



Endometriyal Kanserlerin İntraoperatif Değerlendirilmesinin Güvenilirliği

Reliability of Intraoperative Assessment of Endometrial Cancers

Sevil Sayhan¹, Ayşe Gül Tavukçu¹, Duygu Ayaz^{1,2}, Gamze Aköz³, Tuğba Karadeniz¹, Esra Canan Kelten Talu^{1,2}

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Konya Numune Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Konya, Türkiye

Öz

Amaç: Endometriyal kanser, gelişmiş ülkelerde kadın genital sistem maligniteleri arasında ilk sıradadır. Total histerektomi ve bilateral salpingooferektomi, erken evre endometriyal karsinomlarda standart tedavidir. Histolojik tip, miyometrial invazyon, tümörün histolojik derecesi ve serviks invazyonu ek cerrahi prosedürleri gerektirir. Patoloğun intraoperatif tanısı bu süreçte yol göstericidir. Bu çalışmanın amacı; laboratuvarımızda, endometriyal karsinomun evreleme cerrahi prosedürü sırasında intraoperatif frozen tanının güvenilirliğini saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2019 Ocak ayı ile 2022 Nisan ayı arasında, endometriyal karsinom ve atipili endometriyal hiperplazi ön tanısı ile frozen çalışılan olguların hepsi taranmış olup; 212 olgudan, frozen raporlarına ulaşılabilen 151 olgu değerlendirilmeye alınmıştır. Histolojik tip ve derece, tümör çapı, miyometrial invazyon, servikal ve adneksiyal tutulum; frozen ve parafin kesitlerinde retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tümör çapı <2 cm ve ≥2 cm olarak, miyometrial invazyon ise %50'den yüzeysel ve %50'den derin olarak kategorize edilmiştir.

Bulgular: Olgularda frozen tanısı ile nihai patoloji tanısının uyumluluğu; histolojik tip için %98.6, histolojik derece için %74.8, miyometrial invazyon için %82.8, tümör çapı için %90.7, servikal invazyon için %91.4 ve over metastazı için %99.3 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Bölümümüzde uygulanan endometriyal kanserlerin intraoperatif frozen tanı sonuçları, parafin tanı sonuçları ile büyük oranda uyumludur. Literatürde rastlanan bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalarla da benzerlik göstermektedir. Sonuçta hastalara morbiditesi yüksek olan gereksiz lenfadenektomi uygulanmaması açısından intraoperatif frozen prosedürü gerekli ve güvenilir bir uygulamadır.

Anahtar Kelimeler: Endometriyal kanser; frozen; intraoperatif değerlendirme

Abstract

Aim: Endometrial cancer is the most common female genital system malignancies in developed countries. Total hysterectomy with bilateral salpingoophorectomy is the standard treatment for early stage endometrial carcinomas. Histological type, myometrial invasion, histological grade of tumor, and cervical invasion require additional surgery. The pathologist's intraoperative diagnosis provides guidance in this process. The aim of this study is to detect the reliability of intraoperative frozen diagnosis in our laboratory during surgical operations for staging endometrial carcinoma.

Material and Methods: We screened all cases between January 2019 and April 2022, which we applied frozen sectioning with preliminary diagnosis of endometrial carcinoma and endometrial hyperplasia with atypia. Out of 212 cases, we focused on 151, whose frozen section reports were accessible. Histological type and grade, tumor diameter, myometrial invasion, cervical and adnexal involvement were evaluated retrospectively in frozen and paraffin sections. Tumor diameter was categorized as <2 cm and ≥2 cm, myometrial invasion was categorized as more superficial than 50% and deeper than 50%.

Results: Compatibility of frozen diagnosis and final pathology diagnosis in cases are found as 98.6% for histological type, 74.8% for histological grade, 82.8% for myometrial invasion, 90.7% for tumor diameter, 91.4% for cervical invasion, and 99.3% for ovarian metastasis.

Conclusion: The results of intraoperative frozen diagnosis of endometrial cancers performed in our department are largely consistent with the results of paraffin diagnosis. It is similar to the studies on this subject found in the literature. Intraoperative frozen procedure is necessary and reliable to avoid unnecessary lymphadenectomy in patients with high morbidity.

