



ENDOKRINOLOŠKI ASPEKTI I ZNAČAJ KONZERVATIVNOG TRETMANA KOD PACIJENTKINJA SA RANIM KARCINOMOM ENDOMETRIJUMA

Tatjana Madić¹, Dejan Uljarević¹, Jelica Uljarević², Ivan Madić³, Ana Dević³

1. Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija
2. Klinika za ginekologiju i akušerstvo „Narodni front“, Beograd, Srbija
3. Bolnica za ginekologiju i akušerstvo, Kliničko-bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija

Autor za korespondenciju: Ana Dević, Vukova 9, Beograd, Srbija

Email: anavjestica74@gmail.com

ENDOCRINOLOGICAL ASPECTS AND SIGNIFICANCE OF CONSERVATIVE TREATMENT IN PATIENTS WITH EARLY ENDOMETRIAL CARCINOMA

Tatjana Madić¹, Dejan Uljarević¹, Jelica Uljarević², Ivan Madić³, Ana Dević³

1. Clinic for Gynecology and Obstetrics, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia
2. Clinic for Gynecology and Obstetrics “Narodni Front”, Belgrade, Serbia
3. Hospital for Gynecology and Obstetrics, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

Corresponding to: Ana Dević, 9th Vukova Street, Belgrade, Serbia

Email: anavjestica74@gmail.com

SAŽETAK

Uvod: Rak endometrijuma je jedan od najčešćih malignih tumora ženskog reproduktivnog sistema. PCOS je kompleksna endokrinološka bolest žena u reproduktivnom periodu koja je prepoznata kao faktor rizika za rak endometrijuma. Konzervativna terapija podrazumeva siguran onkološki ishod uz očuvanje reproduktivne funkcije.

Metode: Ovaj rad je klinička studija preseka sprovedena na Odeljenju za akušerstvo i ginekologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u periodu od 2012. do 2024. godine. Studija je obuhvatila 62 pacijentkinje, starosti od 23 do 45 godina. Sve pacijentkinje su konzervativno tretirane zbog hiperplazije endometrijuma ili raka endometrijuma. Statistička analiza je obuhvatila metode deskriptivne i analitičke statistike.

Rezultati: Rezultati dobijeni u našoj studiji ukazuju na to da je procenom endokrinološkog statusa kod pacijenata sa karcinomom endometrijuma, odgovarajućim higijenskim i dijetetskim režimom, primenom konzervativne terapije kao i psihosocijalnom podrškom, moguće postići dobre terapijske ishode uz očuvanje plodnosti

Zaključak: Ova studija naglašava važnost alternativnog konzervativnog lečenja raka endometrijuma, posebno kod mlađih žena sa dobro diferenciranim endometrioidnim karcinomom u ranoj fazi

Ključne reči: endokrinološki aspekt, rani karcinom endometrijuma, konzervativno lečenje

ABSTRACT

Introduction: Endometrial cancer is one of the most common malignant tumors of the female reproductive system. PCOS is a complex endocrinological disease of women of reproductive period. Conservative therapy implies a safe oncological outcome while preserving reproductive function.

Methods: This study is a cross-sectional clinical study conducted at Unirvesity Clinical Center of Serbia, Clinic for Gynecology and Obstetrics in the period from 2012 to 2024. The study included 62 patients who were between 23 and 45. The study included patients who were consecutively examined and treated conservatively for endometrial hyperplasia or endometrial cancer. Statistical analysis included methods of descriptive and analytical statistics.

Results: The results obtained in our study indicate that by evaluating the endocrinological status in patients with endometrial cancer, appropriate hygienic and dietary regimen, application of conservative therapy as well as psychosocial support to the patient. It is possible to obtain good therapeutic outcomes while preserving fertility in patients with endometrial cancer.

