



Endometrial kanserde lenfatik nükslerde prognozu etkileyen faktörler

Akbar Ibrahimov¹, Aygun Hasanova², Fidan Novruzova³

1 Onkoloji Anabilim Dalı, Azerbaycan Tıp Üniversitesi, AZ1022 Bakü, Azerbaycan

2 Onkoloji Anabilim Dalı, Azerbaycan Tıp Üniversitesi, AZ1022 Bakü, Azerbaycan

3 Onkoloji Anabilim Dalı, Azerbaycan Tıp Üniversitesi, AZ1022 Bakü, Azerbaycan

Geliş: 29.01.2025; Revizyon: 04.07.2025; Kabul Tarihi: 06.07.2025

Öz

Amaç: Bu çalışma, cerrahi sonrası izole pelvik ve/veya periaortik lenf nodu rekürrensi (LNR) gelişen endometrioid tip endometrial kanser (ETEK) hastalarında prognozu ve onkolojik sonuçları etkileyen faktörleri değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Yöntemler: Hastanemizde 2017-2024 yılları arasında ETEK nedeniyle histerektomi ve salpingooferektomi yapılan 24 hasta üzerinde retrospektif bir analiz gerçekleştirildi. Bu hastalarda lenfatik rekürrens paternleri şu şekilde kategorize edildi: 6 hastada (%25,0) izole pelvik lenf nodu metastazı (PLNM), 7 hastada (%29,2) izole periaortik lenf nodu metastazı (PALNM) ve 11 hastada (%45,8) hem PLNM hem de PALNM. Rekürrens sonrası sağkalım sonuçları değerlendirildi ve rekürrens sonrası sağkalımı etkileyen faktörleri belirlemek için lojistik regresyon analizi uygulandı.

Bulgular: Rekürrens sonrası sağkalımı ≥ 2 yıl olan 8 hasta (%33,3) tespit edildi. Tek değişkenli analizde grade 3 tümörler, derin miyometriyal invazyon, hastalıksız sağkalım süresinin (DFS) ≥ 18 ay olması ve rekürrens cerrahi rezeksiyonu prognozu etkileyen önemli faktörler olarak belirlendi. Ancak çok değişkenli analizde bağımsız prognostik faktörler bulunamadı. Özellikle, grade 3 tümörler ve derin miyometriyal invazyon daha kötü sağkalım sonuçları ile ilişkilendirilirken, uzun DFS süresi (≥ 18 ay) ve rekürrens cerrahisi prognoz üzerinde olumlu bir etkiye sahipti.

Sonuç: ETEK ve izole lenfatik rekürrensi olan hastalarda, grade 3 tümörler ve derin miyometriyal invazyon sağkalım sonuçlarını olumsuz etkileyebilir. Uzun DFS süresi (≥ 18 ay) ve rekürrens cerrahisi prognozla ilişkili önemli faktörlerdir. Bu bulgular, bu hasta popülasyonunda sonuçları optimize etmek için bireyselleştirilmiş yönetim stratejilerinin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: endometrial kanser, lenf nodu, nüks, cerrahi

DOI: 10.5798/dicletip.1785212

Yazışma Adresi / Correspondence: Akbar Ibrahimov, Department of Oncology, Azerbaijan Medical University, Samad Vurgun street 208, Baku, Narimanov, AZ1022, Azerbaijan e-mail: dr.akbaribrahimov3@gmail.com

Factors affecting the prognosis of lymphatic recurrences in endometrial cancer

Absract

Objective: This study aimed to evaluate factors influencing prognosis and oncological outcomes in patients with endometrioid-type endometrial cancer (EEC) who developed isolated pelvic and/or periaortic lymph node recurrence (LNR) after surgery.

Methods: A retrospective analysis was conducted on 24 patients who underwent hysterectomy and salpingo-oophorectomy for EEC in our hospital between 2017 and 2024. Among these patients, lymphatic recurrence patterns were categorized as follows: isolated pelvic lymph node metastasis (PLNM) in 6 patients (25.0%), isolated periaortic lymph node metastasis (PALNM) in 7 patients (29.2%), and both PLNM and PALNM in 11 patients (45.8%). Survival outcomes after recurrence were evaluated, with logistic regression analysis applied to identify factors affecting post-recurrence survival.

Results: Post-recurrence survival ≥ 2 years was observed in 8 patients (33.3%). Univariate analysis identified grade 3 tumors, deep myometrial invasion, disease-free survival (DFS) ≥ 18 months, and surgical resection of recurrence as significant factors influencing prognosis. However, multivariate analysis did not reveal any independent prognostic factors. Notably, grade 3 tumors and deep myometrial invasion were associated with poorer survival outcomes, while longer DFS (≥ 18 months) and surgical resection of recurrence had a favorable impact on prognosis.

