

KADIN GENİTAL KANSERLERİNDE İNTRAOPERATİF PATOLOJİK KONSÜLTASYONA YAKLAŞIM

Dr. Nasuh Utku Doğan¹, Dr. Polat Dursun², Dr. Çağatay Taşkıran³, Dr. Ali Ayhan²

ÖZET

İntraoperatif patolojik konsültasyon (frozen inceleme) hızlı bir patolojik inceleme yöntemidir. Her ne kadar pratikte sık kullanılsa da literatürde diğer cerrahi branşlardaki kadar yer almamıştır. Jinekoloji pratiğinde en çok ovaryen kaynaklı tümörler için (%36) frozen inceleme istenmektedir. Diğer patolojiler endometriyum serviks ve vulva olarak sıralanabilir. Bu derlemede genital tümörlerde frozen inceleme için genel bilgiler verilecek ve üzerinde tartışma olan konulara değinilecektir.

ABSTRACT

Intraoperative pathologic consultation (frozen section analysis) is a rapid pathologic diagnostic method. This method is widely used in clinical practice but it has not been extensively evaluated in gynecologic literature as it has been for other surgical disciplines. For gynecologic practice, frozen section analysis is performed mostly for ovarian tumors (36%). Endometrial, cervical and vulvar tumors/lesions are the other pathologies in which frozen section analysis could be valuable. In this review, general concepts for frozen section analysis regarding genital tumors will be presented and controversial issues will be discussed.

İntraoperatif patolojik konsültasyon (frozen inceleme) örneklenen dokunun tanı için yeterli olup olmadığı, hastalığın ne olabileceği, hastalık için gerekli diğer tetkiklerin belirlenmesi, tümörün yaygınlığının belirlenip cerrahinin ne kadar geniş olacağı ve cerrahi sınır belirlenmesi gibi durumlarda kullanılan hızlı bir patolojik inceleme yöntemidir. Her ne kadar pratikte sık kullanılsa da literatürde diğer cerrahi branşlardaki kadar yer almamıştır. Jinekoloji pratiğinde en çok ovaryen kaynaklı tümörler için (%36) frozen inceleme istenmektedir. Diğer patolojiler endometriyum

serviks ve vulva olarak sıralanabilir (1). Genel olarak jinekolojik patolojilerde frozen incelemede doğruluk oranı %91- 97 arasında değişmektedir (2). Doğru tanı ve doğru cerrahi tedavi açısından patolog, cerrah arasındaki iletişim çok önemlidir. Bu nedenle hastanın önceki malignensi hikayesi, serum tümör belirteçleri, radyolojik görüntülemeleri ve önceki patoloji raporları eksiksiz biçimde patoloğa sunulmalıdır. Bir başka konu da frozen değerlendirmenin kimin yapacağıdır. Bazı yazarlar farklı görüşler öne sürse de çoğu merkezde tecrübeli genel patologlar jinekolog patologlar

Geliş tarihi: 17/05/2010

Kabul tarihi: 27/05/2010

¹Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi ANKARA

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Ünitesi ANKARA

³Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Jinekolojik Onkoloji Ünitesi ANKARA

İletişim: Dr. Çağatay Taşkıran

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ANKARA

Tel: 0532 301 46 32

E-posta: cagataytaskiran@yahoo.com

la kıyaslandığında hemen hemen benzer doğrulukta sonuç vermektedirler fakat bu konuda tereddüt mevcutsa dokuları nihai patolojik incelemeye bırakmaktansa ikinci bir görüş alarak cerrahi tedaviyi geciktirmek daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Bu derlemede genital tümörlerde frozen inceleme için genel bilgiler verilecek ve üzerinde tartışma olan konulara değinilecektir.