Conclusion: This study highlights the importance of alternative conservative treatment for endometrial cancer, especially in younger women with well-differentiated, early-stage endometrioid cancer

Keywords: *endocrinological aspect, early endometrial cancer, conservative treatment*

UVOD

Karcinom endometrijuma je jedan od najčešćih malignih tumora ženskog reproduktivnog sistema. Po učestalosti, to je šesti tumor u ženskoj populaciji [1]. Atipična hiperplazija endometrijuma se smatra premalignim stanjem za karcinom endometrijuma [1,2]. Incidenca je između 55. i 64. godine života [3]. Savremena istraživanja ukazuju na povećan broj obolelih među pacijentkinjama reproduktivnog perioda. Incidenca je 5% kod žena mlađih od 40 godina [4–6].

Pojava tumora povezana je sa povećanom proizvodnjom estrogena bez oponentnog uticaja progesterona [1,3]. Faktori rizika uključuju ranu menarhu, kasnu menopauzu, anovulaciju, nuliparitet, gojaznost, dijabetes tip II i PCOS. PCOS je kompleksna endokrinološka bolest žena reproduktivnog perioda sa prevalencom od 4–21% [3].

Standardni postupak u lečenju karcinoma endometrijuma je klasična histerektomija sa obostranom adnektomijom, sa ili bez disekcije limfnih čvorova [2]. Savremeni pristup ne podrazumeva samo očuvanje fizičkih, psihičkih i socijalnih funkcija, već i reproduktivnih. Konzervativna terapija podrazumeva bezbedan onkološki ishod uz očuvanje reproduktivne funkcije [2,5]. Zasniva se na hormonskoj terapiji, utemeljenoj na saznanjima o hormonskom disbalansu u nastanku karcinoma endometrijuma. Najčešće se koristi progesteron po različitim terapijskim šemama. Histeroskopska resekcija tumora, praćena korišćenjem progesteronskih preparata, predstavlja najefikasniji konzervativni tretman lečenja karcinoma

endometrijuma [2].

Cilj našeg istraživanja je da se ispita endokrinološki aspekt pacijentkinja kod kojih su dijagnostikovani atipična hiperplazija endometrijuma ili karcinom endometrijuma, sa posebnim fokusom na pacijentkinje sa sindromom policističnih jajnika (PCOS) i značaj konzervativnog tretmana u cilju očuvanja reproduktivne funkcije.

MATERIJAL I METODE

Ovo istraživanje predstavlja kliničku studiju preseka koja je sprovedena u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije u periodu od 2012 do 2024. godine

Studijom su obuhvaćene 62 pacijentkinje koje su imale od 23 do 45 godina. U studiju su uključene pacijentkinje koje su konsekutivno ispitivane i bile konzervativno lečene zbog hiperplazije endometrijuma ili karcinoma endometrijuma. Iz istorije bolesti dobijeni su podaci iz lične i porodične anamneze ispitanica kao i socio-demografske karakteristike pacijentkinja. Prisustvo gojaznosti je definisano kao indeks telesne mase $\geq 25\text{kg/m}^2$. Svim ispitanicama su uzimani uzorci krvi našte u folikularnoj fazi menstrualnog ciklusa, radi određivanja bazalnog hormonskog statusa, biohemije sa lipidogramom i hepatogramom. Ispitanicama je urađen dvosatni oralni test tolerancije glukoze (OGTT) sa 75gr glukoze. Insulinska rezistencija je procenjena na osnovu surogat markera HOMA-IR indeksa većeg od 2,6. Komponente metaboličkog sindroma su definisane kod svih ispitanica na osnovu definicije Međunarodnog društva za dijabetes.