Keywords: Endometrial tumor; frozen; intraoperative evaluation

Sorumlu Yazar: Dr. Ayşe Gül TAVUKÇU

Sağlık bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tıbbi Patoloji Kliniği İzmir, Türkiye

E-posta: aysegultavukcu@gmail.com

Geliş ve Kabul Tarihi: 12.06.2023/27.02.2024

GİRİŞ

Endometriyal kanser gelişmiş ülkelerde jinekolojik maligniteler arasında ilk sıradadır ve tüm kadın kanser tipleri arasında %4.8 oranında görülür (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2020’de dünya çapında 417.000; Türkiye’de ise 5918 yeni endometriyal kanser vakası bildirmiştir (2). Endometriyal kanserde en önemli prognostik faktörler; histolojik alt tip, histolojik derece, miyometrial derinlik, lenfovasküler invazyon ve lenf nodlarının tutulumudur (3). 2023 yılında yayınlanan Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) evrelemesine göre; endometriyal kanser tarafından infiltrate edilen miyometrial kalınlığın yüzdesi <50 (yüzeysel) ve ≥ 50 (derin) olarak ifade edilmelidir (4). Derin miyometrial invazyon (MI); lenf nodu metastazı ile yakından ilişkilidir. Derin miyometrial invazyon bulunan vakaların yaklaşık %20-30’unda lenf düğümü metastazı görülür. Yüzeysel miyometrial invazyon gösteren tümörlerin ise sadece %5’inde metastaz vardır (5,6). Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) 1988 yılında, endometriyal kanser için total histerektomi, bilateral salpenjektomi, batin yıkama sitolojisi ve pelvik/para-aortik lenfadenektomi dahil olmak üzere bir cerrahi evreleme prosedürü belirlemiştir (7). Ancak son araştırmalar; lenf nodu metastazı için düşük riskli hastalara rutin lenfadenektomi yapılmasının, yaşam süresine katkı sağlamadığını göstermiştir (8,9). Bu nedenle, preoperatif veya intraoperatif tümör invazyonunun tanımlanması, buna göre histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomiye ek pelvik-para-aortik lenfadenektomi yapılıp yapılmayacağını belirler (10).

Bu çalışmanın amacı; laboratuvarımızda, endometriyal kanser evreleme cerrahi prosedürü sırasında verilen, intraoperatif frozen tanısının güvenilirliğini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Etik kurul onay alındıktan sonra (Karar no:2023/03-41) çalışmamızda 2019 Ocak ayı ile 2022 Nisan ayları arasında endometriyal kanser ve atipili endometriyal hiperplazi ön tanısı ile frozen çalışılan ve endometriyal kanser tanısı almış olgular hastane bilgi sistemi üzerinden belirlendi.

Toplam 212 olgudan, frozen raporlarına ulaşılabilen 151 olgu değerlendirilmeye alındı. Frozen raporlarına ulaşamayan ve frozen bilgileri eksik kaydedilen olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hastanemizde uterus evreleme cerrahisi, miyometriuma % 50’den derin invazyon gösteren histolojik derecesi I veya II olan endometrioid karsinom, derece 3 endometrioid karsinom, berrak veya seröz karsinomlar, servikal veya adneksiyal yayılım gösteren endometriyal karsinom ve tümör çapı 2 cm’den büyük olan olgulara yapılmaktadır. Yüksek riskli olgulara pelvik ve paraaortik lenfadenektomi uygulanmıştır. Tüm olgular jinekopatoloji konusunda deneyimli patoloğlar tarafından makroskopik ve mikroskopik olarak incelendi. Histerektomi materyali ameliyathaneden laboratuvarımıza ulaştırıldıktan sonra patoloğ tarafından lateral duvarlarından usulüne uygun kesilerek endometriyal tümör açığa çıkarıldı (Resim 1).