Over Tümörleri

Literatürde frozen incelemenin en çok yapıldığı lezyonlar over tümörleri ve özellikle müsinöz tümörlerdir (3-5). Bu ayırmda hastanın yaşı ve tümörün gros görüntüsü önem kazanmaktadır. Ayırıcı tanıdaki en önemli problem seröz ya da müsinözborderline over tümörlerinin seröz ya da müsinöz adenokarsinomlardan ayırımında, metastatik ya da primer tümör ayırımında ya da malign tümörlerin alt türlerinin ayırımında olmaktadır. Tümörün bilateral olması daha çok metastatik bir süreci akla getirmelidir. Metastatik tümörler genelde 10 cm altındaki büyüklüklerde olmaktadır. Seidman ve arkadaşları müsinöz over tümörlerinin %90'ında sadece bilateralite ve tümör büyüklüğüne göre (10 cm altı ve üstü olması) tanı koyabilmişlerdir. (6). Over yüzeyinin incelenmesi önemlidir fakat düzgün bir yüzey tam olarak overe olan metastazı ekarte ettirmez. Yüzeydeki bilateal tümörlerde krukenberg tümörü akla gelmelidir ve azalan sırayla mide, kolon, meme ve biliyer yolların detaylı olarak araştırılması gerekmektedir (7).

Ovaryen tümörlerde frozen incelemenin sensitivite ve spesifitesi invaziv ve non-invaziv olmasına göre değişmektedir. Geomini ve ark yaptığı 18 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde invaziv tümörlerde sensitivite ve spesifisite %65 ve %97, non-invaziv tümörlerde ise bu oranlar sırasıyla %97 ve %100 olarak rapor edilmiştir ve sonuç olarak incelenen çalışmalarda benzer sonuçlara rastlandığı ve borderline over tümörlerinde (BOT) frozen incelemenin iyi bir test olduğu ifade edilmektedir (8). Fakat BOT'lerinde frozen inceleme sensitivite ve spesifisite benign ve malign over patolojilerine göre çok daha düşük olmaktadır (9). BOT'leri over kanserlerinin %10'unu oluşturduğu için bu tür hastalarla frozen inceleme için yapılan çalışma sayısı da kısıtlıdır. Tempfer ve ark yaptığı çalışmada BOT için %71.1 sensitive saptanmışsa da %6.6 hastada nihai patoloji daha düşük dereceli, %30.6 hastada ise nihai patoloji daha ileri

derecede gelmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada BOT için frozen incelemede vakaların önemli bir kısmında nihai patolojilerde uyumsuzluk olması nedeniyle dikkatli bir şekilde ele alınması gerektiği vurgulanmaktadır (10). Literatürdeki çalışmaların sonuçlarının heterojen olmasındaki diğer bir önemli sebep de BOT'lerin hala optimal bir tedavi şekli olmamasından kaynaklanmaktadır.

Tanıda yardımcı bulgular olsa da primer ovaryen tümörleri metastatik tümörlerden ayırmada frozen incelemede sadece orta derecede yararlıdır (11). Metastatik pankreatikobiliyer bir tümör hem gros hem de mikroskopik olarak primer over tümörüne ileri derecede benzeyebilir. Endometrioid karsinomlar frozen incelemede seks kord stromal tümörlerine ileri derecede benzeyebilir (12). Özellikle seröz ya da müsinöz tümörlerde borderline ya da malign tümör ayırımı güç olmaktadır. Bu tümörlerin doğru tanısı için çok sayıda kesit gerektiğinden ve yakın bölgelerde benign borderline ve malign alanlar beraberce bulunabileceğinden cerraha "en az borderline" tanısı vererek nihai patolojinin değişebileceği bilgisinin verilmesi önemlidir. Bir seride özellikle müsinöz tümörlerde %25 hastada nihai patolojide tanı benignden borderline tümöre değişmiştir (13).

Bazı durumlarda fertilitenin korunması amaçlı sadece kistektomi yapılarak frozen incelemeye gönderilmektedir, çoğu zaman inceleme sonucu fonksiyonel ya da benign kist olarak bildirilmektedir. Özellikle endometrioma vakalarında yüzey epitelinin soyulma sonucu kaybı endomeriyal stromanın hemoraji ya da fibroz sonucu gözlenememesi nedeniyle değerlendirme yetersiz olmaktadır. Bu durumlarda nihai patolojiyi beklemek en iyi seçenek olacaktır. Bir başka durum da overde ya da kist materyalinde yoğun hemorijinin olduğu vakalarda ortaya çıkar. Buna yol açabilecek durumlar en çok torsiyone olmuş benign over kisti olmak üzere, rüptüre adult granüloza hücreli tümör ve nadir de olsa gestasyonel tipte koryokarsinomdur. Granüloza hücreli tümörler rüptüre ya da nekroze olsa da patolojik özellikleriyle, koryokarsinom ise sitotrofoblast, sinsityotrofoblast oluşumuyla kolayca diğerlerinden ayırt edilebilir.