PCOS je dijagnostikovao pomoću ESHRE/ASRM kriterijuma. Hirzutizam je definisan u slučaju postojanja FG skora ≥ 8 , bez obzira na prisustvo akni ili alopecije. Menstrualni ciklusi su definisani kao regularni ukoliko im je dužina trajanja 28 ± 4 dana. Amenoreja je definisana kao odsustvo menstrualnog krvarenja u dužini trajanja od 6 meseci. Oligomenoreja je definisana kao godišnji broj menstrualnih ciklusa manji od 8, a anovulacija kao lutealni nivo serumskog progesterona $\leq 10\text{nmol/l}$. Morfološki policistično izmenjeni jajnici (PCOM) su definisani kao postojanje 12 ili više folikula veličine od 2-9mm. Studijska grupa ispitanica kod kojih je dijagnostikovao PCOS je podeljena na 4 fenotipa: Fenotip A koji podrazumeva prisustvo hiperandrogenizma, hronične anovulacije i morfološki policistične jajnike, Fenotip B: hiperandrogenizam i hronična anovulacija, Fenotip C: hiperandrogenizam i morfološki policistični jajnici kao i Fenotip D: hronična anovulacija i morfološki policistični jajnici

Statistička analiza obuhvatala je metode deskriptivne i analitičke statistike. Korišćeni su: Hi-kvadrat test, Fišerov test i Pearsonova linearna korelacija i Spirmanov test korelacije ranga. Za obradu podataka je korišćen SPSS 13.0. Statistički značaj postavljen na $p < 0.05$

REZULTATI

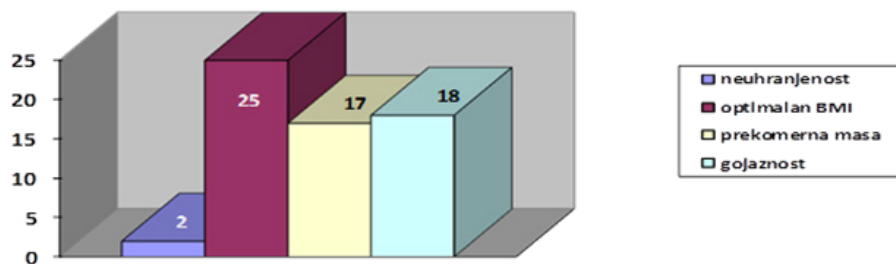


Tabela 1. Učestalost pacijentkinja u odnosu na njihov menstrualni ciklus Grafikon 1. Učestalost pacijentkinja u odnosu na kategorije njihovog Indeksa telesne mase

U našem uzorku nije bilo slučajeva prevremenog kao ni zakasnelog puberteta. Kod više od polovine pacijentkinja menstrualni ciklus je bio uredan (Tabela 1).

Menstrualni ciklus	Učestalost	Procenat	χ^2	p
Uredan ciklus	36	58,1	66,548	0,001
Oligomenoreja	14	22,6		
Polimenoreja	10	16,1		
Hipomenoreja	1	1,6		
Hipermenoreja	1	1,6		

Tabela 1. Učestalost pacijentkinja u odnosu na njihov menstrualni ciklus

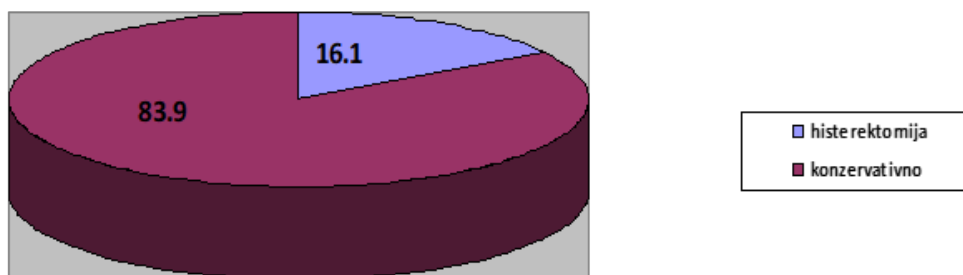
Većina pacijentkinja nije imala komorbiditete, a 74,2 % pacijentkinja nije prijavljivalo postojanje malignih tumora u porodici. Od svih endokrinoloških poremećaja izuzimajući PCOS najčešće se javljao poremećaj funkcije štitaste žlezde (Tabela 2).

