Bakkum-Gamez, J.N., Weaver, A.L., McGree, M.E., Haas, L.R., Keeney, G.L., Mariani, A. & Podratz, K.C. 2012, Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer, Gynecologic oncology, vol. 127, no. 1, pp. 5-10.

196. Yost, K.J., Cheville, A.L., Al-Hilli, M.M., Mariani, A., Barrette, B.A., McGree, M.E., Weaver, A.L. & Dowdy, S.C. 2014, Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life, Obstetrics and gynecology, vol. 124, no. 2 Pt 1, pp. 307-315.

197. Mourits, M.J., Bijen, C.B., Arts, H.J., ter Brugge, H.G., van der Sijde, R., Paulsen, L., Wijma, J., Bongers, M.Y., Post, W.J., van der Zee, A.G. & de Bock, G.H. 2010, Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial, *The Lancet.Oncology*, vol. 11, no. 8, pp. 763-771.

198. Obermair, A., Janda, M., Baker, J., Kondalsamy-Chennakesavan, S., Brand, A., Hogg, R., Jobling, T.W., Land, R., Manolitsas, T., Nascimento, M., Neesham, D., Nicklin, J.L., Oehler, M.K., Otton, G., Perrin, L., Salfinger, S., Hammond, I., Leung, Y., Sykes, P., Ngan, H., Garrett, A., Laney, M., Ng, T.Y., Tam, K., Chan, K., Wrede, D.H., Pather, S., Simcock, B., Farrell, R., Robertson, G., Walker, G., McCartney, A. & Gebski, V. 2012, Improved surgical safety after laparoscopic compared to open surgery for apparent early stage endometrial cancer: results from a randomised controlled trial, *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, vol. 48, no. 8, pp. 1147-1153.

199. Walker, J.L., Piedmonte, M.R., Spirtos, N.M., Eisenkop, S.M., Schlaerth, J.B., Mannel, R.S., Spiegel, G., Barakat, R., Pearl, M.L. & Sharma, S.K. 2009, Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2, Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, vol. 27, no. 32, pp. 5331-5336.

200. Galaal, K., Bryant, A., Fisher, A.D., Al-Khaduri, M., Kew, F. & Lopes, A.D. 2012, Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer, The Cochrane database of systematic reviews, vol. (9):CD006655. doi, no. 9, pp. CD006655.

201. Janda, M., Gebski, V., Davies, L.C., Forder, P., Brand, A., Hogg, R., Jobling, T.W., Land, R., Manolitsas, T., Nascimento, M., Neesham, D., Nicklin, J.L., Oehler, M.K., Otton, G., Perrin, L., Salfinger, S., Hammond, I., Leung, Y., Sykes, P., Ngan,

H., Garrett, A., Laney, M., Ng, T.Y., Tam, K., Chan, K., Wrede, C.D., Pather, S., Simcock, B., Farrell, R., Robertson, G., Walker, G., Armfield, N.R., Graves, N., McCartney, A.J. & Obermair, A. 2017, Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial, Jama, vol. 317, no. 12, pp. 1224-1233.

202. Koskas, M., Jozwiak, M., Fournier, M., Vergote, I., Trum, H., Lok, C. & Amant, F. 2016, Long-term oncological safety of minimally invasive surgery in high-risk endometrial cancer, *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, vol. 65, pp. 185-191.

203. Walker, J.L., Piedmonte, M.R., Spirtos, N.M., Eisenkop, S.M., Schlaerth, J.B., Mannel, R.S., Barakat, R., Pearl, M.L. & Sharma, S.K. 2012, Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 30, no. 7, pp. 695-700.

204. Makinen, J., Brummer, T., Jalkanen, J., Heikkinen, A.M., Fraser, J., Tomas, E., Harkki, P. & Sjoberg, J. 2013, Ten years of progress--improved hysterectomy outcomes in Finland 1996-2006: a longitudinal observation study, *BMJ open*, vol. 3, no. 10, pp. e003169- 2013-003169.