Conclusion: In patients with EEC and isolated lymphatic recurrence, grade 3 tumors and deep myometrial invasion appear to negatively affect survival outcomes. A longer DFS (≥ 18 months) and surgical resection of recurrence are important factors associated with improved prognosis. These findings highlight the need for individualized management strategies to optimize outcomes in this patient population.

Keywords: recurrence, surgery, endometrial cancer, lymph node.

GİRİŞ

Endometrial kanser (EK), gelişmiş ülkelerde kadınlarda en sık görülen jinekolojik kanserdir¹. Genelde iyi prognoza sahip olmasına rağmen, endometrial kanser hastalarında nüks oranı %10 ila %23 arasındadır. Nükslerin tedavi ve prognozu nüksün lokalizasyonu, sayı ve ilk tedavi şekline göre önemli derecede etkilenir². Erken evre endometrium kanseri vakalarının %4-20'de, ileri evrede ise yaklaşık %8-50'de lenf nodlarında nüks görülür. Seröz ve berrak hücreli histolojilerde nüks ve lenfatik yayılım riski daha yüksektir³. Endometrium kanserlerinde prognostik faktörler arasında grade (G), miyometriyal invazyon derinliği, lenf nodu (LN) tutulumu, histoloji, lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı, tümör boyutu, yaş ve evre yer almaktadır¹³. Bu faktörlerin varlığına göre hastalar risk gruplarına sınıflandırılmıştır. Güncel ESMO-ESGO-ESTRO Consensus raporuna göre risk grupları şu şekilde tanımlanmıştır¹³:

- Düşük risk grubu: FIGO evre IA G1-2 ve LVSI (-)
- Orta risk grubu: FIGO evre IB G1-2 ve LVSI (-)
- Yüksek-orta risk grubu: FIGO evre IA G3 veya IA-B G1-2 ve LVSI (+)
- Yüksek risk grubu: FIGO evre IB G3, II, III (rezidü-), non-endometrioid histoloji
- İleri risk grubu: FIGO evre III (rezidü+), evre IVA

Adjuvan radyoterapi, endometrium kanserinde prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biridir¹³. Uterus kanserinin %80-85'i erken evre olup, bu olgularda 5 yıllık sağkalım %85-90 aralığındadır. Hastaların %15-20'si ise ileri evre yüksek riskli grubu oluşturur ve 5 yıllık sağkalım evre II olgularda %75-85, evre III olgularda %50-65, uzak metastaz gelişmiş evre IV olgularda ise bu oran %20-25'tir¹³. Adjuvan tedavi seçiminde risk grupları kritik öneme sahiptir. Düşük risk grubunda adjuvan tedaviye

gerek olmadığı, yüksek-orta risk grubunda vaginal brakiterapi (VBT) tercih edildiği, yüksek risk grubunda ise adjuvan pelvik radyoterapinin standart tedavi olduğu gösterilmiştir¹³. Özellikle pozitif periaortik/pelvik LN metastazı, cerrahi sonrası gross rezidü varlığı, birden fazla ekstrauterin yayılım, yüksek grade, lenfovasküler invazyon varlığı, peritoneal yayılım, papiller/clear cell histoloji ve ileri yaş gibi kötü risk faktörleri daha agresif tedavi kararını verirken önemli parametrelerdir¹³.

Tanı anında hastaların yaklaşık %8'de retroperitoneal pelvik (PLNM) ve/veya periaortik lenf nodlarında (PALNM) metastazlar görülmektedir^{4,5}. Pelvik ve periaortik lenf nodu diseksiyonu (PPALND) zamanı lenfödem, lenfösel oluşumu ve intraoperatif vasküler ve duodenal yaralanma gibi komplikasyonlar yaşanabilir. Son zamanlarda sentinel lenf nodu biyopsisinin (SLNB) ultrastaging ile birlikte kullanılması, düşük morbidite ile doğru evrelemeyi mümkün etmiştir. Bununla birlikte, sadece sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastalarda, özellikle sistemik lenfadenektomi yapılmadığında izole lenf nodu nüks riskinin artması dikkat çekmektedir. Endometrium kanserinde izole retroperitoneal lenf nodu rekkürrenslerine (İLNR) nadir rastlanır. Bu nedenle İLNR zamanı genel sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler ve tedavi stratejileri çok net değildir. Adjuvan radyoterapi uygulaması, özellikle yüksek risk grubundaki hastalarda lokal-bölgesel kontrolü sağlamada kritik rol oynar ve nüks riskini azaltır¹³. Ancak İLNR gelişen hastalarda primer tedavide uygulanan adjuvan radyoterapinin etkinliği ve nüks sonrası sağkalıma etkisi konusunda literatürde sınırlı veri bulunmaktadır.

Çalışmanın amacı, ETEK nedeniyle opere edilen ve takipte İLNR gelişen hastalarda tedavi sonuçlarını karşılaştırmak ve nüks sonrası

sağkalımı etkileyen önemli prognostik faktörleri belirlemektir.