Oboljenja		Učestalost	Procenat	χ^2	p
Drugi malignitet	ne	56	90,3	40,323	0,001
	da	6	9,7		
Hipertenzija	ne	59	95,2	50,581	0,001
	da	3	4,8		
Dijabetes melitus	ne	61	98,4	58,065	0,001
	da	1	1,6		
Oboljenja štitaste žlezde	ne	50	80,6	63,323	0,001
	hipotireoza	9	14,5		
	hipertireoza	3	4,8		
Druga endokrina	ne	57	91,9	43,613	0,001
	da	5	8,1		
Autoimuna	ne	57	91,9	43,613	0,001
	da	5	8,1		

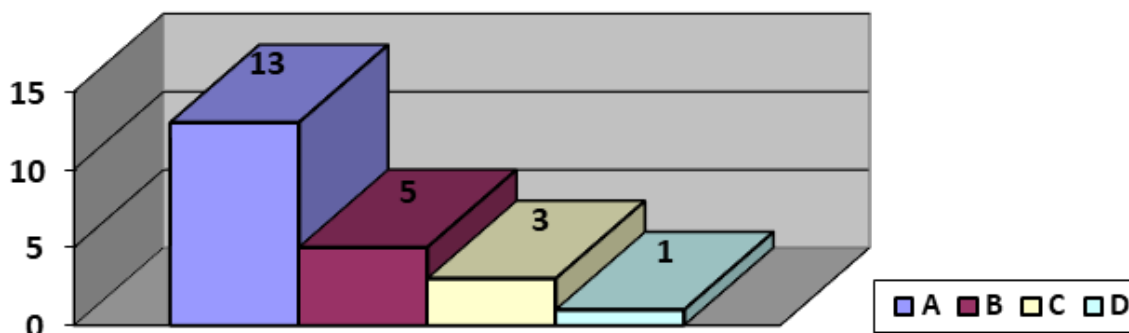
Tabela 2. Učestalost pacijentkinja u odnosu na prisustvo komorbiditeta

Oboljenja		Učestalost	Procenat	χ^2	p
Ultrazvučni znaci PCOS	ne	36	58,1	1,613	0,204
	da	26	41,9		
Hiperandrogenizam	ne	59	95,2	31,226	0,001
	da	3	4,8		
Hirzutizam	ne	53	85,5	4,129	0,042
	da	9	14,5		
Akne	ne	39	62,9	40,323	0,001
	da	23	37,1		
Alopecija	ne	56	90,3	25,806	0,001
	da	6	9,7		
Insulinska rezistencija	ne	39	62,9	4,129	0,042
	da	23	37,1		
Terapija Metforminom	ne	48	77,4	18,645	0,001
	da	14	22,6		
Terapija Inozitolima	ne	56	90,3	40,323	0,001
	da	6	9,7		
Infertilitet	ne	10	16,1	28,452	0,001
	da	52	83,9		

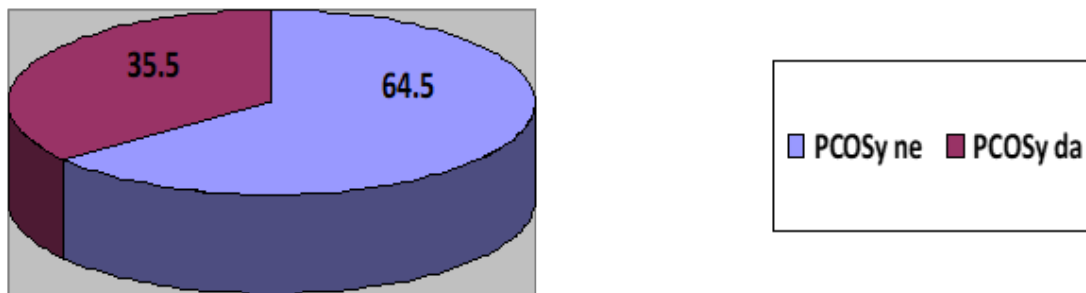
Tabela 3. Učestalost pacijentkinja u odnosu na dijagnostičke kriterijume za PCO sindrom



