

What Is The Accuracy Of Frozen Section For Risk Triage In Endometrial Cancer?

Endometrium Kanserinde Risk Triaji İçin Frozen Kesit İle Parafin Takip Sonuçları Ne Kadar Uyumludur?

Kadir Çetinkaya¹, Fisun Ardic², Funda Atalay¹, Ahmet Bacinoğlu¹, Haluk Dervişoğlu¹

¹Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

²Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:14.02.2016 Dergiye Kabul Tarihi:22.02.2016 Doi: 10.5505/aot.2016.58672

ÖZET

Amaç: Endometrium kanseri (EK)'nde halen standart cerrahi her ne kadar tam evreleme şeklinde olsa da, erken evrede lenf nodu diseksiyonu (LND)'nin yeri tartışmalıdır. O nedenle yüksek riskli hastaların tespiti önem taşımaktadır. Bu çalışmada lenf nodu metastazı (LNM) için yüksek riskli hastaların operasyon sırasında frozen kesit (FK) ile kurumumuzda hangi doğrulukta tespit edilebileceğini görmek amaçlanmıştır.

Yöntem: EK'li 37 hastada intraoperatif FK ile, histopatolojik tiplendirme, greyd, tümör çapı (TÇ), miyometrial invazyon derinliği (MİD) ve lenfovasküler emboli (LVE) parametrelerine bakıldı. Bu parametreler parafin takip (PT)'lerindeki nihai sonuçları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: FK incelemede histopatolojik tip I tam alan bir hasta (%2,7), PT'te tip II olarak değerlendirildi. MİD değerlendirmesinde FK incelemede bir hasta derin invazyon açısından yanlış negatif (%2,7) tanı aldı. TÇ ölçümü FK ve PT tüm hastalarda uyumlu idi. LVE bakıldığında, FK incelemede 4 hastada (%10,8) LVE tespit edilemedi. Tümörler diferansiyasyon açısından derecelendiğinde nükleer yüksek greyd 5 hastada (%13,5), yapısal yüksek greyd ise 3 hastada (%8,1) FK ile yanlış negatif tanı aldı. Histopatolojik tip tayini, MİD, LVE, nükleer ve yapısal greyd için testlerin doğruluğu sırası ile %94, %97, %89, %86 ve %91 olarak hesaplandı. Tüm parametreler birlikte değerlendirildiğinde EK hastalarda LNM için yüksek riskli olanı yakalama açısından FK incelemenin duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırası ile %96, %100 ve %97 olarak hesaplandı. FK inceleme yüksek riskli EK'ni yakalama açısından (1/37) bir hastada (%2,7) başarılı olmadı.

Sonuç: EK'li hastada FK incelemenin histopatolojik tip tayini, TÇ ve MİD değerlendirmesi açısından başarılı fakat LVE, nükleer ve yapısal greyd tayini için doğruluk oranının düşük olduğu izlendi.

Anahtar kelimeler: endometrium kanseri, risk, frozen, doğruluk, lenf nodu diseksiyonu

ABSTRACT

Aim: Although the current standard surgical procedure is still staging comprehensively in endometrial cancer (EC), the therapeutic effect of lymph node dissection (LND) is debatable for early stages. Therefore, it is important to identify high risk patients. In this study, it is intended to see the accuracy rate of frozen section (FS) in our institution by determining high-risk patients for lymph node metastasis (LNM) in EC.

Method: Intraoperative FS were studied in 37 EC patients, histopathological typing, grade, tumor size (TS), myometrial invasion depth (MID) and lymphovascular emboli (LVE) parameters were measured. These parameters were monitored and compared with the final paraffin results (PR).

Results: In FS examination, the histopathological diagnosis of a patient with type I was a type II in PR (2.7%). In MID assessment one patient was (2.7%) misdiagnosed. In TS measurement, FS and PR were consistent in all patients. Referring to LVE, 4 patients (10.8%) were false negative by FS examination. FS received a false negative diagnosis in 5 patients (13.5%) for nuclear high grade and in 3 patients (8.1%) for structural high grade. The accuracy of the test sequence were calculated for histopathological type determination, MID, LVE, nuclear and structural grade as 94%, 97%, 89%, 86% and 91%, respectively. When all parameters were evaluated together, in terms of capturing the high-risk EC patients for LNM by FS examination, the sensitivity, specificity, and accuracy were calculated as 96% 100% and 97%, respectively. FS examination was failed for diagnosing one high-risk (1/37) EC patient (2.7%).

