

DOI: 10.38136/jgon.663456

**Uterusa Sınırlı Endometroid Endometrium Kanseri Tumor Lokalizasyonunun Prognostik Etkisi**  
**Prognostic Impact of Tumor Localization in the Uterus Confined Endometroid Endometrial Cancer**Ghanim KHATİB<sup>1</sup>  
Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ<sup>1</sup>  
Ahmet BARIŞ GÜZEL<sup>2</sup>  
Sevtap SEYFETTİNOĞLU<sup>1</sup>  
Kübra DURAN<sup>1</sup>  
Derya GÜMÜRDÜLÜ<sup>2</sup>  
Mehmet ALİ VARDAR<sup>1</sup>ORCID id:0000-0002-0163-1141  
ORCID id:0000-0003-3094-1381  
ORCID id:0000-0002-9498-7592  
ORCID id:0000-0001-8607-6628  
ORCID id:0000-0003-0083-2416  
ORCID id:0000-0002-7129-3424  
ORCID id:0000-0003-0616-6733<sup>1</sup> Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi<sup>2</sup> Patoloji Anabilim Dalı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi**ÖZ****Amaç:** Bu çalışmada uterus sınırlı endometroid endometrium kanserinde, tümör lokalizasyonunun prognoza etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.**Gereçler ve Yöntemler:** Retrospektif olarak dosya kayıtları incelendi. Tümörün yerleşim yeri (fundus, korpus, isthmus veya yaygın) ve şekli açık olarak patoloji raporlarında belirtilen hastalar tespit edildi. Bu hastalardan evre I-II olan, endometroid histoloji ve tam takip bilgilerine sahip olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tümörün yerleşim yerine göre yaşam analizleri karşılaştırıldı.**Bulgular:** Çalışma, uterus sınırlı endometroid endometrial kanseri olan 99 hastayla yürütüldü. Lokalizasyon dağılımları; fundus 37 (%37,4), korpus 24 (%24,2), isthmus 6 (%6,1) ve yaygın 32 (%32,3) şeklinde tespit edildi. Univaryant analizde, diğer yerleşim yerlerine göre (fundus: %100, korpus: %94, yaygın: %94) istmik yerleşimli tümörler (%64), istatistiksel olarak anlamlı daha az 5-yıllık hastaliksiz sağkalıma sahip idi (p=0.033). Ancak bu anlamlılık multivaryant analizle teyit edilmedi (HR: 0.037, GA: 0.000-2.345). Kanser spesifik sağkalım bakımından ise, tümörün yerleşim yerine göre hastalar arasında anlamlı fark yoktu.**Sonuç:** Uterusa sınırlı endometroid endometrial kanserlerde, tümörün yerleşim yeri ne hastaliksiz ne de kanser spesifik sağkalım için bağımsız prognostik faktördü.**Anahtar kelimeler:** Endometrium kanseri, tümör lokalizasyonu, sağkalım.**ABSTRACT****Aim:** This study aimed to determine the prognostic impact of tumor localization in the uterus confined endometroid endometrial cancer.**Methods:** File records were retrospectively reviewed. Patients whose tumor localization (fundus, corpus, isthmus or common) was clearly noted in their pathological reports were designated. Of them, those with stage I-II, endometroid histology and thorough follow-up data were recruited and survival rates were compared between patients according to their tumor localization.**Results:** The study was conducted with 99 uterus confined endometroid endometrial cancer patients. Distribution of tumor localization was as the following: fundus 37 (37,4%), corpus 24 (24,2%), isthmus 6 (6,1%), and common 32 (32,3%). By the univariant analysis, isthmic tumors were found to be associated with significantly lower 5-year disease-free survival (64%), comparing to the others (fundus: 100%, corpus: 94%, common: 94%) (p=0.033). However, this difference was not confirmed by the multivariant analysis (HR: 0.037, CI: 0.000-2.345). In term of cancer specific survival, there was no significant difference between patients with respect to the tumor localization.**Conclusion:** Tumor localization was not an independent prognostic factor for both disease-free and cancer specific survival in the uterus confined endometroid endometrial cancer.**Keywords:** Endometrial cancer, tumor localization, survival.**GİRİŞ**