Grafikon 2. Procenat pacijentkinja sa i bez PCOS



Grafikon 3. Učestalost pacijentkinja u odnosu na fenotipove PCOS



Grafikon 4. Inicijalni terapijski pristup (% konzervativno i operativni)

Trudnoća		Učestalost	Procenat	χ^2	p
Koncepcija	neuspela	44	84,62	80,742	0,001
	spontana	5	9,62		
	ART	3	5,77		
Ishod / porođaj	preterminski	3	37,50	85,774	0,001
	terminski	5	62,50		

Tabela 4. Načini koncepcije i ishodi dobijenih trudnoća ispitivanih pacijentkinja

Parametri		Fenotip			
		A	B	C	D
Inicijalni HP nalaz	Atipična hiperplazija	2	3	1	1
	EIN	4	1	0	0
	Ca endometrijuma	7	1	2	0
Inicijalna terapija	Praćenje	1	1	0	0
	IUD	1	2	2	0
	IUD + GnRH	10	0	1	0
	Histerektomija	1	2	0	1
Trajanje terapije	Sve vreme	12	5	3	1
	Prekinuta	1	0	0	0
Nalaz posle terapije	Uredan	5	2	2	1
	Atipična hiperplazija	3	2	1	0
	EIN	1	0	0	0
	Ca endometrijuma	3	1	0	0
	Drugo	1	0	0	0
Nalaz posle 6 meseci	Uredan	5	2	2	1
	Atipična hiperplazija	2	1	1	0
	EIN	1	0	0	0
	Ca endometrijuma	3	1	0	0
	Drugo	1	0	0	0
	Nije rađena kontrola	1	1	0	0
Nalaz posle 12 meseci	Uredan	8	2	1	1
	Atipična hiperplazija	3	1	1	0
	EIN	0	0	1	0
	Ca endometrijuma	1	1	0	0
	Drugo	1	0	0	0
	Nije rađena kontrola	0	1	0	0
Ishod nakon terapije	Uredan nalaz	6	2	1	1
	Trudnoća	1	0	1	0
	Recidiv	6	3	1	0
	Praćenje	7	4	1	1
Dalja terapija	IUD	6	1	2	0

Tabela 5. Histopatološki nalazi i primenjena terapija u odnosu na fenotip PCO sindroma

Parametri		Fenotip			
		A	B	C	D
Vreme pojave recidiva	Nema	8	2	1	1
	Do 12 meseci	2	1	1	0
	12 do 24 meseci	1	1	0	0
	Preko 24 meseci	2	1	1	0
Trajanje terapije	Konzervativno	2	0	0	/
	Histerektomija	2	1	1	/
	Izgubljeni pacijent	1	2	1	/
Konceptcija	Neuspela	11	5	2	0
	Spontana	2	0	1	0
	ART	0	0	0	1

Tabela 5. Histopatološki nalazi i primenjena terapija u odnosu na fenotip PCO sindroma

DISKUSIJA

Nastanak i terapijski ishodi karcinoma endometrijuma povezani su sa nizom endokrinoloških činilaca. Metabolički sindrom, kao i svaka njegova komponenta pojedinačno, značajno povećavaju rizik od karcinoma endometrijuma [6]. U našoj studiji, pacijentkinje sa prekomernom telesnom težinom, ali bez metaboličkog sindroma, imale su povećan rizik od pojave karcinoma endometrijuma u poređenju sa normalno uhranjenim pacijentkinjama bez metaboličkog sindroma. Ovi rezultati koreliraju sa nalazima iz velike nacionalne studije sprovedene u Južnoj Koreji [7,8].