YÖNTEMLER

Çalışma Azerbaycan Tıp Üniversitesinin Onkoloji Anabilim Dalında 2017-2024 tarihinde ETEK nedeniyle histerektomi ve salpingooferektomi operasyonları yapılmış 24 hasta üzerinde retrospektif yapılmıştır. Pelvik ve/veya periaortik lenf nodu diseksiyonu ve omentektomi ameliyat notları ve patoloji raporları esasında kaydedildi. Azerbaycan Tıp Üniversitesi Onkoloji Bölümü yerel etik kurulundan onay alınmıştır (30/24 numara 2024/01/24 tarihli). Tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitelerinin etik standartlarına uygun gerçekleştirilmiştir.

Bütün ameliyatlar bir jinekolog onkolog tarafından gerçekleştirilmiştir. Endometrium kanseri tanısı ameliyat öncesi yapılan biyopsi ile doğrulanmıştır. Mezenterium, intestinal seroza, karaciğer kapsülü, mide, parakolik kanallar, Douglas peritonu, omentum ve subdiyafragmatik periton ilk operasyon zamanı ayrıntılı değerlendirilmiştir. Hastalara ilk operasyonda histerektomi ve bilateral ooferektomi uygulanmıştır. Hastalığın yönetimi, özellikle LN değerlendirmesine göre farklılık gösteriyordu. Uygulanan lenf nodu diseksiyonunun sınırları (sadece PLND, PPALND veya SLND) belgelendi. Patolojik incelemeler jinekolojik patologlar tarafından yapılmış ve çıkarılan lenf nodlarının sayı kaydedilmiştir. PLND eksternal ve kommon iliak damarların üzerinde bulunan lenfatik dokunun yanı sıra obturator fossa içindeki dokunun çıkarılmasını içeriyordu. PALND inferior vena kava ve aortun bifurkasyonundan başlayarak sol renal venin altındaki alana kadar uzanıyordu. Büyümüş lenf nodları tespit edilmedikçe, derin sirkumfleks venin distalinde ve obturator sinirin altındaki lenf nodları çıkarılmadı.

Uygulanan cerrahi prosedürler, adjuvan tedaviler ve hastaların sağ kalım durumları tıbbi kayıtlardan belirlendi. Lenfovasküler alan invazyonu, tümör boyutu, miyometriyal invazyonun derinliği, servikal, adneksiyal tutulum ve lenf nodları hakkında bilgi patoloji raporlarından elde edildi. Evre I-II hastalığı olan hastalar erken evre, evre III-IV hastalığı olanlar ise ileri evre olarak sınıflandırıldı. LN metastazının tanısı cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda patolojik incelemelere, kemoterapi veya radyoterapi uygulanan hastalarda ise görüntüleme bulgularına göre konuldu. İLNR'li hastalar metastazların lokasyonuna göre kategorilere ayrıldı: sadece PLNM, sadece PALNM ve hem PLNM, hem de PALNM (PPALNM) metastazı olan hastalar. Uzak organ metastazlarının olması BT, MR veya PET/BT kullanılarak ekarte edildi. Bazı hastalarda semptomlar görülse de, rutin takip sırasında birçok İLNR vakası tespit edildi. Tüm hastalar ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir, sonrasında ise yılda bir takip edildi. Takip zamanı vajinal spekulum muayeneleri ve pelvik MR uygulandı. Yıllık sitolojik değerlendirmeler vajinal Pap smearlarla yapıldı. Yılda bir BT veya MR görüntüleme uygulandı. Şüpheli bulgusu olan hastalara PET/BT çekildi. Görüntülemeler önceki değerlendirmelerle karşılaştırıldı.

Endometrium kanseri tanısıyla cerrahi tedavi uygulanan hastalarda takip sırasında organlara veya peritonda metastaz olmaksızın retroperitoneal alana sınırlı LN metastazının görülmesi İLNR olarak tanımlandı. Hastalısız sağkalım (DFS), primer cerrahi ameliyatın tarihi ile nüksün tespiti veya son gözlem arasındaki zaman olarak tanımlanmaktadır. Birincil cerrahi müdahale ile ölüm veya son kontrol muayene arasındaki zaman OS olarak kabul edilir. Rekürrens sonrası sağ kalım (PRS), nüks ile ölüm veya son takip arasındaki zaman olarak tanımlanır. PRS 24 aydan az oldukça kısa vadeli, 24 ay ve daha uzun oldukça uzun vadeli PRS olarak kabul edildi.

Sayısal değerler Student's t-testi kullanılarak karşılaştırıldı ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. Kategori değişkenleri frekans ve yüzde olarak gösterilmiştir. Chi-Square and Fisher's Exact testleri uygulandı. Kategori verilerini analiz etmek için chi-squared testi kullanıldı; grupların %20'sinden azı beşten az hasta içerdiğinde Pearson chi-squared testi uygulandı.