205. Warren, L., Ladapo, J.A., Borah, B.J. & Gunnarsson, C.L. 2009, Open abdominal versus laparoscopic and vaginal hysterectomy: analysis of a large United States payer measuring quality and cost of care, *Journal of minimally invasive gynecology*, vol. 16, no. 5, pp. 581- 588.

206. Committee on Gynecologic Practice 2017, Committee Opinion No 701: Choosing the Route of Hysterectomy for Benign Disease, *Obstetrics and gynecology*, vol. 129, no. 6, pp. e155- e159.

207. Nitschmann, C.C., Multinu, F., Bakkum-Gamez, J.N., Langstraat, C.L., Occhino, J.A., Weaver, A.L., Cliby, W.A., Mariani, A. & Dowdy, S.C. 2017, Vaginal vs. robotic hysterectomy for patients with endometrial cancer: A comparison of outcomes and cost of care, *Gynecologic oncology*, vol. 145, no. 3, pp. 555-561.

208. Gala, R.B., Margulies, R., Steinberg, A., Murphy, M., Lukban, J., Jeppson, P., Aschkenazi, S., Olivera, C., South, M., Lowenstein, L., Schaffer, J., Balk, E.M.,

Sung, V. & Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group 2014, Systematic review of robotic surgery in gynecology: robotic techniques compared with laparoscopy and laparotomy, *Journal of minimally invasive gynecology,* vol. 21, no. 3, pp. 353-361.

209. Corrado, G., Vizza, E., Cela, V., Mereu, L., Bogliolo, S., Legge, F., Ciccarone, F., Mancini, E., Gallotta, V., Baiocco, E., Monterossi, G., Perri, M.T., Zampa, A., Pasciuto, T. & Scambia,G. 2018, Laparoscopic versus robotic hysterectomy in obese and extremely obese patients with endometrial cancer: A multi-institutional analysis, *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, .

210. Cardenas-Goicoechea, J., Shepherd, A., Momeni, M., Mandeli, J., Chuang, L., Gretz, H., Fishman, D., Rahaman, J. & Randall, T. 2014, Survival analysis of robotic versus traditional laparoscopic surgical staging for endometrial cancer, *American Journal of Obstetrics and Gynecology,* vol. 210, no. 2, pp. 160.e1-160.e11.

211. Maenpaa, M.M., Nieminen, K., Tomas, E.I., Laurila, M., Luukkaala, T.H. & Maenpaa, J.U. 2016, Robotic-assisted vs traditional laparoscopic surgery for endometrial cancer: a randomized controlled trial, *American Journal of Obstetrics and Gynecology,* vol. 215, no. 5, pp. 588.e1-588.e7.

212. Turunen, H., Pakarinen, P., Sjoberg, J. & Loukovaara, M. 2013, Laparoscopic vs robotic- assisted surgery for endometrial carcinoma in a centre with long laparoscopic experience, *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology,* vol. 33, no. 7, pp. 720-724.

213. Vuorinen, R.K., Maenpaa, M.M., Nieminen, K., Tomas, E.I., Luukkaala, T.H., Auvinen, A. & Maenpaa, J.U. 2017, Costs of Robotic-Assisted Versus Traditional Laparoscopy in Endometrial Cancer, *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society,* vol. 27, no. 8, pp. 1788-1793.

214. Wright, J.D., Burke, W.M., Wilde, E.T., Lewin, S.N., Charles, A.S., Kim, J.H., Goldman, N., Neugut, A.I., Herzog, T.J. & Hershman, D.L. 2012, Comparative effectiveness of robotic versus laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology,* vol. 30, no. 8, pp. 783-791.

215. Kornblith, A.B., Huang, H.Q., Walker, J.L., Spirtos, N.M., Rotmensch, J. & Cella, D. 2009, Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing

laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 27, no. 32, pp. 5337-5342.