Meta-analize i interventne studije takođe su pokazale da gojaznost, merena preko BMI, odnosa struka i kukova ili obima kukova, povećava rizik od pojave karcinoma endometrijuma, dok gubitak telesne težine može smanjiti rizik za nastanak ove bolesti [8,9], što je potvrđeno i u našoj studiji. Gojaznost je povezana sa 34% globalne incidence karcinoma endometrijuma, dok u razvijenim zemljama Zapada taj doprinos iznosi preko 40% [10]. Rizik od razvoja karcinoma endometrijuma među ženama bele rase iznosi oko 3%, dok je apsolutni životni rizik kod pacijentkinja sa PCOS oko 9% [1,11].

Sindrom policističnih jajnika (PCOS), zbog hronične anovulacije, povećava rizik od hiperplazije endometrijuma i karcinoma endometrijuma. Prevalencija hiperplazije endometrijuma kod ovih žena varira od 1% do 48,8% [12,13]. Subfertilitet, definisan kao jedna godina neželjenog nezačeća uz nezaštićen odnos u fertilnoj fazi menstrualnog ciklusa, predstavlja takođe faktor rizika za hiperplaziju endometrijuma odnosno karcinom endometrijuma [14,15].

Hipotireoza je jedan od češćih komorbiditeta kod pacijentkinja sa karcinomom endometrijuma, što je u skladu sa rezultatima naše studije. Pacijentkinje sa karcinomom endometrijuma imale su statistički značajno više vrednosti TSH u poređenju sa kontrolnom grupom. TSH direktno stimuliše sekreciju leptina delujući na adipocite [16]. Prethodne studije su pokazale da atipična endometrijalna hiperplazija (AEH) i karcinom endometrijuma često koegzistiraju [17], što se poklapa sa našim rezultatima.

U našoj studiji, od konzervativno lečenih pacijentkinja, 22 (42,3%) imale su PCOS. Konzervativno lečene pacijentkinje retko su imale komorbiditete, ali se u našem uzorku najčešće javljala disfunkcija štitaste žlezde. Kontrolni histopatološki nalaz nakon inicijalno primenjene terapije bio je uredan kod 51,6% pacijentkinja. Recidiv bolesti dijagnostikovao je kod 23 (44,23%) pacijentkinje, a javljao se sa sličnom učestalošću (oko 30%) tokom prve

i druge godine praćenja, kao i nakon tog perioda. Nije bilo značajnih razlika u učestalosti PCO sindroma kod pacijentkinja kod kojih je došlo do pojave recidiva (56,52% bez prema 43,47% sa PCO; $\chi^2 = 5,434$; $p = 0,066$).

Recidiv se najčešće javljao kod žena sa fenotipom A (60%), dok se nije uopšte javljao kod žena sa fenotipom D ($\chi^2 = 14,077$; $p = 0,018$). Takođe, recidiv se najčešće ($n = 14$; 60,87%) javljao kod gojaznih pacijentkinja ($\chi^2 = 12,379$; $p = 0,039$).

Smanjenje telesne težine predstavlja „najpraktičniju preventivnu meru za rak endometrijuma“. Postoje dokazi da lekovi namenjeni za hiperholesterolemiju i dijabetes tipa II mogu inhibirati proliferaciju endometrijuma [2,7,11]. U našem uzorku, histopatološki nalaz karcinoma endometrijuma, inicijalno ali i nakon primenjene terapije, korelirao je sa oboljenjima štitne žlezde i neuzimanjem terapije inozitolima kod pacijentkinja sa PCOS.

Ispitivani su ishodi u odnosu na terapiju metforminom, pri čemu je zaključeno da postoje značajne razlike ne samo u terapijskom ishodu, već da je do trudnoće dolazilo samo kod pacijentkinja koje su primale metformin. Uprkos sve većem broju žena sa dijagnozom karcinoma endometrijuma, stopa preživljavanja ostaje visoka – 81,7% ukupno i 95,3% za lokalizovanu bolest [1,18].