Resim 1. Endometrioid karsinom, makroskopik görünüm



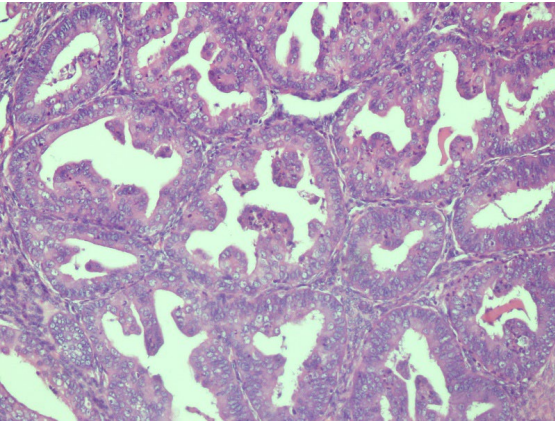
Miyometriuma yapılan 0,5 cm aralıklı seri kesitlerle invazyonun en derin olduğu kısımdan 1 veya 2 doku frozen için örneklendi. Alınan uterus duvar örnekleri endometriyumdan serozaya kadar tam kat içermekteydi. Olguların preparatları, frozen ve parafin kesitlerinde yeniden retrospektif olarak incelendi. Değerlendirme için FIGO ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri kullanıldı (6, 22). Olgular histolojik tip ve derece, tümör çapı, miyometrial invazyon, servikal ve adneksiyal tutulum parametreleri açısından karşılaştırıldı. Tümör çapı <2 cm ve ≥ 2 cm olarak, miyometrial invazyon ise %50’den yüzeysel ve %50’den derin olarak iki gruba ayrıldı. Histopatolojik veriler IBM SPSS Statistics 24.0 programı kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Frozen kesitlerin parafin kesitlerle uyumluluğu; histolojik tip için %98,6 (duyarlılık oranı %97,5, pozitif prediktif değer %98,6), histolojik derece için

%74,8, miyometriyal invazyon için %82,8 (duyarlılık oranı %94,6, özgüllük %40, pozitif prediktif değer %91,1, negatif prediktif değer %53,3), tümör çapı için %90,7, servikal invazyon için %91,4 (duyarlılık oranı %31,5, özgüllük %100, pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer %91,3) ve over metastazı için %99,3 olarak bulunmuştur (Tablo 1). Endometriyal karsinom olgularımızın 149'u endometrioid, 2'si seröz histolojik tip göstermekteydi. Parafin sonucu seröz karsinom olan bu olgular, frozen kesitlerinde derece 2 ve 3 endometrioid karsinom olarak bildirildi. Ancak klinik özelliklerinden dolayı bu olgular yüksek riskli kabul edildi ve evreleme cerrahisi yapıldı. Endometrioid karsinomların çoğunluğunun histolojik derecesi 2 olarak saptandı. Frozen kesitlerde histolojik derecesi 1 olarak belirtilen 16 endometrioid karsinomlu olgunun parafin kesit sonucu histolojik derece 2 olarak raporlandı. Frozen kesitlerinde atipili endometrial hiperplazi görülen 9 olguda parafin kesitlerinde derece 1 endometrioid karsinom görüldü (Resim 2).

Resim 2. Endometrioid karsinom, G1, x200, H&E Karşılaştırdığımız parametreler ve bulgularımız Tablo 1'de özetlenmiştir.



TARTIŞMA

Özellikle over olmak üzere jinekolojik tümörlerin intraoperatif frozen kesitlerle incelenmesi çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemin endometriyum kanserlerinde risk belirlenmesinde kullanılması daha yenidir.

Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooforektomi endometriyum kanserlerinde başlıca tedavi yöntemidir. Yüksek riskli hastalarda bu ameliyata pelvik-paraaortik lenfadenektomi eklenmelidir. Ancak lenfadenektomi morbitiyeyi artırır. Bu nedenle düşük ve yüksek riskli hastaların ayrımı gereklidir. Yüksek riskli hastaların belirlenebilmesi için birçok metod araştırılmıştır.

Transvajinal ultrasonografi, manyetik rezonans, kompüterize tomografi bu metodlara örnek gösterilebilir. Bu metodlar; tümörün boyutu, miyometriyal invazyon derinliği açısından yararlı olabilir, fakat histolojik tip ve histolojik derece yönünden yardımcı olamaz (11). Mayo klinikten Mariani ve arkadaşları 2020 yılında endometrioid karsinomda düşük riskli özellikleri tanımlayan bir çalışma yayınladılar (12). Mayo kliniğinden daha yakın tarihli bir prospektif çalışma ise; rutin cerrahi evreleme geçiren ardışık 422 hastada tümör boyutunu, derecesini ve invazyon derinliğini lenf nodu metastazı ile ilişkilendirdi.

"Mayo Kriterleri" düşük riskli endometrioid karsinom özelliklerini şöyle tanımlamıştır: yüzeysel miyometriyal invazyon (<%50), tümör çapının <2 cm olması ve iyi diferansiye endometrioid histoloji (Derece 1-2) (12,13).