Endometrium kanseri, bütün kadın kanserleri arasında 6. sırada yer almaktadır (1). Gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserdir ve ülkemizde de meme, tiroid ve kolorektal kanserlerden sonra 4. sırada görülmektedir (1, 2). Endometrium kanserinin %80'ini endometroid tip oluşturmaktadır. Genelde erken evreye sahip, prognozu iyi tümörlerdir (3, 4). Endometroid endometrial kanserin temel oluşum prensibi, progesteronla karşılanmamış östrojenin uyardığı endometrial hücrelerdeki proliferasyona dayandırılmaktadır (4). Bu yüzden endojen veya ekzojen östrojen artışına yol açan her durum endometrium karsinomu için risk faktörüdür. Obezite, yağ dokusunda barındırdığı estron ile buna en iyi örnektir (4). Endometrium kanseri, ülkemizin ve global dünyanın artan sorunu olan obezite ile paralel olarak artmaktadır (5). Dolayısıyla, endometrium kanserine yönelik her türlü

koruyucu, translasyonel, epidemiyolojik, diagnostik ve terapötik çalışmalar artırılmalıdır.

Endometrium karsinomunun bilinen birçok prognostik faktörü vardır. Bunların başında evre, grade, lenf nodu tutulumu ve histolojik tip gelmektedir (6). Uterusun alt segment tutulumu, birçok çalışmada önemli bir prognostik faktör olarak bulunmuştur (6, 7). Ancak, bunun dışında endometrium kanserinde tümörün yerleşimi ve ayrıntılı lokalizasyonunun prognoza etkisiyle ilgili literatür bulunmamaktadır. Başka deyişle, endometrium kanserinde tümör yerleşiminin prognoza etkisi, alt ve üst uterin segment ayrımı ile sınırlı kalmıştır. Bu yüzden, bu çalışmada endometrium kanserinde tümörün yerleşimini istmik, korpus, fundus ve yaygın olmak üzere dört grupta inceleyerek, tümör lokalizasyonunun prognoza olan etkisini araştırmayı hedefledik.

**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**Ghanim Khatib  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
E-mail:ghanim.khatib@gmail.com

Başvuru tarihi : 05.08.2019

Kabul tarihi : 22.12.2019

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çukurova Üniversitesi Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalında Ocak 2005 - Aralık 2018 tarihleri arasında endometrium kanseri tanısı ile opere edilen hastaların arşiv dosyaları ve patoloji raporları retrospektif olarak tarandı. Bu süre içerisinde opere edilen 879 vakadan, tümör lokalizasyonu net olarak patoloji raporlarında tayin edilip kaydedilen ve tüm takip bilgilerine ulaşılabilen 147 hasta saptandı. Bunlardan non-endometrioid histolojiler ve ekstrasuterin tutulumu olan hastalar çıkarılınca, çalışma 99 hastayla yürütüldü. Bu çalışmada tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı ve helsinki deklarasyonuna uygun yürütüldü. Retrospektif bir çalışma olduğundan etik kurul onayı alınmadı, ancak Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalının akademik kurul onay kararı alındı.

Hastalar tümörün yerleşim yerine göre fundus, korpus, istmik ve yaygın olarak dörde bölündü. Fundus yerleşimli tümörler, interkornual mesafeden çizilen hayali çizginin üzerinde kalan bölgeye denk gelen tümörler, korpus yerleşimli tümörler, fundus bölgesinin alt sınırı ile istmik bölgenin üst sınırı arasında kalan tümörler ve istmik yerleşimli tümörler, servikal kanalın internal osunun 2cm üzerine kadar olan bölgedeki tümörler olarak tanımlandı. Yaygın yerleşimli tümörler ise; tüm endometrial kaviteyi dolduran veya fundus, korpus ve istmik bölgelerinin 2'sinden fazlasını kaplayan tümörler olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik, klinik, cerrahi ve patoloji bilgilerine kayıtlarından ulaşıldı ve analiz edildi. Tüm hastalara endoskopik veya açık prosedürle total histerektomi ve bilateral salpingooforektomi (TH-BSO) ve frozen sonucuna göre ±lenfadenektomi uygulandı. Pelvik-paraaortik lenfadenektomi grade 3 ve/veya %50'den fazla myometrial invazyon (MI) ve/veya servikal invazyon varlığında gerçekleştirildi. Sadece pelvik lenfadenektomi ise, 2cm'den büyük tümör olması halinde yapıldı. Tüm patolojik spesmenler Jinekolojik Patologlar tarafından incelendi. FIGO 2009 evreleme ve FIGO 1988 gradeleme sistemleri kullanıldı. 2009'dan önce opere edilen vakalar tekrar FIGO 2009 evreleme sistemine göre revize edildi.