216. Zullo, F., Palomba, S., Russo, T., Falbo, A., Costantino, M., Tolino, A., Zupi, E., Tagliaferri, P. & Venuta, S. 2005, A prospective randomized comparison between laparoscopic and laparotomic approaches in women with early stage endometrial cancer: a focus on the quality of life, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 193, no. 4, pp. 1344- 1352.

217. Salehi, S., Brandberg, Y., Avall-Lundqvist, E., Suzuki, C., Johansson, H., Legerstam, B. & Falconer, H. 2018, Long-term quality of life after comprehensive surgical staging of high- risk endometrial cancer - results from the RASHEC trial, *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, , pp. 1-6.

218. Joly, F., McAlpine, J., Nout, R., Avall-Lundqvist, E., Shash, E., Friedlander, M. & Gynaecologic Cancer InterGroup (GCIG) 2014, Quality of life and patient-reported outcomes in endometrial cancer clinical trials: a call for action!, *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, vol. 24, no. 9, pp. 1693-1699.

219. Nout, R.A., Smit, V.T., Putter, H., Jurgenliemk-Schulz, I.M., Jobsen, J.J., Lutgens, L.C., van der Steen-Banasik, E.M., Mens, J.W., Slot, A., Kroese, M.C., van Bunningen, B.N., Ansink, A.C., van Putten, W.L., Creutzberg, C.L. & PORTEC Study Group 2010, Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial, *Lancet (London, England)*, vol. 375, no. 9717, pp. 816-823.

220. Paulsson, G., Genell, A., Jakobsen, A.M. & Horvath, G. 2009, Usefulness of current risk groups in the treatment of surgically staged endometrial carcinomas; a population-based study from Western Sweden, *Anticancer Research*, vol. 29, no. 5, pp. 1585-1590.

221. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake, P., Swart, A.M., Orton, J., Kitchener, H., Whelan, T., Lukka, H., Eisenhauer, E., Bacon, M., Tu, D., Parmar, M.K., Amos, C., Murray, C. & Qian, W. 2009, Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials):

pooled trial results, systematic review, and meta-analysis, *Lancet (London, England)*, vol. 373, no. 9658, pp. 137-146.

222. Creutzberg, C.L., van Putten, W.L., Koper, P.C., Lybeert, M.L., Jobsen, J.J., Warlam- Rodenhuis, C.C., De Winter, K.A., Lutgens, L.C., van den Bergh, A.C., van de Steen- Banasik, E., Beerman, H. & van Lent, M. 2000, Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma, *Lancet (London, England)*, vol. 355, no. 9213, pp. 1404-1411.

223. Keys, H.M., Roberts, J.A., Brunetto, V.L., Zaino, R.J., Spirtos, N.M., Bloss, J.D., Pearlman, A., Maiman, M.A., Bell, J.G. & Gynecologic Oncology Group 2004, A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study, *Gynecologic oncology*, vol. 92, no. 3, pp. 744-751.

224. Wortman, B.G., Creutzberg, C.L., Putter, H., Jurgenliemk-Schulz, I.M., Jobsen, J.J., Lutgens, L.C.H.W., van der Steen-Banasik, E.M., Mens, J.W.M., Slot, A., Kroese, M.C.S., van Triest, B., Nijman, H.W., Stelloo, E., Bosse, T., de Boer, S.M., van Putten, W.L.J., Smit, V.T.H.B.M., Nout, R.A. & PORTEC Study Group 2018, Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy, *British journal of cancer*, .

225. Ortoft, G., Hansen, E.S. & Bertelsen, K. 2013, Omitting adjuvant radiotherapy in endometrial cancer increases the rate of locoregional recurrences but has no effect on long-term survival: the Danish Endometrial Cancer Study, *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, vol. 23, no. 8, pp. 1429-1437.

226. Maggi, R., Lissoni, A., Spina, F., Melpignano, M., Zola, P., Favalli, G., Colombo, A. & Fossati, R. 2006, Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial, *British journal of cancer*, vol. 95, no. 3, pp. 266-271.