Grupların %20'sinden fazlasında beşten az hasta varsa ve beklenen minimum sayı beşin altındaysa Fisher'in kesin testi kullanıldı. Uzun vadeli PRS ile ilişkili prognostik faktörler için optimal cut-off değerleri alıcı işletim karakteristiği analizi kullanılarak belirlendi ve eğrinin altındaki alanlar (AUC) hesaplandı. Öngörücü faktörleri belirlemek için risk oranları (OR) ve %95 güven aralıklı (CI) sonuçlarla lojistik regresyon analizi yapıldı. Sağkalım analizinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı; log-rank testi ile karşılaştırmalar yapıldı. Veriler SPSS 20 yazılımı kullanılarak analiz edildi. $< 0,05$ P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Endometrioid tipte endometrium kanseri tanısıyla ameliyat ettiğimiz ve takip sırasında İLNR gelişen 24 hastanın 6'da (%25,0) sadece PLNM, 7'de (%29,2) sadece PALNM ve 11'de (%45,8) ise her iki alanda (PPALNM) metastazları görüldü. Hastaların klinik ve demografik özellikleri tabloda gösterilmiştir (Tablo I). Ortalama yaş $63,3 \pm 8,7$ yıl, ortalama tümör boyutu ise $4,4 \pm 2,3$ cm olmuştur. 13 hastada (%54,2) olmakla en sık grade 3 tümörler var idi. 18 hastada (%75,0) lenfovasküler alan invazyonu görüldü. Bu hastalarda metastaz bölgeleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (%83,3 hastada PLNM, %85,7 hastada PALNM ve %63,6 hastada PPALNM; $p = 0,495$).

Tablo I: Hastaların klinik ve demografik özellikleri

	PLN n=6 (25,0%)	PaLN n=7 (29,2%)	PPaLN n=11 (45,8%)	p	Total n=24 (100%)
İlk tanı anındaki yaş, yılla	64,8 ± 10,7	64,4 ± 12,2	61,9 ± 4,9	0,766	63,3 ± 8,7
Tümörün boyutu, sm	4,3 ± 2,4	4,9 ± 1,2	4,2 ± 2,8	0,831	4,4 ± 2,3
CA125 yüksekliği (>35 U/mL)	3 (50,0)	3 (42,9)	3 (27,3)	0,614	9 (37,5)
Grade					
1	2 (33,3)	-	3 (27,3)	0,493	5 (20,8)
2	2 (33,3)	2 (28,6)	2 (18,2)		6 (25,0)
3	2 (33,3)	5 (71,4)	6 (54,5)		13 (54,2)
LVSI	5 (83,3)	6 (85,7)	7 (63,6)	0,495	18 (75,0)
Derin miyometriyal invazyon	3 (50,0)	6 (85,7)	4 (36,4)	0,313	13 (54,2)
Lenf diseksiyonu					
Yapılmadı	-	-	1 (9,1)	0,117	1 (4,2)
Sadece sentinel	2 (33,3)	-	-		2 (8,3)
Sadece pelvik	2 (33,3)	1 (14,3)	1 (9,1)		4 (16,7)
Pelvik ve periaortik	2 (33,3)	6 (85,7)	9 (81,8)		17 (70,8)
Lenf nodu tutulumu					
Pelvik lenf nodları	1 (16,7)	4(57,1)1 (14,3)	8 (72,7) 5 (45,5)	0,084	13 (54,2) 6 (25,0)
Periaortik lenf nodları				0,087	
Evre					
I-II	3 (50,0)	3(42,9)4 (57,1)	1 (9,1) 10 (90,9)	0,133	7 (29,2) 17 (70,8)
III-IV	3 (50,0)				
Adjuvant terapi					
izlem±VBT	4 (66,7)			0,015	5 (20,8)
EBRT ± VBT	-	1 (14,3)1(14,3) -	-		3 (12,5)
kemoterapi ± VBT	2 (33,3)	5 (71,4)	2 (18,2) 2 (18,2) 7 (63,6)		4 (16,7) 12 (50,0)
kemoterapi + EBRT	-				
İlk tanıdan nükse kadar geçen zaman	20,5 ± 12,4	16,2 ± 6,5	17,6 ± 8,4	0,704	17,9 ± 8,8
İLNR zamanı uygulanan tedavi					
yalnız kemoterapi	-			0,070	8 (33,3)
yalnız RT	3 (50,0)	4(57,1) 1 (14,3) 2 (28,6)	4 (36,4) 1 (9,1)		5 (20,8)
rezeksiyon + CT/RT	2 (33,3)	-	1 (9,1)		5 (20,8)
RT + CT	1 (16,7)		5 (45,5)		6 (25,0)

İlk cerrahi ameliyat zamanı bir hastada (%4,2) LND yapılmadı, iki hastaya (%8,3) SLNB, dört hastaya (%16,7) sadece PLND ve 17 hastaya (%70,8) ise PPALND diseksiyonu uygulandı. Yedi hasta (%29,2) evre I-II, 17 hasta (%70,8) evre III-IV olarak kategorize edildi. Bu hasta gruplarında metastaz lokalizasyonuna göre anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,133). İlk cerrahiden sonra en sık uygulanan adjuvan tedavi kemoterapi ve pelvik radyoterapi (EBRT) kombinasyon oldu. Bahs edilen tedavi 12 hastaya (%50,0) uygulandı. İLNR gelişimine kadar geçen ortalama süre 17,9 ± 8,8 ay olmuştur.