Fallop Tüp Patolojileri

Malignensilerin %1'inden az bölümü fallop tüp orijinlidir fakat benign patolojilerden de konsültasyon istenebilmektedir. En sık karşılaşılan durumlar

dan biri de fallop tüpü distalinden köken alan kistik yapının ovaryen kökenli olduğu düşünülerek istenen intaoperatif konsültasyondur. Genelde bu gibi durumlara hidrosalpinks ya da tuboovaryen yapışıklıklara sekonder gelişen psödokistler neden olur. Bu tür durumlarda özellikle tubo-ovaryen abse gibi inflammatuar orijinli patolojiler de göz önünde bulundurulmalıdır (14).

Vulva

Diğer patolojilere göre vulvar frozen istekleri daha az yer tutmaktadır. Önceleri vulvar lezyonlarda invaziv skuamöz kanserin sınır tutulumu için ya da Cloquet lenf nodu değerlendirmeleri için daha sık frozen inceleme istenmekteydi fakat günümüzde vulvar kanserin multisentrik özelliklerinden dolayı frozen inceleme isteği azalmıştır (15). Bazal hücreli karsinom gibi daha nadir durumlarda ise hala sınır tutulumu için inceleme istenmektedir. Paget hastalığı sıklıkla alışılmadık lokalizasyonlarda görülür. Geçmişte sınır durumu açısından frozen inceleme istenmekteydi fakat vakaların neredeyse üçte birinde yanlış sonuçların olduğu rapor edilmiştir (16). Ayrıca pozitif sınırlara sık biçimde rastlanmaktadır ve sınır pozitifliği ve lokal rekürrens arasında korelasyon bulunmamaktadır (17). Tüm bu nedenlerden dolayı paget hastalığında sınır değerlendirilmesi amaçlı frozen inceleme önerilmemektedir.

Melanom olduğundan şüphelenilen lezyonlarda ise tanı amaçlı ya da sınır değerlendirilmesi amaçlı frozen incelemeden kaçınılmalıdır çünkü dondurma işleminde histopatolojik özellikler kaybolmakta invazyon derinliği ve hücrel atipinin değerlendirilmesi zorlaşmaktadır. Böylelikle evreleme ve sonuçta hastanın tedavisi zorlaşmaktadır (16).

Vulvar kanserde inguinofemoral lenfnodu disseksiyonu lenfödem ya da yara yer açılmaları gibi önemli morbiditelere yol açtığı için sentinel lenf nodu uygulaması ortaya atılmıştır. Sentinel lenf nodu tümörden lenfatik drenaj alan ilk bölgesel lenf nodudur. İntralezyoner verilen mavi boya ya da teknesiyum uygulaması sonrası ingunal kesiyle mavi boyalı ve teknesiyum detektörü ile saptanan lenf nodları çıkarılarak frozen incelemeye gönderilir, sonuç negatifse lenfadenektomi prosedürü yapılmaz. Fakat vulva kanserinde en önemli prognostik faktör lenf nodu tutulumu olduğu için ve lenf nodundaki rekürrensler fatal olduğu için bu konuya dikkatle yaklaşmaktadır.

Hauspy ve ark yaptığı sentinel lenf nodu çalışmasında frozen inceleme sonucu sensitivite %94, spesifisite ise %100 olarak bulunmuştur (18). Sentinel lenf nodu örneklemesinin uzun dönemli takibinin yapıldığı başka bir çalışmada ise sentinel lenf node negatif saptanıp lenf nod disseksiyonu yapılmayan hastalarla, sentinel lenf nod pozitif çıkıp lenf nodu disseksiyonu yapılan hastaların rekürrens oranları benzer bulunmuştur ayrıca lenf nodu yapılmayan hastalarda çok daha az lenfödem ve yara yeri açılması gözlenmiştir (19). Bu bulgular sentinel lenf nodunun güvenilirliği ve komplikasyonları azaltmadaki etkisini gösterse de rutin kullanıma girmesi için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Vajen

Vajenin primer tümörleri oldukça nadirdir; bu nedenle frozen inceleme nadir olarak istenmektedir.