Prema meta-analizi 42 studije (826 žena), šansa za trudnoću kod žena lečenih konzervativnim tretmanom karcinoma endometrijuma na bazi progestina iznosila je 26,7%, dok je šansa za postizanje živog rođenja bila 20,5% [18]. Procenat trudnoća koje su dovele do živog rođenja bio je 69,4%, a 9% ih je rezultiralo višestrukim rođenjem [18].

U našoj studiji, od 52 pacijentkinje kod kojih je primenjeno konzervativno lečenje atipične hiperplazije i karcinoma endometrijuma, 17 je imalo recidiv bolesti, a ostvareno je 11 trudnoća, od kojih je 9 završilo živorođenjem. EIN i karcinom endometrijuma nisu se javljali kod pacijentkinja sa fenotipom D PCOS sindroma, odnosno „nehiperandrogenim“ fenotipom, što može ukazivati na prokancerogenu ulogu androgena u nastanku karcinoma endometrijuma [19].

Histopatološkom analizom, atipična hiperplazija dijagnostikovana je kod 18 (29%) pacijentkinja, EIN kod 18 (29%) pacijentkinja, a karcinom endometrijuma kod 26 (42%) pacijentkinja ($\chi^2 = 2,065$; $p = 0,358$). Kao inicijalna terapija najčešće je primenjena kombinacija gonadotropina sa plasiranjem intrauterinog uloška.

Od ispitivanih pacijentkinja, 52 (83,9%) su po završetku inicijalne terapije pokušale da ostvare trudnoću. Na ART su upućene 24 (46,2%) pacijentkinje, dok su preostalih 28 (53,8%) pokušale prirodnim putem ($\chi^2 = 3,161$; $p = 0,075$). U našoj studiji 8 (12,9%) pacijentkinja uspešno je ostvarilo trudnoću, što je u skladu sa rezultatima iz literature [8,9,11].

Rezultati dobijeni u našem istraživanju ukazuju da evaluacijom endokrinološkog statusa kod pacijentkinja sa karcinomom endometrijuma, odgovarajućim higijensko-dijetetskim režimom, primenom konzervativne terapije i psihosocijalnom podrškom, moguće je postići dobre terapijske ishode uz očuvanje fertilnosti kod pacijentkinja obolelih od karcinoma endometrijuma.

ZAKLJUČAK

Naša studija potvrđuje da je karcinom endometrijuma snažno povezan sa endokrinološkim i metaboličkim faktorima, uključujući gojaznost, metabolički sindrom, PCOS, hipotireozu i hroničnu anovulaciju. Gojaznost i hiperandrogenizam, posebno kod fenotipa A PCOS-a, značajno povećavaju rizik od nastanka i recidiva bolesti, dok pacijentkinje sa nehiperandrogenim fenotipom (fenotip D) pokazuju manju učestalost recidiva i razvoja karcinoma.

Konzervativno lečenje karcinoma endometrijuma, prvenstveno terapijom progestinom uz adekvatnu endokrinološku i dijetetsku kontrolu, pokazuje dobre terapijske ishode uz očuvanje fertiliteta. Ishodi trudnoće nakon konzervativne terapije su zadovoljavajući, posebno uz primenu metformina kod pacijentkinja sa PCOS, dok smanjenje telesne težine i optimizacija endokrinološkog statusa predstavljaju ključne preventivne i terapijske mere.

Ovi rezultati naglašavaju važnost individualizovanog pristupa kod mlađih žena sa dobro diferenciranim, ranim stadijumom endometrioidnog karcinoma endometrijuma. Evaluacija endokrinoloških i metaboličkih faktora, uz konzervativnu terapiju i psihosocijalnu podršku, omogućava očuvanje fertiliteta i postizanje povoljnih terapijskih ishoda, što čini konzervativni pristup važnom opcijom u savremenom lečenju karcinoma endometrijuma.