Bu tanımlanan kriterler diğer tıp merkezlerinde, düşük risk kriterlerinin potansiyel olarak uygulanabilirliğini inceleyen birkaç çalışmaya konu olmuştur. En son retrospektif çok merkezli bir inceleme, frozen ve parafin kesitlerin, %98,2'lik bir negatif öngörü değeriyle düşük riskli endometriyum kanserini tahmin etmek için potansiyel uygulanabilirliğini göstermiştir (14). Milam ve ark. yaptığı, 971 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada; düşük riskli grupta lenf nodu metastazı yalnızca %0,8'dir. (15) Bu nedenle endometrial karsinomlu tüm hastalara lenfadenektomi yapmak, lenfadenektomi ilişkili morbiditede ve maliyette artışa neden olacaktır (16). Taşkın ve ark. yaptığı çalışmada da servikal stromal invazyonun, lenf nodu metastaz riskini artırdığı gösterilmiştir (17). Frozenda bu bilginin de cerrahla paylaşılması gerekir. Frozen materyalinde düşük risk kriterlerini doğru değerlendirebilmek önemli ve değerlidir.

Frozen kesitlerimizin parafin kesitlerle uyumluluğu; histolojik tip için %98,6, histolojik derece için %74,8 dir. Literatürde bu oranlar sırasıyla %76-100 ve %58-98 arasında değişmektedir (11,16,18). Açıklım ve arkadaşları ile Mandato ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda uyumluluk tümörün histolojik derecesi arttıkça düşmektedir (11,19). Santoro ve arkadaşları patoloğun frozenda tümörün histolojik derecesini düşük belirtme eğiliminde olduğunu ileri sürmüşlerdir (20). Bizim tümör histolojik derecesi frozen-parafin uyumsuz olgularımız arasında frozenda düşük histolojik dereceli belirtilen tümörler, yüksek olarak bildirilen olgulara göre daha fazla idi (28/10).

Bu durum patoloğun gereksiz lenfadenektomiye sebep olmaktan kaçınması sonucu olabilir.

Tablo 1: Histopatolojik verilerin karşılaştırılması

	Parafin blok-frozen uyumlu (sayı/%)	Parafin blok- frozen uyumsuz (sayı/%)	Toplam sayı
Histolojik tip	149 (%98.6)	2 (%1.4)	151
Histolojik derece	113 (%74.8)	38 (%25.2)	151
Miyometriyal invazyon oranı	125 (%82.8)	26 (%17.2)	151
Tümör çapı	137 (%90.7)	13 (%9.3)	151
Servikal invazyon	138 (%91.4)	13 (%8.6)	151
Adneksiyal tutulum	150 (%99.3)	1 (%0.7)	151

Miyometrial invazyon açısından frozen – parafin kesit uyumluluğu literatürde %54-98,2 arasında değişmektedir (18). Bizim olgularımız arasında miyometrial invazyon için frozen doğruluk oranımız %82,8'dir. Uyumsuz olgularımızın çoğunluğunu (%66,6) frozenda yüzeysel invazyon olarak belirtilen, parafinde invazyon saptanmayan tümörler oluşturdu. Durdağ ve arkadaşları bu durumun iki nedenle olabileceğini ileri sürmüşlerdir: tümörün heterojenöz invazyon alanları olması ve daha önce geçirilen ameliyatlardan dolayı uterus anatomisinin bozulması (18). Çalışmamızda tümör çapı için frozen-parafin kesit uyumluluğu %90,7'dir. Literatürde bu oran %95,5-99,6 olarak bildirilmiştir (16,18). Olgularımızın frozen ve parafin kesitlerini her zaman aynı patoloğun değerlendirmemesi uyumun literatüre göre düşük olmasına neden olmuş olabilir.

Olgularımızda frozen-parafin kesit uyumluluğu servikal invazyon için %91,4'tü. Literatürde bu oran %86,9 ile %100 arasındadır (21,22).

Kumar frozenda izlenmeyen servikal mikroskobik invazyon odaklarının parafin kesitlerde saptanmasının uyum oranının düşmesine neden olduğunu ileri sürmüştür (21).

Adnekslere patoloji laboratuvarlarında yaygın olarak frozen inceleme yapılmamaktadır. Laboratuvarımızda adneksiyal tutulum için frozen inceleme yapılmakta olup, frozen-parafin kesit uyumluluğu %99,3 olarak bulundu.

Frozenda değerlendirilebilen histomorfolojik bulgular parafine göre kısıtlıdır ve sınırlı zaman nedeniyle hatalara yol açabilir. Patoloji teknisyeninin frozen doku takibi ve frozen kesit deneyiminin az olması, frozen kesit makinesinin teknolojik olarak standartların altında olması yine bu konuda karşılaşılan diğer zorluklardır. Ayrıca

parafin kesitlerde immünohistokimya ve yeni gelişen moleküler incelemeler de tanı koymada ek bilgi sağlar. Patolog açısından örneklemenin pratik ile hızlandırılması ve mikroskopik değerlendirmeye daha fazla vakit ayırmak yanlış tanı oranını azaltabilir. Frozenda deneyimli patolog; morbiditeye yol açan gereksiz lenfadenektomiye veya yetersiz tedaviyi engeller.