Serviks

Servikal spesmen için frozen isteği eğer tanı cerrahi şeklini değiştirecekse istenmelidir. İnvaziv kanser tanısı konulduğunda cerrahi işlem tamamlanıp hasta anksiyetesi azaltılmış olur. Ayrıca tamamlayıcı cerrahi için 6 hafta bekleme zorunluluğu da ortadan kalkar (20). Skuamöz displazinin derecesini belirleme açısından frozen incelemeden donma artefaktı nedeniyle kaçınılmalıdır fakat invaziv anser derinliğinin değerlendirilmesi için istenilecek bir frozen inceleme yerinde olacaktır. Önceki biyopsinin invazyon açısından belirsiz olduğu, invazyon derinliğinin bilinmediği ve fertilitate isteğinin olduğu vakalar frozen inceleme için aday vakalardır. Her ne kadar kon biyopside invaziv hastalığın varlığı ve yaygınlığı tespit edilebilse de frozen inceleme işlemi nispeten uzundur (18- 45 dakika) (21). Fakat bu tür frozen incelemelerde mutlaka önceden tanısız biyopsi işlemi yapılmış olmalıdır ve bulgular önceki biyopsi sonuçlarıyla beraber değerlendirilmelidir. Önceki spesmenlerde ve intraoperatif alınan parçalarda uyumsuzluk mevcutsa tanı nihai patolojiye bırakılmalıdır. Literatürde kon biyopsi için frozen inceleme hakkında farklı görüşler mevcuttur. Çoğu yazar frozen inceleme ve nihai patolojinin paralellik göstediğini savunmaktadır (21). Fletcher ve ark yaptığı çalışmada displazi derecesi frozen incelemede parafin bloğa göre daha yüksek bulunmuştur fakat yanlışlıkla invaziv kanser tanısı konan herhangi bir vaka yoktur (22). Giuntoli'nin yaptığı çalışmada da erken invaziv ($\leq 3\text{mm}$) skuamöz

kanserlerde frozen inceleme 100 %doğruluk saptamıştır fakat adenokarsinom ya da adenoskuamöz karsinomlarda herhangi bir oran belirtilmemiştir (21). Her ne kadar kon biyopsilerinin doğruluğu, sonuçları 40 yılı aşkın süredir literatürde yer almaktaysa da, patoloğlar arasında pratikte geniş yer bulmamıştır.

Erken evre serviks kanserinde cerrahi uygulanan hastalarda pelvik lenf nodu için frozen incelemede negatif prediktif değer %90 ila 97, pozitif prediktif değer ise %100 olarak rapor edilmiştir (23-24). Bu kapsamda nod negatif gelen hastalarda paraaortik lenf nodu yapılmayabilir.

Fertilite koruyucu cerrahi kapsamında yapılan trakelektomi operasyonunda patoloğlara da yeni bir kavram olan spesmen sınırlarının değerlendirildiği frozen inceleme için çalışmalar sınırlıdır. Ismil ve ark yaptığı çalışmada 132 hastanın trakelektomi materyali intraoperatif frozen incelemesi farklı bir patolojik kesit yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. Vakaların %98,5'inde frozen inceleme nihai patolojiyle uyumluyken sadece 2 hastada uyumsuzluk bulunmuştur (25). Park ve ark 19 erken evre adenokarsinomlu hastayla yaptığı çalışmada, trakelektomi spesmenleri Ioffe skorlama sistemi kullanılarak frozen incelemesi uygulanmıştır. Bu skorlama sistemi uygulanmadan %84, uygulandığında ise %95 oranında nihai patolojiyle uyum izlenmiştir (26).

Sentinel lenf nodu çalışmaları melanom ve meme kanseri gibi rutine girmemiş olsa da bu konuda oldukça fazla yayın mevcuttur. Sentinel lenf nodu frozen incelemeye gönderilerek lenfadenektominin gerekli olup olmadığına bakılmaktadır. Literatürde %0-20 arasında değişen oranlarda yanlış negatif oranı bildirilmektedir ve bu vakaların büyük kısmı bulky tümörlü veya lenfovasküler saha invazyonu olan vakalardır (27-29). Bu tür hastalarda lenf nodu drenajı bozularak skip metastazlar görülebilmektedir. Bu konuda daha geniş ölçekli çalışmalar şu şamada deneysel olan bu konuya açıklık getirecektir.