Hastalar, tümörün yerleşim yerine göre hastalısız sağkalım ile kanser spesifik sağkalım yönünden karşılaştırılarak, tümör lokalizasyonunun prognostik etkisi araştırıldı. Histerektomi materyalinin endometrium kanseri olarak tanımlanmasından nükse kadar olan süre, hastalısız sağkalım olarak anıldı. Kanser spesifik sağkalım ise, tanı veya kanser nedeniyle olan ölüm arasındaki süre olarak tanımlandı.

SPSS software version 23.0 (IBM, Armonk, NY, USA) istatistiksel analizde kullanıldı. Tanımlayıcı analizler medyan, alt sınır, üst sınır, sayı ve yüzde olarak gösterildi. Yaşam analizleri Kaplan Meier metoduyla ve yaşam eğrilerinin arasındaki fark Log-rank testi ile gerçekleştirildi. P değeri <0.05 anlamlı olarak ifade edildi.

## BULGULAR

Bu çalışma, non-endometrioid histolojiler ve ekstrasuterin tutulumu olan hastalar çıkarıldıktan sonra, tümörün lokalizasyon bilgisi patolojik raporlarda açık bir şekilde tariflenen ve takip datası tam olan toplam 99 uterusu sınırlı endometrioid endometrial kanser hastası ile yürütüldü. Tablo 1'de hastaların tümör lokalizasyonuna göre dağılımı gösterilmektedir. Sıklık sırasına göre fundus (%37.4), yaygın (%32.3), korpus (%24.2) ve istmus (%6.1) yerleşimli tümörler olarak belirlendi. Hastaların ortalama ve medyan yaşı sırasıyla 59 ve 60 (27-80) idi. Vakaların vücut kitle indeksi (VKİ) medyanı 37kg/m<sup>2</sup> (23-57) idi. VKİ gruplarına bakıldığında, hastaların çoğu obez (VKİ>30), hatta 1/3'ü morbid obez (VKİ>40) olduğu anlaşılmaktadır. Hastaların %62.2'sinde bir veya daha fazla komorbid durum vardı. On hastanın infertilitesi mevcut idi. Hastaların %19.2'si premenopozal dönemde idi.

**Tablo 1.** Hastaların tümör lokalizasyonuna göre dağılımı.

Tümör Lokalizasyonu	N	%
Fundus	37	37,4
Korpus	24	24,2
Istmus	6	6,1
Yaygın	32	32,3
Total	99	100,0

Tüm hastalara TH-BSO yapılırken, %20.2'sinde sadece pelvik, %18.2'sinde pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapıldı ve bu prosedürler vakaların 2/3'ünde laparoskopik cerrahi ile gerçekleştirildi. Hastaların %37.4'ü 2cm'den büyük tümöre sahip idi. Hastaların yarısından fazlası FIGO grade 1 idi ve sadece 3 vakada grade 3 hastalık mevcuttu. Myometrial invazyon, vakaların %31.4'ünde %50'yi aşırıyordu. Sadece 4 kadında servikal invazyon saptandı.

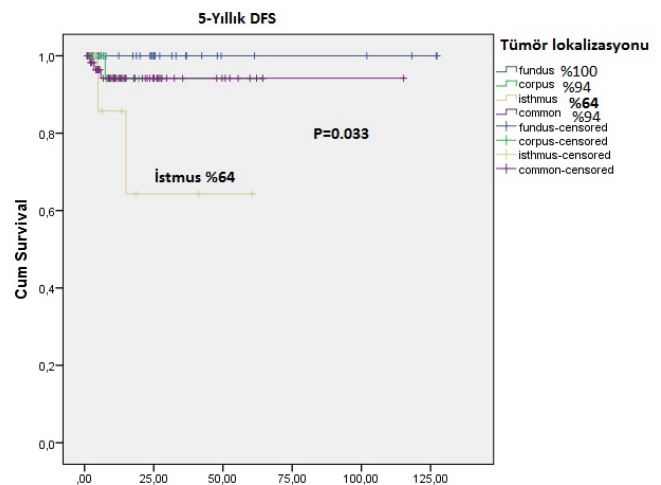
Vakaların %23.2'sinde lenfovasküler alan invazyonu (LVAİ) vardı. Adjuvan radyoterapi 27 (%27) hastaya uygulandı. Hastaların demografik, klinik, cerrahi ve patolojik özellikleri Tablo 2'de özetlendi.