Conclusion: FS examination was successful for histopathological type determination, TS and evaluation of MID but low accuracy rate was observed for LVE, for the determination of nuclear and structural grades.

Key words: endometrial cancer, risk, frozen, accuracy, lymphadenectomy



Giriş

Endometrium kanseri (EK) tüm dünyada en sık görülen jinekolojik malign hastalıktır. Vajinal kanama nedeniyle hastalar erken başvurmakta, %80'ni evre I'de tanı almakta ve 5 yıllık sağ kalım oranı da %95'in üzerinde seyretmektedir. Ancak lokal yayılım ya da uzak organ tutulumu varlığında 5 yıllık sağ kalım beklentisi de (sırası ile %68 ve %17 seviyesine) düşmektedir (1,2). Erken ve ileri evre EK'nin sağ kalım beklentisi farklı olsa da Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Cemiyeti (International Federation of Gynecology and Obstetrics) (FIGO)'nun tedavi yaklaşımı arasında fark bulunmamakta ve standart evreleme cerrahisi önerilmektedir (3). Evreleme cerrahisi total histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonudur. Standart cerrahi önerisini destekleyen (4,5) ve karşıt (6,7) çalışmalar bulunmaktadır. Lenf nodu diseksiyonu (LND)'nin operasyon süresini uzatması, kanama riski, lenfokist oluşumu ve alt ekstremité ödemi gibi yan etkileri vardır (8). Bu nedenle, EK'li hastaları lenf nodu metastazı (LNM) için düşük ve yüksek risk gruplarına ayırmak sureti ile düşük riskli hastaları LND morbiditesinden koruma düşünülse de, düşük riskli grubun net bir tanımı bulunmamaktadır (9). Düşük riskli hastalar için Mayo klinik tarafından bir algoritim önerilmiştir (10). Buna göre, tip I histopatoloji, tümör çapının 2 cm ve altında olması, yüzeysel miyometrial invazyon (<1/2) ve greyd 1-2 hastalar için LNM riskinin düşük olduğu kabul edilerek, LND uygulanmamaktadır (10).

Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) ise GOG33 isimli çalışmada 3 ayrı risk grubu [Düşük riskli (miyometrial invazyon yok herhangi bir greyd ya da yüzeysel miyometrial invazyon greyd 1), orta riskli (yüzeysel miyometrial invazyon greyd 2-3) ve yüksek riskli (derin miyometrial invazyon herhangi bir greyd)] şeklinde tariflemişlerdir. Sala ve ark. GOG33 ve Mayo klinik risk gruplarını duyarlılık ve özgüllük açısından karşılaştırmışlar ve GOG33 için sırası ile %92 ve %94, öte yandan Mayo algoritmini ise sırası ile %98 ve %91 olarak hesaplamışlardır (11).

EK tedavisi için frozen tanının önemi yüksektir ancak hastaneler ya da kurumlar arasında doğruluk oranları açısından belirgin farklar bulunmakta ve yöntemin kullanılabilirliğini doğrudan etkilemektedir. Bu çalışmada

hastaları yüksek veya düşük riskli olarak tanımlamada histerektomi piyesi frozen kesit (FK) incelemesi ile parafin takip (PT) sonuçlarının hastanemizdeki uyumunu görmek amaçlanmıştır.

Yöntem:

Bu çalışma Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi jinekoloji kliniğinde Haziran 2014 – Ocak 2016 tarihleri arasında endometrium kanseri (EK) nedeniyle ameliyat edilen hastaların dosyalarından bilgiler alınarak geriye dönük olarak gerçekleştirildi. Ameliyat öncesi endometrial biopsi ile EK tanısı olan hastalara orta hat laparotomi, batin yıkama sitolojisi, omentektomi, total abdominal histerektomi (TAH), bilateral salpingooferektomi (BSO), bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu (BPPALND) uygulandığı görüldü. TAH BSO piyesinde frozen kayıtları incelendi. Frozen kesit (FK)'de EK histopatolojik tiplendirme (tip I ve tip II), greydi (greyd 3 ve <greyd 3), tümör boyutu (≤ 2 cm ve >2 cm), miyometrial invazyon derinliği (MİD) ($<1/2$ ve $\geq 1/2$), lenfovasküler emboli (LVE) (var ve yok) parametrelerine bakıldı.