Ayrıca neoadjuvan kemoradyoterapi alan lokal ileri evre serviks kanserli hastaların kemoradyasyon sonrasındaki radikal cerrahisinde yapılan frozen çalışmalarında, frozen doğruluğu kemoradyasyon almayan diğer erken evre hastalara benzer oranda olduğu saptanmıştır, her ne kadar kemoradyoterapi lenf nod yapısını değiştirirse de lenf nodları için intraoperatif frozen incelemesi güvenilir sonuçlar vermektedir (30).

Endometrium

Frozen incelemeyle ekstrasuterin yayılım riski taşıyıp cerrahi evreleme gerektiren hastalar belirlenmiş olur. Lenf nodu metastazı, tümörün myometriyal invazyon derinliği ve tümörün derecesi ile ilgilidir (31-32). Paraaortik lenf nodu tutulumu pelvik lenf nodu tutulumuna bağlıdır; pelvik lenf nodu metastazı olmadan paraaortik lenfnodu tutulum oranı ancak %1-2 kadardır (33). Bu nedenle histerektomi materyali intraoperatif frozen incelemeye gönderilerek tümör tipi, derecesi ve myometriyal invazyon derecesi belirlenmeye çalışarak lenf nodu disseksiyonuna ihtiyaç duyan hastalar belirlenir. Ben-Shachar ve ark yaptığı bir çalışmada ameliyat öncesi biyopsiyle ispatlanmış FIGO evre 1, grade 1 hastalarda ameliyat sonrası nihai patolojik incelemede tümörün derecesi (grade) %15.5 vakada upgrade olmuş, %2.5 hastanın histolojisi seröz ya da berrak hücreli olarak değişmiştir (34). Gros olarak myometriyal invazyonun değerlendirilmesi özellikle tümörün ileri dereceli olduğu vakalarda çok doğru sonuçlar vermektedir (35). Nadir de olsa grade I endometriod tip tümörlerde derin invazyon olmasına rağmen gros olarak derin invazyon gözlenmeyebilir. Myometriyal invazyon için frozen incelemenin doğruluğu %70 ila 90 arasında değişirken sadece gros gözlemde bu oran %71 olarak rapor edilmiştir (32, 36-37).

Intraoperatif endometriyal küretaj frozen incelemesi dondurulan dokunun tüm dokuyu temsil etmemesi, dokunun fragmente olması ve dondurmanın sitolojik yapıyı bozması gibi nedenlerden dolayı yapılmamalıdır, bu tür diagnostik işlemlerde nihai patolojik tanı beklenmelidir (38). Bir başka konu da grade I endometriod karsinomla kompleks atipili hiperplazinin intraoperatif ayırımıdır. Kompleks atipili hiperplazili olguların %40 kadarına grade I endometriod karsinom eşlik edebilir fakat bu iki durumda da tedavi seçeneği histerektomidir (39). Son zamanlarda endometriyum kanserinde rutin sistemik lenfadenektomi tercih edilmektedir. Pelvik nodların frozen incelemesiyle negatif vakaların paraaortik lenf nodu disseksiyonunun yapılmadığı çalışmalarda %59'a varan oranlarda yanlış negatif sonuçlar elde edilmiştir (40).

Lenf Nodu Örnekleme

Lenfatik haritalama (lymphatic mapping) ve sentinel lenf nod biyopsisi onkolojik cerrahideki en önemli gelişmelerdendir fakat jinekoloji pratiğinde intra-

operatif frozen inceleme rutinde kullanılan bir uygulama değildir (41). Meme kanseri uygulamalarında sentinel lenf nodu uygulaması pratikte kullanılmaktayken son zamanlardaki yayınlar özellikle vulva ve serviks kanserinde sentinel lenf nodu için frozen uygulamasının rolünü sorgulamaktadır (41-42). Taze lenf nodu örneklerinin frozen için hazırlanması sırasında iç taraftaki bazı metastaz alanları gözden kaçabilmektedir ve yırca doku kalitesi normal parafin bloklara göre azalmaktadır. Sonuçta intraoperatif frozen incelemede mikrometastazlar gözden kaçabilmektedir (43). Palpasyonla intraoperatif lenf nodu değerlendirilmesi metastaz bulunan lenf nodlarının ancak %10'unda palpabl olmasından dolayı önerilmemektedir (44). Larson'un yaptığı çalışmada palpasyonda normal olan lenf nodlarının %13'ünde tümör tespit edilmiştir, Chuang ve ark ise palpasyon ile metastatik lenf nodlarının %50'sinin gözden kaçabileceğini rapor etmişlerdir (45-46). Bu nedenle önceden de bahsedildiği gibi vulva ve serviks kanserinde sentinel lenf nodu uygulamaları için daha çok sayıda çalmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak frozen inceleme pratikte sık kullanılan, cerrahi tedavi şeklini değiştiren, bazı durumlarda daha az agresif cerrahinin yapılmasını sağlayarak hastaların yaşam kalitesini arttıran önemli bir patoloji tanı aracıdır. Cerrah ve patoloğun iyi bir iletişim içinde olduğu durumlarda hasta maksimum fayda görmektedir. Vulva ve serviks kanseri için sentinel lenf nodu çalışmaları bu uygulamaların gelecekteki durumlarını belirleyecektir.