227. Susumu, N., Sagae, S., Udagawa, Y., Niwa, K., Kuramoto, H., Satoh, S., Kudo, R. & Japanese Gynecologic Oncology Group 2008, Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with

intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study, *Gynecologic oncology*, vol. 108, no. 1, pp. 226-233.

228. Hogberg, T., Signorelli, M., de Oliveira, C.F., Fossati, R., Lissoni, A.A., Sorbe, B., Andersson, H., Grenman, S., Lundgren, C., Rosenberg, P., Boman, K., Tholander, B., Scambia, G., Reed, N., Cormio, G., Tognon, G., Clarke, J., Sawicki, T., Zola, P. & Kristensen, G. 2010, Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies, *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, vol. 46, no. 13, pp. 2422-2431.

229. Aghajanian, C., Filiaci, V., Dizon, D.S., Carlson, J.W., Powell, M.A., Secord, A.A., Tewari, K.S., Bender, D.P., O'Malley, D.M., Stuckey, A., Gao, J., Dao, F., Soslow, R.A., Lankes, H.A., Moore, K. & Levine, D.A. 2018, A phase II study of frontline paclitaxel/carboplatin/bevacizumab, paclitaxel/carboplatin/temsirolimus, or ixabepilone/carboplatin/bevacizumab in advanced/recurrent endometrial cancer, *Gynecologic oncology*, vol. 150, no. 2, pp. 274-281.

230. Miller, D., Filiaci, V., Fleming, G., Mannel, R., Cohn, D., Matsumoto, T., Tewari, K., DiSilvestro, P., Pearl, M. & Zaino, R. 2012, *Late-Breaking Abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study*.

231. Podzielinski, I., Randall, M.E., Breheny, P.J., Escobar, P.F., Cohn, D.E., Quick, A.M., Chino, J.P., Lopez-Acevedo, M., Seitz, J.L., Zook, J.E. & Seamon, L.G. 2012, Primary radiation therapy for medically inoperable patients with clinical stage I and II endometrial carcinoma, *Gynecologic oncology*, vol. 124, no. 1, pp. 36-41.

232. van der Steen-Banasik, E., Christiaens, M., Shash, E., Coens, C., Casado, A., Herrera, F.G., Ottevanger, P.B. & European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Gynaecological Cancer Group (EORTC-GCG) 2016, Systemic review: Radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma, *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, vol. 65, pp. 172-181.

233. Koskas, M., Uzan, J., Luton, D., Rouzier, R. & Darai, E. 2014, Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis, *Fertility and sterility*, vol. 101, no. 3, pp. 785-794.

234. Hwang, J.Y., Kim, D.H., Bae, H.S., Kim, M.L., Jung, Y.W., Yun, B.S., Seong, S.J., Shin, E. & Kim, M.K. 2017, Combined Oral

Medroxyprogesterone/Levonorgestrel-Intrauterine System Treatment for Women With Grade 2 Stage IA Endometrial Cancer, *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society,* vol. 27, no. 4, pp. 738-742.

235. Gonthier, C., Trefoux-Bourdet, A. & Koskas, M. 2017, Impact of Conservative Managements in Young Women With Grade 2 or 3 Endometrial Adenocarcinoma Confined to the Endometrium, *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, vol. 27, no. 3, pp. 493-499.

236. Wei, J., Zhang, W., Feng, L. & Gao, W. 2017, Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: A meta-analysis and systematic review, *Medicine*, vol. 96, no. 37, pp. e8034.

237. Gallos, I.D., Yap, J., Rajkhowa, M., Luesley, D.M., Coomarasamy, A. & Gupta, J.K. 2012, Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis, *American Journal of Obstetrics and Gynecology,* vol. 207, no. 4, pp. 266.e1-266.12.