Endometrioid karsinom, tümörün mikroskopik olarak yapısal ve nükleer özellikleri dikkate alınarak belirlendiğinden, yapısal ve nükleer greyd ayrı ayrı kaydedildi. Tümörde solid komponent oranı %5'in altında, %6-50 arasında ve %50'den fazla ise sırasıyla yapısal greyd 1, 2 ve 3 olarak değerlendirildi. Nükleer greyd ise, nükleer boyut ve şekil farklılıkları ile kromatin dağılımı ve nükleol boyutu dikkate alınarak belirlendi. Oval, hafif iri ve homojen dağılımlı kromatin paternine sahip nükleuslar greyd 1, belirgin iri pleomorfik irregüler kaba kromatinli, nükleuslu ve belirgin eozinofilik nükleollü hücreler greyd 3 ve greyd 1 ile greyd 3 arasında özellikler gösteren nükleuslar greyd 2 olarak belirlendi.

Bu parametrelerin parafin takiplerindeki (PT) sonuçları ile karşılaştırıldı. Tüm hastalar 2009 FIGO evreleme sistemine göre evrelendi. Hastalığın evresine göre adjuvan tedavi uygulandı.

Tüm veriler SPSS 15.0 programına yüklendi ve istatistiksel analiz yapıldı.

Sonuçlar:

Haziran 2014 – Ocak 2016 tarihleri arasında endometrium kanseri (EK) nedeniyle cerrahi evreleme uygulanan 37 hastaya intraoperatif



frozen çalışıldı. Hastaların yaşı 38 – 79 arasında olup, ortalama $59,9 \pm 9,6$ idi. Tüm hastalar 2009 FİGO evreleme sistemine göre (Tablo 1) evrelendi. Histopatolojik tiplendirmede Tip I EK 33/37 (%89,2), Tip II EK 4/37 (%10,8) olarak izlendi. Frozen kesit (FK) incelemede tip I tanı alan bir (1/37) hasta (%2,7) parafin takipte (PT) tip II olarak değerlendirildi (hasta no 4). Histopatolojik tiplendirmede FK incelemenin duyarlılığı, özgüllüğü ve testin doğruluğu sırası ile %75, %100 ve %97 olarak hesaplandı.

Tablo 1: Hastaların FİGO 2009'a göre evreleri

FİGO EVRE	N	%
1A	29	78,4
1B	3	8,1
II	2	5,4
IIIA	1	2,7
IIIC1	1	2,7
IIIC2	1	2,7
Total	37	100,0

Miyometrial invazyon derinliği (MİD) değerlendirmesinde FK incelemede 5/37 hastada $\geq 1/2$ invazyon izlenirken, PT 6/37 hastada $\geq 1/2$ invazyon izlendi, bir hastada evre ilerlemesi (1/37) (%2,7) oluştu (hasta no 14). Aynı hastada (hasta no 14) servikal tutulum da FK incelemede negatif iken, PT ise pozitif idi (%2,7). MİD için FK incelemenin duyarlılığı, özgüllüğü ve testin doğruluğu sırası ile %83, %100 ve %97 olarak hesaplandı. Servikal tutulum açısından FK incelemenin duyarlılığı, özgüllüğü ve testin doğruluğu sırası ile %50, %100 ve %97 olarak hesaplandı.

Tümör çapı (TÇ) >2 cm ve ≤ 2 cm olarak değerlendirildiğinde FK ve PT tüm hastalarda uyumlu idi ve 26/37 hastada (%70,2) TÇ >2 cm izlendi.

Lenfovasküler emboli (LVE) açısından, FK incelemede 6/37 (%16,2) LVE bildirilirken, PT incelemede ise 10/37 (%27,0) hastada LVE izlendi. Dört hastada FK ile LVE tespit edilemedi, 4/37 (%10,8). LVE için FK incelemenin duyarlılığı, özgüllüğü ve testin doğruluğu sırası ile %60, %100 ve %89 olarak hesaplandı.

Tümörler diferansiyasyon açısından derecelendiğinde nükleer yüksek greyd (greyd

3) tanı FK 3/37 hastada izlenirken, PT ise 8/37 izlendi, yapısal yüksek greyd (greyd 3) ise FK 4/37 hastada izlenirken, PT 7/37 izlendi. Nükleer yüksek greyd 5/37 hastada, yapısal yüksek greyd ise 3/37 hastada FK ile yanlış negatif tanı aldı. Nükleer greyd için FK incelemenin duyarlılığı, özgüllüğü ve testin doğruluğu sırası ile %37, %100 ve %86 olarak hesaplandı. Yapısal greyd için FK incelemenin duyarlılığı, özgüllüğü ve testin doğruluğu sırası ile %57, %100 ve %91 olarak hesaplandı.