KAYNAKLAR

- Baker P. and E. Oliva A practical approach to intraoperative consultation in gynecological pathology. *Int J Gynecol Pathol*, 2008. 27(3): p. 353-65.
- Acs G., Intraoperative consultation in gynecologic pathology. *Semin Diagn Pathol*, 2002. 19(4): p. 237-54.
- Saglam E.A., et al., Mistakes prevent mistakes: experience from intraoperative consultation with frozen section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2006. 125(2): p. 266-8.
- Boriboonhirunsarn D. and A. Sermboon, Accuracy of frozen section in the diagnosis of malignant ovarian tumor. *J Obstet Gynaecol Res*, 2004. 30(5): p. 394-9.
- Taskiran C., et al., The role of frozen section evaluation in the diagnosis of adnexal mass. *Int J Gynecol Cancer*, 2008. 18(2): p. 235-40.
- Seidman J.D., R.J. Kurman, and B.M. Ronnett, Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. *Am J Surg Pathol*, 2003. 27(7): p. 985-93.
- Kiyokawa T., R.H. Young, and R.E. Scully, Krukenberg tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 120 cases with emphasis on their variable pathologic manifestations. *Am J Surg Pathol*, 2006. 30(3): p. 277-99.
- Geomini P., et al., Diagnostic accuracy of frozen section diagnosis of the adnexal mass: a metaanalysis. *Gynecol Oncol*, 2005. 96(1): p. 1-9.
- Rose P.G., et al., Accuracy of frozen-section (intraoperative consultation) diagnosis of ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol*, 1994. 171(3): p. 823-6.
- Tempfer C.B., et al., Accuracy of intraoperative frozen section analysis in borderline tumors of the ovary: a retrospective analysis of 96 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol*, 2007. 107(2): p. 248-52.
- Stewart C.J., et al., Accuracy of frozen section in distinguishing primary ovarian neoplasia from tumors metastatic to the ovary. *Int J Gynecol Pathol*, 2005. 24(4): p. 356-62.
- McCluggage W.G. and R.H. Young, Ovarian sertoli-leydig cell tumors with pseudoendometrioid tubules (pseudoendometrioid sertoli-leydig cell tumors). *Am J Surg Pathol*, 2007. 31(4): p. 592-7.
- Houck K., et al., Borderline tumors of the ovary: correlation of frozen and permanent histopathologic diagnosis. *Obstet Gynecol*, 2000. 95(6 Pt 1): p. 839-43.
- Powell J.K., Benign adnexal masses in the adolescent. *Adolesc Med Clin*, 2004. 15(3): p. 535-47.
- Rodolakis, A., et al., Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN)—diagnostic and therapeutic challenges. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2003. 24(3-4): p. 317-22.
- Smith-Zagone M.J. and M.R. Schwartz, Frozen section of skin specimens. *Arch Pathol Lab Med*, 2005. 129(12): p. 1536-43.
- Black D., et al., The outcomes of patients with positive margins after excision for intraepithelial Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol*, 2007. 104(3): p. 547-50.
- Hauspy J., et al., Sentinel lymph node in vulvar cancer. *Cancer*, 2007. 110(5): p. 1015-23.
- Van der Zee, A.G., et al., Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*, 2008. 26(6): p. 884-9.
- Gu M. and F. Lin, Efficacy of cone biopsy of the uterine cervix during frozen section for the evaluation of cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Am J Clin Pathol*, 2004. 122(3): p. 383-8.
- Giuntoli R.L., 2nd, et al., Frozen section evaluation of cervical cold knife cone specimens is accurate in the diagnosis of microinvasive squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2003. 91(2): p. 280-4.