PLNM zamanı tedavi amaçlı üç hastaya (%50,0) sadece radyoterapi, iki hastaya (%33,3) kemoterapi veya radyoterapi ile birlikte cerrahi ve bir hastaya (%16,7) kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu uygulandı. PALNM olan hastalarda en sık uygulanan tedavi tek başına kemoterapiydi. Bu tedavi dört hastaya

(%57,1) uygulanmıştır. PALNM tekrarı olan grupta beş hastaya (%45,5) radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu uygulanırken, dört hastaya (%36,4) sadece kemoterapi yapıldı. Nüks tedavi sonuçlarında metastazın lokasyonuna göre anlamlı bir fark gözlenmedi (p = 0,070).

Toplam 16 hastada (%66,7) PRS < 24 ay, 8 hastada (%33,3) ise PRS ≥ 24 ay olmuştur. Hastaların kısa ve uzun süreli PRS gruplarının klinik özellikleri gösterilmiştir (Tablo II). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, kısa süreli PRS grubunda daha fazla grade 3 tümör gözlemlendi (%68,8'e karşı %25,0; p=0,083). Kısa dönem PRS grubunda 11 hastada (%68,8) ve uzun dönem PRS grubunda ise iki hastada (%25,0) ilk cerrahi ameliyat zamanı derin miyometriyal invazyon gözlemlendi (p=0,154). Ayrıca, ilk tanı anında, kısa dönem PRS grubunda 11 hastada (%68,8) ve uzun dönem PRS grubunda altı hastada (%75,0) ileri evre

hastalık mevcut idi ($p=0,572$). İlk tanıdan sonra nükse kadar geçen süre kısa süreli PRS grubunda daha kısa olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($16,7 \pm 10,1$ ay vs. $20,3 \pm 5,0$ ay; $p = 0,356$). Kısa dönemli ve uzun dönemli

PRS grupları arasında ILNR tedavisinde anlamlı bir fark görülmedi ($p = 0,098$).

Tablo II: Nüks sonrası kısa ve uzun dönem sağ kalım oranlarına sahip hastaların klinik özellikleri

	Kısa süreli PRS n = 16 (66,7%)	Uzun süreli PRS n = 8 (33,3%)	p
İlk tanı anındaki yaş, yıla	63,3 $\pm$ 10,0	63,3 $\pm$ 5,8	1,0
Tümörün boyutu, sm	4,9 $\pm$ 2,5	3,4 $\pm$ 1,4	0,134
CA125 yüksekliği (>35 U/mL)	7 (43,8)	2 (25,0)	0,332
Grade			
1	3 (18,8)	2 (25,0)	0,083
2	2 (12,5)	4 (50,0)	
3	11 (68,8)	2 (25,0)	
LVSI	13 (81,3)	5 (62,5)	0,302
Derin miyometriyal invazyon	11 (68,8)	2 (25,0)	0,154
Lenf diseksiyonu		-	0,553
Yapılmadı	1 (6,3)	-	
Sadece sentinel	2 (12,5)	1 (12,5)	
Sadece pelvik	3 (18,8)	7 (87,5)	
Pelvik ve periaortik	10 (62,5)		
Lenf nodu tutulumu			0,444
Pelvik lenf nodları	8 (50,0)	5 (62,5)	
Periaortik lenf nodları	3 (18,8)	3 (37,5)	
Evre			0,572
I-II	5 (31,3)	2 (25,0)	
III-IV	11 (68,8)	6 (75,0)	
Adjuvant terapi			0,480
izlem $\pm$ VBT	3 (18,8)	2 (25,0)	
EBRT $\pm$ VBT	2 (12,5)	1 (12,5)	
kemoterapi $\pm$ VBT	4 (25,0)	-	
kemoterapi + EBRT	7 (43,8)	5 (62,5)	
İlk tanıdan nükse kadar geçen zaman	16,7 $\pm$ 10,1	20,3 $\pm$ 5,0	0,356
İLNR zamanı uygulanan tedavi			0,098
yalnız kemoterapi	6 (37,5)	2 (25,0%)	
yalnız RT	4 (25,0)	1 (12,5)	
rezeksiyon + CT/RT	1 (6,3)	4 (50,0)	
RT + CT	5 (31,3)	1 (12,5)	