**Tablo 2.** Hastaların karakteristikleri.

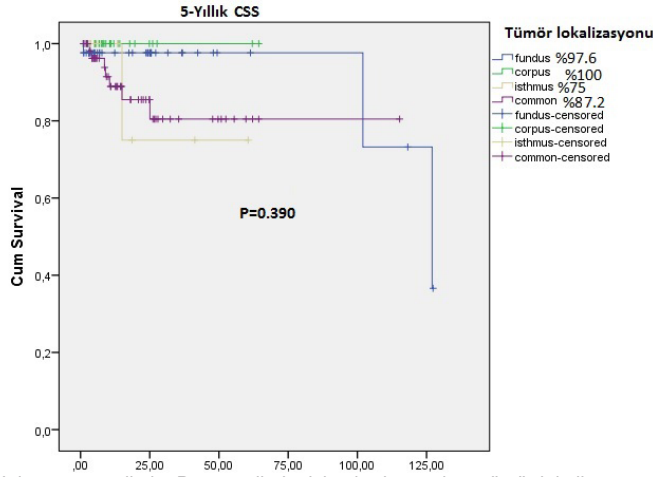
Parametre	Medyan	AS-ÜS	
Yaş (yıl)	60	27-80	
Parite	3	0-8	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	37	23-57	
	N	(%)	
VKİ grubu	<30	23	23.2
	30-35	17	17.4
	35-40	26	26.1
	>40	33	33.3
Komorbidite	Yok	37	37.4
	Var	62	62.6
İnfertilite	Yok	89	89.6
	Var	10	10.4
Menopoz durumu	Premenopoz	19	19.2
	Postmenopoz	80	80.8
Cerrahi tipi	Laparotomi	33	33.3
	Laparoskopi	66	66.7
LND	Yok	61	61.6
	Pelvik	20	20.2
	Pelvik+paraaortik	18	18.2
Tümör boyutu	<2cm	62	62.6
	>2cm	37	37.4
Grade	1	56	56.5
	2	40	40.4
	3	3	3
Myometrial invazyon	<%50	68	68.6
	≥%50	31	31.4
Servikal invazyon	Yok	95	96
	Var	4	4
LVAİ	Yok	76	76.8
	Var	23	23.2
Adjuvan radyoterapi	Yok	72	73
	Var	27	27

AS: alt sınır, ÜS: üst sınır, VKİ: vücut kitle indeksi, LND: lenf nodudiseksiyonu, LVAİ: lenfovasküler alan invazyonu

Ortalama takip süresi 51.6 aydı. Beş yıllık hastalısız sağkalım (DFS); fundus, korpus, istmik ve yaygın yerleşimli tümörlerde, sırasıyla %100, %94, %64 ve %94 olarak saptandı (p=0.033) (Resim 1).



Tümör lokalizasyonları arasında ikili eşleştirmeler yapılarak DFS karşılaştırıldığında, istmus ve fundal yerleşimli tümörler arasında anlamlı fark saptanırken (p=0.009), diğer tüm eşleştirmelerde anlamlı istatistiksel fark tespit edilmedi. Beş yıllık kanser spesifik sağkalım (CSS) ise, yine sırasıyla; %97.6, %100, %75, ve %87.2 olarak bulundu (p=0.390) (Resim 2).



Univaryant analizde, Prognostik değişkenlerden sadece tümör lokalizasyonu ( $p=0.033$ ) ve komorbite durumu ( $p<0.001$ ) DFS için anlamlı idi. CSS için ise, komorbite durumu, grade, LVAİ, Mİ, servikal invazyon, sitoloji pozitifliği ve adjuvan tedaviler anlamlı idi (tümü için  $p<0.001$ ). Multivaryant analizde hiç biri DFS için bağımsız prognostik faktör olarak saptanmazken, komorbite durumu (HR: 4.021, GA: 2.221-7.278,  $P<0.001$ ), grade (HR: 1.912, GA: 1.441-2.888,  $P=0.022$ ) ve servikal invazyon (HR: 2.093, GA: 1.082-4.050,  $P=0.028$ ) CSS için bağımsız prognostik faktörler olarak tespit edildi (Tablo 3).