22. Fletcher S., G.E. Smart, and J.R. Livingstone, Grading of cervical dysplasias by frozen section. *Lancet*, 1985. 2(8455): p. 599-600.
23. Morice P., et al., Frozen section of lymph nodes in uterine cervical carcinoma. *Clin Exp Pathol*, 1999. 47(5): p. 223-6.
24. Bader A.A., et al., Is intraoperative frozen section analysis of pelvic lymph nodes accurate after neoadjuvant chemotherapy in patients with cervical cancer? *Gynecol Oncol*, 2006. 103(1): p. 106-12.
25. Ismiil N., et al., Intraoperative margin assessment of the radical trachelectomy specimen. *Gynecol Oncol*, 2009. 113(1): p. 42-6.
26. Park K.J., et al., Frozen-section evaluation of cervical adenocarcinoma at time of radical trachelectomy: pathologic pitfalls and the application of an objective scoring system. *Gynecol Oncol*, 2008. 110(3): p. 316-23.
27. Angioli R., et al., Role of sentinel lymph node biopsy procedure in cervical cancer: a critical point of view. *Gynecol Oncol*, 2005. 96(2): p. 504-9.
28. Rob L., et al., Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2005. 98(2): p. 281-8.
29. Fader A.N., et al., Sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: utility of intraoperative versus postoperative assessment. *Gynecol Oncol*, 2008. 111(1): p. 13-7.
30. Ferrandina G., et al., Is frozen section analysis of pelvic lymph nodes accurate in locally advanced cervical cancer patients administered preoperative chemoradiation? *Gynecol Oncol*, 2008. 108(1): p. 220-5.
31. Quinlivan J.A., R.W. Petersen, and J.L. Nicklin, Accuracy of frozen section for the operative management of endometrial cancer. *BJOG*, 2001. 108(8): p. 798-803.
32. Malviya V.K., et al., Reliability of frozen section examination in identifying poor prognostic indicators in stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*, 1989. 34(3): p. 299-304.
33. Boronow R.C., et al., Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol*, 1984. 63(6): p. 825-32.
34. Ben-Shachar I., et al., Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*, 2005. 105(3): p. 487-93.
35. Goff B.A. and L.W. Rice, Assessment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*, 1990. 38(1): p. 46-8.
36. Kucera E., et al., Accuracy of intraoperative frozen-section diagnosis in stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Obstet Invest*, 2000. 49(1): p. 62-6.
37. Doering D.L., et al., Intraoperative evaluation of depth of myometrial invasion in stage I endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol*, 1989. 74(6): p. 930-3.
38. Wang X., et al., Clinical factors affecting the diagnostic accuracy of assessing dilation and curettage vs frozen section specimens for histologic grade and depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*, 2009. 201(2): p. 194 e1-194 e10.
39. Salman M.C., et al., The accuracy of frozen section analysis at hysterectomy in patients with atypical endometrial hyperplasia. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2009. 36(1): p. 31-4.
40. Pristauz G., et al., How accurate is frozen section histology of pelvic lymph nodes in patients with endometrial cancer? *Gynecol Oncol*, 2009. 115(1): p. 12-7.
41. Adib T. and D.P. Barton, The sentinel lymph node: relevance in gynaecological cancers. *Eur J Surg Oncol*, 2006. 32(8): p. 866-74.
42. Popa I., et al., Negative sentinel lymph node accurately predicts negative status of pelvic lymph nodes in uterine cervix carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2006. 103(2): p. 649-53.
43. Scolyer R.A., et al., Intraoperative frozen-section evaluation can reduce accuracy of pathologic assessment of sentinel nodes in melanoma patients. *J Am Coll Surg*, 2005. 201(5): p. 821-3; author reply 823-4.
44. Creasman W.T., et al., Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*, 1987. 60(8 Suppl): p. 2035-41.
45. Larson D.M. and K.K. Johnson, Pelvic and para-aortic lymphadenectomy for surgical staging of high-risk endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol*, 1993. 51(3): p. 345-8.
46. Marino B.D., et al., Staging laparotomy for endometrial carcinoma: assessment of peritoneal spread. *Gynecol Oncol*, 1995. 56(1): p. 34-8.