Uzun dönem PRS için önemli prognostik faktörleri belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı (Tablo 3). Uzun dönem PRS'li hastaları belirlemek amacıyla nominal değişkenler için cut-off değerlerini saptamakta alıcı çalışma karakteristiği analizi yapıldı. Cut-off yaşı 60 yıl (AUC = 0,500), tümör boyutu 4,0 cm (AUC = 0,313) ve DFS18 ay (AUC = 0,691) olarak belirlendi. Tek değişkenli regresyon

analizinde, grade 3 tümör (OR = 0,3, %95 CI = 0,1–0,9), ilk cerrahide derin miyometriyal invazyonun olması (OR = 0,1, %95 CI = 0,1–0,9) daha kötü prognostik faktörler olarak belirlendi. Uzun DFS (≥ 18 ay) (OR = 11,6, %95 CI = 1,1–89,5) ve nüks zamanı cerrahi rezeksiyonun uygulanması (OR = 15,0, %95 CI = 1,2–74,3) koruyucu faktörler olarak bulundu. Ancak multivariate regresyon analizinde bağımsız prognostik faktör bulunamadı.

Tablo III: Nüks sonrası uzun süreli sağ kalıma etki eden prognostik faktörlerinin lojistik regresyon analizi

	Univariate analiz			Multivariate analiz		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
İleri yaş (≥60 yaş)	1,8	0,2–11,9	0,543			
Tümörün boyutu (≥4 cm)	0,3	0,1–2,5	0,325			
Yüksek CA125 (≥ 35 U/mL)	0,4	0,1–2,8	0,377			
Grade 3	0,3	0,1–0,9	0,045	0,7	0,1–2,5	0,592
LVSI	0,3	0,1–2,5	0,325			
Derin miyometriyal invazyon	0,1	0,1–0,9	0,045	0,2	0,1–3,2	0,297
İlk tanıda PPaLND	3,3	0,4–24,1	0,213			
İlk tanıda PLN-de tutulum	1,6	0,2–9,4	0,564			
İlk tanıda PaLN-de tutulum	2,6	0,3–17,4	0,325			
İlk tanıda erken evre (I-II)	1,3	0,2–9,2	0,751			
İlk tanıda adjuvant EBRT	1,0	0,1–7,0	1,0			
İlk tanıda adjuvant CT	1,0	0,1–5,7	1,0			
Uzun DFS (≥ 18 months)	11,6	1,1–89,5	0,039	6,1	0,3–95,0	0,196
PPaLN-da nüks	1,6	0,6–4,0	0,253			
PaLN-da nüks	3,1	0,3–33,2	0,334			
Nüksde tedavi (rezeksiyon)	15,0	1,2–74,3	0,030	3,6	0,2–61,2	0,366

PRS'nin univariate lojistik regresyon analizinde belirlenen önemli prognostik faktörlere dayalı sağkalım verileri birinci tabloda sunulmaktadır. Grade 1-3 hastalarda 2 yıllık PRS oranları sırasıyla %60,0, %66,7 ve %23,5 olmuştur ($p = 0,062$). Derin miyometriyal invazyonu olan hastalarda 2 yıllık PRS oranı daha düşük olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%62,3'e karşı %23,1; $p = 0,235$). 2 yıllık PRS oranı, DFS'i daha kısa olan (%15,3) hastalarda hastalıksız sağkalım süresi uzun olanlara (%64,8) göre anlamlı derecede düşüktü ($p = 0,007$). Ayrıca, 2 yıllık PRS oranı sadece kemoterapi alan hastalarda %25,0, sadece radyoterapi alan hastalarda %37,5, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda %20,0 ve kemoterapi veya radyoterapi ile birlikte rezeksiyon uygulanan hastalarda %100 idi ($p = 0,129$).

TARTIŞMA

Endometrium kanserlerinde pelvik lenf nodu metastazı ve periaortik lenf nodu metastazı önemli prognostik faktörlerdir. Endometrium

kanserinde lenfatik yayılım sık ve genellikle hematojen metastazla birlikte görülür, bu nedenle İLNM'e nadir rastlanır. Periaortik lenf nodu metastazı olan olguların genellikle 2/3'ünde pelvik lenf nodu metastazı görülürken, izole periaortik lenf nodu metastazı nadir olarak gözlenmektedir. İzole lenf nodu metastazı olan 24 hastayı kapsayan çalışmamızda, hastaların %70,8'i başlangıçta ileri evrede (evre III-IV) tanı almıştır. Sonuç olarak hastaların yaklaşık %80'i EBRT ve/veya kemoterapi ile tedavi edildi. Nükse kadar ortalama süre $17,9 \pm 8,8$ ay olmuştur. Uzun dönem PRS için anlamlı bağımsız prognostik faktörler saptanmadı. Endometrium kanserinde adjuvan radyoterapi, opere hastalarda prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biridir¹³. Risk gruplarına göre adjuvan tedavi seçimi kritik öneme sahiptir. Erdoğan ve arkadaşlarının kapsamlı derlemesinde belirtildiği üzere, düşük risk grubunda adjuvan tedaviye gerek olmadığı, yüksek-orta risk grubunda vaginal brakiterapi (VBT) tercih edildiği, yüksek risk grubunda ise adjuvan