**Tablo 3.** Kanser spesifik ve hastaliksız sağkalımın multivaryant analizi

Değişkenler	HR (95% GA)	
	CSS	DFS
Grade 1	Ref	Ref
Grade 2	0.397 (0.170-0.927)	1.054 (0.049-4.645)
Grade 3	<b>1.912 (1.441-2.888)</b>	1.218 (0.009-1.736)
Komorbite varlığı	<b>4.021 (2.221-7.278)</b>	0.659 (0.030-4.431)
LVAİ	1.008 (0.701-1.451)	0.536 (0.105-1.187)
Adjuvan tedaviler	1.791 (0.840-3.818)	0.832 (0.005-1.462)
Mİ	0.924 (0.708-1.749)	0.886 (0.007-10.486)
Sitoloji	1.087 (0.793-1.491)	3.011 (0.000-4.589)
Servikal invazyon	<b>2.093 (1.082-4.050)</b>	3.577 (0.177-7.226)
Lokalizasyon fundus	Ref	Ref
Lokalizasyon korpus	0.650 (0.054-1.463)	0.000 (0.000-2.803)
Lokalizasyon istmus	0.381 (0.002-1.045)	0.037 (0.000-2.345)
Lokalizasyon yaygın	0.902 (0.086-2.004)	0.0794 (0.036-17.651)

HR: Hazard ratio, GA: Güven aralığı, CSS: kanser spesifik sağkalım, DFS: Hastaliksız sağkalım, LVAİ: lenfovasküler alan invazyonu, Mİ: Myometrial invazyon.

## TARTIŞMA

Bugüne kadar endometrium kanserinde alt uterin segment tutulumunun, lenf nodu metastazına, hastaliksız ve toplam sağkalıma (OS) etkisi araştırılmış ve farklı çalışmalarla farklı sonuçlar elde edilmiştir. Literatürde alışlagelmış dışında, bu çalışmada alt-üst segmentin ötesinde tümörün ayrıntılı lokalizasyonu göz önünde bulundurularak, uterusa sınırlı endometrioid endometrial kanserde hastaliksız ve kanser-spesifik sağkalım araştırılmıştır. Çalışmamızın sonucunda, diğerlerine nazaran istmik yerleşimli tümörler, istatistiksel olarak anlamlı daha az 5 yıllık hastaliksız sağkalıma sahip idi. Ancak bu anlamlılık multivaryant analizle teyit edilmedi. Aynı zamanda, diğerlerine göre istmik yerleşimli tümörler daha az kanser-spesifik sağkalıma (%75) sahip olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel anlamlılığa sahip değildi. Yine de, vaka sayısının rölâtif azlığının bu sonucu etkilemiş olabileceği akıld tutulmalıdır.

Bizim hasta popülasyonumuza benzer şekilde Kizer ve arkadaşları (7), cerrahi olarak evrelenmiş, uterusa sınırlı endometrioid endometrial kanserde alt uterin segment tutulumunu, azalmış DFS ve OS ile ilişkili bulmuşlardır. Diğer yandan, Brown ve arkadaşlarının (8) yaptıkları çalışmada, cerrahi olarak evrelenmiş ve lenf nodları negatif bulunan endometrium kanserinde alt uterin segment tutulumu, sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır. Bu çalışmaya göre alt uterin segment tutulumu DFS veya OS ile değil, lenf nodu (LN) tutulumuyla ilişkili bulunmuştur (8). Bu sonuç, fundus yerleşimli tümörlerde %8, alt segment yerleşimli tümörlerde %16 LN tutulumunun saptandığı eski bir GOG çalışmasını destekler niteliktedir (9). Benzer şekilde, ülkemizden Erkaya ve arkadaşları alt ve üst uterin segment tutulumu olan endometrial kanser