238. Park, J.Y., Kim, D.Y., Kim, J.H., Kim, Y.M., Kim, K.R., Kim, Y.T., Seong, S.J., Kim, T.J., Kim, J.W., Kim, S.M., Bae, D.S. & Nam, J.H. 2013, Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002), *European journal of cancer (Oxford, England : 1990),* vol. 49, no. 4, pp. 868-874.

239. Sartori, E., Pasinetti, B., Chiudinelli, F., Gadducci, A., Landoni, F., Maggino, T., Piovano, E. & Zola, P. 2010, Surveillance procedures for patients treated for endometrial cancer: a review of the literature, *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society,* vol. 20, no. 6, pp. 985-992.

240. Fung-Kee-Fung, M., Dodge, J., Elit, L., Lukka, H., Chambers, A., Oliver, T. & Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Gynecology Cancer Disease Site Group 2006, Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review, *Gynecologic oncology,* vol. 101, no. 3, pp. 520-529.

241. Sorbe, B., Juresta, C. & Ahlin, C. 2014, Natural history of recurrences in endometrial carcinoma, *Oncology letters,* vol. 8, no. 4, pp. 1800-1806.

242. Aalders, J.G., Abeler, V. & Kolstad, P. 1984, Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients, *Gynecologic oncology*, vol. 17, no. 1, pp. 85-103.

243. Sohaib, S.A., Houghton, S.L., Meroni, R., Rockall, A.G., Blake, P. & Reznek, R.H. 2007, Recurrent endometrial cancer: patterns of recurrent disease and assessment of prognosis, *Clinical radiology*, vol. 62, no. 1, pp. 28-34; discussion 35-6.

244. Akram, T., Maseelall, P. & Fanning, J. 2005, Carboplatin and paclitaxel for the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 192, no. 5, pp. 1365-1367.

245. Thigpen, J.T., Brady, M.F., Alvarez, R.D., Adelson, M.D., Homesley, H.D., Manetta, A., Soper, J.T. & Given, F.T. 1999, Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 17, no. 6, pp. 1736-1744.

246. Tangen, I.L., Werner, H.M., Berg, A., Halle, M.K., Kusonmano, K., Trovik, J., Hoivik, E.A., Mills, G.B., Krakstad, C. & Salvesen, H.B. 2014, Loss of progesterone receptor links to high proliferation and increases from primary to metastatic endometrial cancer lesions, *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, vol. 50, no. 17, pp. 3003-3010.

247. Thigpen, T., Brady, M.F., Homesley, H.D., Soper, J.T. & Bell, J. 2001, Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 19, no. 2, pp. 364-367.

248. Purdie, D.M. and A.C. Green, Epidemiology of endometrial cancer. Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology, 2001. 15(3): p. 341-354.

249. A.-M.Borissova, R.Kovatcheva, A.Shinkov and M.Vukov, A study of the psychological status and sexuality in middle-aged Bulgarian women: significance of the hormone replacement therapy (HRT), Maturitas, An international journal of midlife health and beyond, volume 39, issue 2, P177-183, AUGUST 25, 2001

250. Wynder, E.L., G.C. Escher, and N. Mantel, An epidemiological investigation of cancer of the endometrium. Cancer, 1966. 19(4): p. 489-520.

251. Way, S., The aetiology of carcinoma of the body of the uterus. Journal of Obstetrics and Gynecology of the British Empire, 1954. 61(1): p. 46-58.

252. MacMahon, B., Risk factors for endometrial cancer. Gynecologic Oncology, 1974. 2(2-3): p. 122-129.

253. Elwood, J.M., et al., Epidemiology of endometrial cancer. Journal of the National Cancer Institute, 1977. 59(4): p. 1055-1060.

254. Henderson, B.E., et al., The epidemiology of endometrial cancer in young women. British Journal of Cancer, 1983. 47(6): p. 749-756.

255. Parazzini, F., et al., Reproductive factors and risk of endometrial cancer. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1991. 164(2): p. 522-527.