REFERENCE

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/CAAC.21834. PMID: 38572751.
2. Obermair A, Baxter E, Brennan DJ, Mcalpine JN, Mueller JJ, Amant F, et al. Fertility-sparing treatment in early endometrial cancer: current state and future strategies. *Obstet Gynecol Sci.* 2020;63(4):417–31. DOI: 10.5468/OGS.19169. PMID: 32689770.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/CAAC.21660. PMID: 33538338.
4. Herrington CS, Board WC of TE. Female Genital Tumours [Internet]. WHO Female Genital Tumours. 2020 [cited 2026 Apr 15]. 632 p. ISBN: 978-92-832-4504-9.
5. Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *American Journal of Surgical Pathology.* 2000;24(9):1201–8. DOI: 10.1097/00000478-200009000-00002. PMID: 10976693.
6. Park B. Associations between obesity, metabolic syndrome, and endometrial cancer risk in East Asian women. *J Gynecol Oncol.* 2022;33(4). DOI: 10.3802/JGO.2022.33.E35. PMID: 35320886.
7. Pan W, Yeh W. How to define obesity? Evidence-based multiple action points for public awareness, screening, and treatment: an extension of Asian-Pacific recommen-

dations. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008; DOI: 10.6133/APJCN.2008.17.3.02.

8. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735–52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404. PMID: 16157765.

9. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DSM, Vingeliene S, Abar L, Vieira AR, et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Annals of Oncology*. 2015;26(8):1635–48. DOI: 10.1093/annonc/mdv142. PMID: 25791635.

10. MacKintosh ML, Crosbie EJ. Obesity-driven endometrial cancer: is weight loss the answer? *BJOG*. 2013;120(7):791–4. DOI: 10.1111/1471-0528.12106. PMID: 23659328.

11. Cao Z, Zheng X, Yang H, Li S, Xu F, Yang X, et al. Association of obesity status and metabolic syndrome with site-specific cancers: a population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2020;123(8):1336–44. DOI: 10.1038/S41416-020-1012-6. PMID: 32728095.

12. Tingthanatikul Y, Choktanasiri W, Rochanawutanon M, Weerakeit S. Prevalence and clinical predictors of endometrial hyperplasia in anovulatory women presenting with amenorrhea. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(2):101–5. DOI: 10.1080/09513590600585997. PMID: 16603436.

13. Holm NSL, Glintborg D, Andersen MS, Schledermann D, Ravn P. The prevalence of endometrial hyperplasia and endometrial cancer in women with polycystic ovary syndrome or hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(10):1173–6. DOI: 10.1111/J.1600-0412.2012.01458.X. PMID: 22583042.

14. Tohma YA, Zeyneloglu HB, Aslan OD, Haberal AN, Onalan G, Ayhan A. Prevalence of endometrial cancer or atypical hyperplasia diagnosed incidentally in infertility clinic. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(5):503–5. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.08.008. PMID: 30118694.

15. Evers JLH. Female subfertility. *Lancet*. 2002;360(9327):151–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09417-5. PMID: 12126838.

16. Fitko R, Kucharski J, Szlezzyngier B. The importance of thyroid hormone in experimental ovarian cyst formation in gilts. *Anim Reprod Sci*. 1995;39(2):159–68. DOI: 10.1016/0378-4320(95)01382-A.

17. Zhao J, Hu Y, Zhao Y, Chen D, Fang T, Ding M. Risk factors of endometrial cancer in patients with endometrial hyperplasia: implication for clinical treatments. *BMC Womens Health*. 2021;21(1). DOI: 10.1186/S12905-021-01452-9. PMID: 34433451.

18. Herrera Cappelletti E, Humann J, Torrejón R, Gambadauro P. Chances of pregnancy and live birth among women undergoing conservative management of early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2022;28(2):282–95. DOI: 10.1093/HUMUPD/DMAB041. PMID: 34935045.

19. Wu X, Zhang K, Zhong X, Huo X, Zhang J, Tian W, et al. Androgens in endometrial carcinoma: the killer or helper? *J Endocrinol Invest*. 2022;46(3):457. DOI: 10.1007/S40618-022-01916-1. PMID: 36583833.