vakalarını iki grupta inceleyip karşılaştırmışlar ve aralarında sağkalım açısından fark bulamamışlardır (10). Ülkemizdeki başka bir çalışmaya göre ise; alt uterin segment tutulumu olan endometrial kanser vakaları myometrial invazyon, lenfovasküler alan invazyonu ve pozitif sitoloji ile ilişkili oldukları için, bu vakaların yüksek riskli olarak kabul edilmeleri gerektiği savunulmaktadır (11). Yukarıdaki çalışmaların aksine, Hachisuga, 196 endometrium kanserini incelediği çalışmasında, alt uterin segment tümörlerini LN tutulumuyla ilişkili bulunmamıştır (12). Phelan'ın çalışmasında da alt uterin segment yerleşimli tümörlerin 5 yıllık sağkalım sürelerinin diğerlerinden farksız olduğu belirtilmiştir (13). Bu çalışmada alt uterin segment tümörlerinin evre I endometrium kanserlerinde sık (%42) bir patolojik bulgu olduğu, dolayısıyla bu kadar yaygın bir bulgunun adjuvan tedaviler için endikasyon oluşturmaması gerektiği savunulmaktadır (13). Aynı şekilde, 25'i alt uterin segment yerleşimli tümör içeren toplam 80, evre I endometrium kanser vakasının incelendiği bir çalışmada, alt segment tutulmasının onkolojik sonucu etkilemediği ve dolayısıyla adjuvan tedavi gerektirmediği bildirilmiştir (14). Bunun tersine, 204 hastayı içeren başka bir çalışmada, postoperatif adjuvan radyoterapinin alt segmentin tutulduğu hastalarda lokal kontrolü iyileştirebileceği ifade edilmiştir (15).

Tümörlerin alt segmentte yerleşiminin prognostik etkisi, sadece yüksek gradeli endometrium kanserlerinin dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada incelenmiştir (6). Bu çalışmada, klinik olarak erken evre yüksek gradeli alt segment yerleşimli tümörlerin LN tutulumuyla ve univaryant analizde artmış rekürrensle de ilişkisi bulunmuştur. Ancak evre ve adjuvan radyoterapiye göre düzeltildikten sonra, multivaryant analizde bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (6). Ayrıca, tümörün yerleşim yeri ve rekürrens lokal veya uzak paterniyle de herhangi bir ilişkisi yoktu (6). Klinik evre I düşünülen 769 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada, alt segmentin tutulumu grade 3 histoloji, derin myometrial ve lenfovasküler alan invazyonu ile ilişkili bulunmuştur (16). Bu çalışmada, multivaryant analizde tümörün alt segmentte yerleşimi ile rekürrens arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak tümörün alt segmentte olmasıyla, azalmış toplam sağkalımın ortaya çıktığı tespit edilmiştir (HR: 2.3; 1.3-3.9,  $p = 0.003$ ) (16).

Toplamda 83 tip 2 endometrium kanser vakasının araştırıldığı bir çalışmada, tümörlerin %31.3'ü alt uterin segment yerleşimli idi ve bunlar 2.9 kat artmış rekürrens ile 2.6 kat artmış ölüm riskiyle ilişkili idi (17). Daha da önemlisi, bu çalışmada alt segment lokalizasyonu, yüksek gradeli tip 1 endometrium kanserlerinde, tip 2'den farklı olarak, kötü prediktif faktör olarak saptanmamıştır. Bu bulgu, aslında yüksek gradeli tip 1 ile tip 2'nin klinik olarak farklı tümörler olduklarına işaret etmektedir (17). Bu çalışmanın diğer bir önemli yanı ise, alt segment yerleşimli tip 2 tümörlerinin özel mutasyon profiline sahip oldukları konusuna yaklaşım getirmesidir (17). Bazı çalışmalarda, alt uterin segment yerleşimli tümörlerin %29'a varan oranla Lynch sendromu eşlik edebileceği işaret edilmekte ve bu yüzden Lynch sendromu açısından da bu tip hastaların araştırılması tavsiye edilmektedir (18).

Çalışmamızın en önemli limitasyonu retrospektif bir dizayna sahip olmasıdır. Bazı lokalizasyonlara düşen vaka sayılarının rölâtif olarak az olması ise, ikinci önemli kısıtlılığdır. Çalışmamızın güçlü yönlerine bakıldığında, birden fazla tümör lokalizasyonlarını irdeleyen tek özgün çalışma olması, olgularımızın uterusa sınırlı (evre I-II) tek histopatolojik bir homojen grubu temsil etmesi ve takip süresinin uzun olmasıdır.