SONUÇ

Patoloğun yetişmesi için frozen kursu düzenlenmesi, onkolojik cerrahi yapan jinekolog ile patoloğun sıkı bir iletişim içinde olması hataları önlemek açısından faydalı olabilir.

Yazar Deklarasyonları

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır. Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişler ve makalenin son halini onaylamışlardır.

Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan ederler. Makale; 26-30 Ekim 2022 tarihleri arasında gerçekleştirilen 31. Ulusal Patoloji Kongresi'nde E-Poster olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Gitas G, Proppe L, Alkatout I, Rody A, Kotanidis C, Tzolakidis D et al. Accuracy of frozen section at early clinical stage of endometrioid endometrial cancer: a retrospective analysis in Germany. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2019;300:169-74.
2. 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: 209-49.

3. Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34:776-83.
4. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. Endometrial cancer staging subcommittee, FIGO women's cancer committee. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Aug;162:383-94.
5. 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;60:2035-41.
6. Larson DM, Connor GP, Broste SK, Krawisz BR, Johnson KK. Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1996; 88:394-8.
7. Announcements; FIGO Stages-1988 Revision. *Gynecol Oncol.* 1989;35:125-7.
8. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1707-16.
9. Kitchener, H, Swart, AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 2009;373:125-36.
10. Iitsuka C, Asami Y, Hirose Y, Nagashima M, Mimura T, Miyamoto S. et al. Preoperative magnetic resonance imaging versus intraoperative frozen section diagnosis for predicting the deep myometrial invasion in endometrial cancer: our experience and literature review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2021;47:3331-8.
11. Acikalin A, Gumurdulu D, Bagir EK, Torun G, Guzel AB, Zeren H. et al. The guidance of intraoperative frozen section for staging surgery in endometrial carcinoma: frozen section in endometrial carcinoma. *Pathology & Oncology Research.* 2015;21:119-22.
12. Mariani A, Webb M J, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary?. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2000;182:1506-19.
13. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecologic Oncology.* 2008;109:11-.
14. Convery PA, Cantrell LA, Di Santo N, Broadwater G, Modesitt SC, Secord AA et al. Retrospective review of an intraoperative algorithm to predict lymph node metastasis in low-grade endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic Oncology.* 2011;123:65-70.
15. Milam MR, Java J, Walker JL, Metzinger DS, Parker LP, Coleman RL et al. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer. *Obstetrics and Gynecology,* 2012;119:286-92.
16. Wang X, Li L, Cragun JM, Chambers SK, Hatch KD, Zheng W. Assessment of the role of intraoperative frozen section in guiding surgical staging for endometrial cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2016;26:918-23.
17. Taşkın S, Ortaç F, Kahraman K, Göç G, Öztuna D, Güngör M. Cervical stromal involvement can predict survival in advanced endometrial carcinoma: a review of 67 patients. *International Journal of Clinical Oncology,* 2013;18:105-9.
18. Doğan DG, Alemdaroğlu S, Aka BF, Yılmaz BŞ, Yüksel ŞS, Çelik H. Accuracy of intraoperative frozen section in guiding surgical staging of endometrial cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2021;304:725-32.
19. Mandato VD, Torricelli F, Mastrofilippo V, Palicelli A, Ciarlina G, Pirillo D. et al. Accuracy of preoperative endometrial biopsy and intraoperative frozen section in predicting the final pathological diagnosis of endometrial cancer. *Surgical Oncology.* 2020;35:229-35.
20. Santoro A, Piermattei A, Inzani F, Angelico G, Valente M, Arciuolo D et al. Frozen section accurately allows pathological characterization of endometrial cancer in patients with a preoperative ambiguous or inconclusive diagnoses: our experience. *BMC Cancer,* 2019;19:1096.
21. Kumar S, Bandyopadhyay, Semaan A, Shah JP, Mahdi H, Morris R., et al. The role of frozen section in surgical staging of low risk endometrial cancer. *PLoS One.* 2011;6:e21912.
22. Karabagli P, Ugras S, Yilmaz BS, Celik, C. The evaluation of reliability and contribution of frozen section pathology to staging endometrioid adenocarcinomas. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2015;292:391-7.