pelvik radyoterapinin standart tedavi olduğu gösterilmiştir¹³. Çalışmamızda hastaların %50'sine kemoterapi ve pelvik radyoterapi kombinasyonu uygulanmıştır. Bu oran, hastalarımızın çoğunun ileri evre (%70,8) olması ile uyumludur. Literatürde yüksek risk grubunda adjuvan pelvik radyoterapinin lokal-bölgesel nüksleri %70 oranında azalttığı gösterilmiştir¹³. Ancak bizim çalışmamızda İLNR gelişen hastalarda primer adjuvan tedavi türünün nüks sonrası sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,129$). Pozitif periaortik/pelvik LN metastazi, cerrahi sonrası gross rezidü varlığı, birden fazla ekstrauterin yayılım, yüksek grade, lenfovasküler invazyon varlığı, peritoneal yayılım, papiller/clear cell histoloji ve ileri yaş gibi kötü risk faktörleri daha agresif tedavi kararını verirken önemli parametrelerdir¹³. Çalışmamızda da grade 3 tümörler (%54,2) ve derin miyometriyal invazyon (%54,2) en sık görülen kötü prognostik faktörler olarak tespit edilmiştir.

Erdoğan ve arkadaşlarının derlemesinde vurgulandığı üzere, yüksek risk grubunda tek başına radyoterapi ile tek başına kemoterapi arasında sağkalım farkı yoktur, ancak kombine kemoradyoterapi özellikle evre III hastalarda progresyonsuz sağkalımı iyileştirir¹³. PORTEC-3 çalışmasında, evre III hastalarda kemoradyoterapinin yalnız radyoterapiye göre %11 oranında yarar sağladığı gösterilmiştir¹³. İLNR gelişen hastalarda tedavi seçenekleri arasında cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi yer almaktadır. Çalışmamızda nüks tedavisinde en sık uygulanan yaklaşım kemoterapi (%33,3) olmuştur. Sadece radyoterapi alan hastalarda 2 yıllık PRS oranı %37,5 iken, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda bu oran %20,0 olarak bulunmuştur. Özellikle daha önce radyoterapi uygulanmış bölgede nüks meydana gelirse, sadece cerrahi rezeksiyon uygun olabilir; alternatif olarak, intraoperatif

radyoterapi veya radyofrekans ablasyonu ile birlikte radikal rezeksiyon da seçenektir. Çalışmamızda cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda 2 yıllık PRS oranı %100 olarak bulunmuş ve bu koruyucu faktör olarak tespit edilmiştir (OR = 15,0, %95 CI = 1,2–74,3).

ESGO/ESTRO/ESP 2021 yılında yayınladığı yeni kılavuzda, endometrium kanserinde uygulanacak adjuvan tedavi seçiminde POLE mutasyonu, MMR (miss match repair) gen mutasyonları gibi moleküler alt tiplerin öneminden bahsedilmektedir¹³. Yakın gelecekte patolojik verilerin yanında moleküler gruplara göre tedavi seçimi yapılacaktır.

Önceki çalışmalar, nüks görülen endometrium kanseri hastalarının sonuçlarına ilişkin çelişkili bulgular ortaya koymuştur. Güncel tedavi kılavuzları tek veya lokal nodüler nükslerde cerrahi rezeksiyon ve stereotaktik radyoterapi önermektedir. Ancak, nüks zamanı rezeksiyon mümkün değilse, kemoterapi uygulanmalıdır^{6,7}. İLNR ile ilgili çok az sayıda çalışma vardır ve hiçbirinde sadece endometrioid tip endometrium kanseri hastaları değerlendirmemiştir⁸. Bu nedenle bulgularımızla önceki çalışmaların sonuçlarını doğrudan karşılaştırmak mümkün değildir^{9,10}. Dikkatimizi çeken bir çalışmada endometrium kanseri nedeni ile İLNR'si olan 38 hastada en yaygın histolojik tipler endometrioid (%42) ve seröz (%26) tipler olmuştur¹¹. Tanı sırasında hastaların %55'i evre I-II'deydi. Hastaların %34'ünde LND yapılmamış, pelvik ve periaortik lenfadenektomi ise sırasıyla vakaların %21'inde ve %45'inde yapılmıştır. Nüks hastaların %34'de sadece pelvik lenf nodlarında, %21'de periaortik lenf nodlarında ve %45'de ise her iki bölgede görülmüştür. Genel sağkalım ileri evrelerde (III-IV) tanı konulan (OR = 2,5, $p = 0,024$) ve adjuvan kemoterapi alanlarda (OR = 4,4, $p = 0,002$) daha kötü olmuştur. Ancak histolojik tip, derece, nüksün yeri ve nükse kadar geçen süresinin OS üzerindeki etkileri istatistiksel olarak anlamlı değildir¹¹. İLNR