## SONUÇ

Tümörün lokalizasyonunun prognostik öneminin olup olmadığı adjuvan tedaviler için son derece önemlidir. Ne yazık ki bu durumla ilgili uyumsuz çalışmaların sonuçları, sağlıklı bir yaklaşımın önüne geçmiştir. Ayrıca, geçmiş çalışmaların ilgisinin sadece alt segment yerleşimiyle sınırlı kalması da bu sonucu doğurmuştur. Bu yüzden, çalışmamızda olduğu gibi, tümörün ayrıntılı tüm lokalizasyonlarının karşılaştırıldığı prospektif çok merkezli kohort çalışmalara gereksinim vardır.

## REFERANSLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Gultekin M, Kucukyildiz I, Karaca MZ, Dunder S, Boztas G, Turan SH, et al. Trends of Gynecological Cancers in Turkey: Toward Europe or Asia? *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(8S):S1-S9.
3. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):10-7.

4. Arem H, Irwin ML. Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(5):634-9.
5. Bouwman F, Smits A, Lopes A, Das N, Pollard A, Massuger L, et al. The impact of BMI on surgical complications and outcomes in endometrial cancer surgery--an institutional study and systematic review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2015;139(2):369-76.
6. Doll KM, Tseng J, Denslow SA, Fader AN, Gehrig PA. High-grade endometrial cancer: revisiting the impact of tumor size and location on outcomes. *Gynecol Oncol*. 2014;132(1):44-9.
7. Kizer NT, Gao F, Guntupalli S, Thaker PH, Powell MA, Goodfellow PJ, et al. Lower uterine segment involvement is associated with poor outcomes in early-stage endometrioid endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(5):1419-24.
8. Brown AK, Madom L, Moore R, Granai CO, DiSilvestro P. The prognostic significance of lower uterine segment involvement in surgically staged endometrial cancer patients with negative nodes. *Gynecol Oncol*. 2007;105(1):55-8.
9. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987;60(8 Suppl):2035-41.
10. Erkaya S, Oz M, Topcu HO, Sirvan AL, Gungor T, Meydanli MM. Is lower uterine segment involvement a prognostic factor in endometrial cancer? *Turk J Med Sci*. 2017;47(1):300-6.
11. Dilek S, Dede M, Gezginc K, Yenen MC, Goktolga U, Ulutin HC, et al. Does the localisation of tumour at stage I endometrial endometrioid adenocarcinoma have an impact on invasion of the tumour and individualisation of the surgical procedure? *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008;29(2):138-40.
12. Hachisuga T, Kaku T, Enjoji M. Carcinoma of the lower uterine segment. Clinicopathologic analysis of 12 cases. *Int J Gynecol Pathol*. 1989;8(1):26-35.
13. Phelan C, Montag AG, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Mundt AJ. Outcome and management of pathological stage I endometrial carcinoma patients with involvement of the lower uterine segment. *Gynecol Oncol*. 2001;83(3):513-7.
14. Gerner O, Uriev L, Harkovsky T, Peled R, Ben-Dor D, Barak F, et al. Significance of lower uterine segment involvement in women with stage I endometrial adenocarcinoma. *J Reprod Med*. 2004;49(9):703-6.
15. Mayr NA, Wen BC, Benda JA, Sorosky JI, Davis CS, Fuller RW, et al. Postoperative radiation therapy in clinical stage I endometrial cancer: corpus, cervical, and lower uterine segment involvement--patterns of failure. *Radiology*. 1995;196(2):323-8.
16. Gerner O, Gdalevich M, Voldarsky M, Barak F, Ben Arie A, Schneider D, et al. Lower uterine segment involvement is associated with adverse outcome in patients with stage I endometrioid endometrial cancer: results of a multicenter study. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(8):865-9.
17. Kogan L, Oceau D, Amajoud Z, Abitbol J, Laskov I, Ferenczy A, et al. Impact of lower uterine segment involvement in type II endometrial cancer and the unique mutational profile of serous tumors. *Gynecol Oncol Rep*. 2018;24:43-7.
18. Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL, Luthra R, Bodurka DC, Lu KH, et al. Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome. *J Clin Oncol*. 2008;26(36):5965-71.