256. Goel JK, Kumar P. Cancer Endometrium: An Update. J South Asian Feder Obst Gynae 2012;4(2):75-84

257. Veronika Seebacher, Maximilian Schmid, Stephan Polterauer, Katrin Hefler-Frischmuth, Heinz Leipold, Nicole Concin, Alexander Reinthaller, Lukas Hefler; The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study, BMC Cancer 2009, 9:460 doi:10.1186/1471-2407-9-460

258. Colombo, N., et al., ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. Radiother Oncol, 2015. 117(3): p. 559- 81.

259. Lu, K.H. and R.R. Broaddus, Endometrial Cancer. N Engl J Med, 2020. 383(21): p. 2053-2064.

260. Raglan, O., et al., Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. Int J Cancer, 2019. 145(7): p. 1719-1730.

261. Dr. D. Lakshimi, Endometrial carcinoma – a clinicopathological study, 2014.

262. Zhao, J., Hu, Y., Zhao, Y. et al. Risk factors of endometrial cancer in patients with endometrial hyperplasia: implication for clinical treatments. BMC Women's Health 21, 312 (2021). https://doi.org/10.1186/s12905-021-01452-9

263. Shen L, Wu Y, Li A, Li L, Shen L, Jiang Q, Li Q, Wu Z, Yu L, Zhang X. LncRNA TTNAS1 promotes endometrial cancer by sponging miR376a3p. Oncol Rep. 2020;44(4):1343–54.

264. Giannella L, Delli Carpini G, Sopracordevole F, Papiccio M, Serri M, Giorda G, Tsiroglou D, Del Fabro A, Ciavattini A. Atypical endometrial hyperplasia and unexpected cancers at final histology: a study on endometrial sampling methods and risk factors. Diagnostics (Basel). 2020;10(7):474.

265. Tiffany L. Beck, Melissa A. Schiff, Barbara A. Goff, Renata R. Urban. Robotic, Laparoscopic, or open Hysterectomy for endometrial cancer. Journal of Minimally Invasive Gynecology,Vol 25, February 2018. doi: 10.1016/j.jmig.2018.01.010.

266. Saša Andrijašević , Jelena Dotlić, Nebojša Arsenović , Milan Terzić. Differences in endometrial carcinoma presentations and characteristics in pre- and postmenopausal women. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo 2019 Volume 147, Issue 11-12, Pages: 692-698

267. Xinyi Sun; Yi Zhang; Fang Shen; Yang Liu; George Qiaoqi Chen; Min Zhao; Qi Chen. The histological type of endometrial cancer is not associated with menopause status at diagnosis. Bioscience reports Volume 42, Issue 3, March 2022

268. Akbayir O., Corbacioglu A., Numanoglu C., etal. Preoperative assessment of myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma by transvaginal ultrasound. *Gynecologic Oncology.* 2011;122(3):600–603.

269. Sawicki W., Śpiewankiewicz B., Stelmachów J., Cendrowski K. The value of ultrasonography in preoperative assessment of selected prognostic factors in endometrial cancer. European Journal of Gynaecological Oncology. 2003;24(3-4):293–298.

270. Mascilini F., Testa A. C., Van Holsbeke C., Ameye L., Timmerman D., Epstein E. Evaluating myometrial and cervical invasion in women with endometrial cancer: comparing subjective assessment with objective measurement techniques. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2013;43(3):353–358.

271. Alcázar J. L., Galván R., Albela S., etal. Assessing myometrial infiltration by endometrial cancer: uterine virtual navigation with three-dimensional US. *Radiology.* 2009;250(3):776–783.

272. Alcazar J. L., Pineda L., Corral T. M.-A. Transvaginal/transrectal ultrasound for assessing myometrial invasion in endometrial cancer: a comparison of six different approaches. *Journal of Gynecologic Oncology.* 2015;26(3):201–207.

273. Özdemir S., Çelik C., Kiresi D., Emlik D., Tazegül A., Esen H. Evaluation of cervical involvement in endometrial cancer by transvaginal sonography, magnetic

resonance imaging and frozen section. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2010;30(3):302–307.