geliştiren endometrioid tip EK'li hastaların değerlendirildiği çalışmamızda, önceki çalışmalara göre ilk tanı anında erken evre hastaların oranının daha düşük olduğu (29%) bulundu. Bu, genellikle erken evre endometrioid tümörlerde rekürrens riskinin daha düşük olmasına bağlı olabilir. Buna karşılık, çalışmamızda PPALND oranı (%70) daha yüksekti ve bu, hastaların çoğunun ileri evrede olduğunu yansıtıyordu. LN metastaz oranları Ho ve ark. tarafından yapılan çalışma ile benzer idi. Uzun dönem PRS için prognostik faktörler değerlendirilirken, nüks tedavisinde önemli faktörler olarak grade 3 tümörler, derin miyometriyal invazyon, uzamış DFS ve cerrahi rezeksiyonun mümkünlüğü tanımlandı¹². Ancak bu değişkenlerin hiçbiri bağımsız risk faktörü değildi. Bununla birlikte, diğer nüks tiplerine ilişkin çalışmalara dayanarak, uzun dönem PRS için bağımsız prognostik faktörler olan uzamış DFS ve cerrahi rezeksiyonun İLNR'li hastalar için de uygulanma şansı düşünülmektedir. Bu hipotezi doğrulamak için daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı retrospektif olmasıdır. Özellikle tümör tipi ve izole metastaz ile karakterize edilen belirli hasta grubuna odaklanıldığı düşünüldüğünde, nispeten homojen bir popülasyonu yansıtmaktadır. Ayrıca, hasta sayısının az olması istatistiksel gücü sınırlamaktadır.

SONUÇ

Endometrioid tip endometrium kanseri tanısı için ameliyattan sonra İLNR'li hastalarda uzun vadeli PRS için bağımsız prognostik faktörler belirlenmemesine rağmen, grade 3 tümörler ve derin miyometriyal invazyon dahil olmak üzere önemli risk faktörleri sağkalım sonuçlarını daha kötü etkileyebilir. Uzamış DFS (≥ 18 ay) ve nüksün cerrahi rezeksiyonu koruyucu faktör olarak tespit edildi.

Adjuvan radyoterapi, endometrium kanserinde önemli bir tedavi modalitesi olup, risk gruplarına göre uygun seçim yapılması

gerekmektedir. İLNR gelişen hastalarda primer adjuvan tedavi seçiminin nüks sonrası sağkalıma etkisi konusunda daha geniş hasta serilerinde yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekte moleküler alt tiplerin de dahil edildiği bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları bu hasta popülasyonunda sonuçları optimize edebilir.

Etik Kurul Kararı: Azerbaycan Tıp Üniversitesi Onkoloji Bölümü yerel etik kurulundan onay alınmıştır (30/24 numara 2024/01/24 tarihli).

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022;72:7-33.
2. Kim NR, So KA, Kim TJ, et al. Role of systematic lymphadenectomy in patients with intermediate to high-risk early-stage endometrial cancer. J Gynecol Oncol. 2023;34:e23
3. Rechichi G, Galimberti S, Signorelli M, et al. Myometrial invasion in endometrial cancer: diagnostic performance of diffusion-weighted MR imaging at 1.5-T. Eur Radiol. 2010;20:754-62.
4. Mariani A, Dowdy SC, Podratz KC. New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. Int J Gynaecol Obstet. 2009;105:110-1
5. Pelikan HM, Trum JW, Bakers FC, et al. Diagnostic accuracy of preoperative tests for lymph node status in endometrial cancer: a systematic review. Cancer Imaging. 2013;13:314-22.
6. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. Br J Obstet Gynaecol. 1989;96:889-92.
7. Lampe B, Kurzl R, Hantschmann P. Prognostic factors that predict pelvic lymph node metastasis

- from endometrial carcinoma. *Cancer*. 1994;74:2502-8.
8. Widschwendter P, Bauer E, De Gregorio N et al. Influence of Prognostic Factors on Lymph Node Involvement in Endometrial Cancer: A Single-Center Experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28:1145-52.
 9. Karube Y, Fujimoto T, Takahashi O et al. Histopathological prognostic factors predicting para-aortic lymph node metastasis in patients with endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol*. 2010;118:151-4.
 10. Nomura H, Aoki D, Suzuki N et al. Analysis of clinicopathologic factors predicting para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16:799-804.
 11. Ho JC, Allen PK, Jhingran A et al. Management of nodal recurrences of endometrial cancer with IMRT. *Gynecol Oncol*. 2015;139:40-6.
 12. Kim HS, Suh DH, Kim MK, et al. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42:405-12.
 13. Erdoğan M, Güzelöz Z, Demir G, et al. Radiotherapy in Adjuvant Therapy in High-intermediate Risk and High Risk Endometrial Cancer: A Review Article. *J Tepecik Educ Res Hosp*. 2023;33(1):7-11.