Histopatolojik tip tayini, MİD, LVE, nükleer ve yapısal greyd için testlerin doğruluğu sırası ile %94, %97, %89, %86 ve %91 olarak hesaplandı.

Tüm parametreler birlikte EK'li hastalarda (LNM için Mayo klinik kriterlerine göre yüksek riskli olanı yakalama ve PT ile uyum açısından) FK incelemenin kurumumuzdaki duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırası ile %96, %100 ve %97 olarak hesaplandı.

Veriler değerlendirildiğinde FK ve PT incelemede LNM için yüksek riskli hastalar sırası ile (26/37) %70,2 ve (27/37) %72,9 oranında izlendi (Tablo 2) ve yüksek riskli EK'ni yakalama açısından FK inceleme bir hastada başarılı olmadı, başka bir ifade ile yüksek riskli 27 hastadan 26'sını (%96,2) tanıyabildi.

Tablo 2: Risk durumuna göre Frozen ve Parafin karşılaştırma

	Frozen	Parafin
Düşük risk	11 (%29,8)	10 (%27,1)
Yüksek risk	26 (%70,2)	27 (%72,9)
Toplam	37	37

Tartışma:

Standart cerrahi için endometrium kanseri (EK)'nde halen tam evreleme uygulansa da, erken evre için lenf nodu diseksiyonu (LND)'nin yeri tartışmalıdır (4-7). Lenf nodu metastazı (LNM) için yüksek risk taşıyan parametreler; tip II histoloji, derin miyometrial invazyon ($\geq 1/2$), büyük tümör çapı (>2 cm),



greyd 3 diferansiyasyon olarak önerilmektedir (10). Bu kriterlerin tespitine yönelik olarak ultrasonografi (USG), pozitron emisyon tomografi (PET), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ameliyat sırasında cerrahi ekip tarafından histerektomi sonrası uterus açılarak tümör çapının ölçülmesi, miyometrial invazyon derinliğinin belirlenmesi ve frozen inceleme gibi yöntemler denenmiştir. Nihai patoloji ile FK sonuçları karşılaştırılan 318 hastanın alındığı Danimarka çalışmasında duyarlılık, özgüllük ve doğruluk açısından MRG için sırasıyla %87, %57, %92; USG için sırasıyla %71, %72, %72; PET için %93, %49, %61 olarak izlenmiştir (12). Alcazar ve ark. 6387 hasta içeren bir meta-analizde intraoperatif gözlem ve FK için MİD tahmin başarısı karşılaştırılmış, duyarlılık ve özgüllük gözlem için sırası ile %71 ve %91, FK için ise sırası ile %85 ve %97 olarak izlenmişlerdir (13).

FK ile PT arasındaki uyum açısından literatürde görüş birliği olmayıp güvenle kullanılabileceğini önerenler bulunsa da, tam tersini savunanlar da mevcuttur. Hatta bazı kurumlarda ise frozen imkanı hiç bulunmamaktadır.

Kumar S. ve ark. FK ile PT arasındaki uyumu MİD, LVE ve greyd için sırası ile %72, %68 ve %65 olarak bildirmişler ve bu uyumun düşük olması nedeni ile medikal bir kontraendikasyon olmadıkça düşük greyd ve erken evre hastalara da komplet cerrahi evreleme önermektedirler (14). Buna karşın, Stephan ve ark. 116 olguluk serilerinde FK ile PT arasındaki uyumu histoloji, greyd ve MİD için sırası ile %97, %88 ve %98 olarak bildirmişler ve bu sonuçlarla ameliyat esnasında LND kararının verilebileceğini ifade etmişlerdir (15).

Frozen inceleme yeterliliği için bir konsensüs bulunmamakta ve kurumlararası doğruluk farkları izlenmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada EK tanıları olgularda Mayo kriterlerine göre LNM için yüksek risk taşıyan parametrelerin tespitinde kurumumuzdaki frozen yöntemi doğruluğunu görmek amaçlanmıştır. Bu amaçla, histopatolojik tiplendirme, greyd, tümör çapı (TÇ), miyometrial invazyon derinliği (MİD) ve lenfovasküler emboli (LVE) parametreleri incelenerek, parafin takip (PT)'lerindeki nihai sonuçları ile doğruluğu karşılaştırıldı. Sonuçta, FK incelemede histopatolojik tip I tanı alan bir

hasta (%2,7), PT'te tip II olarak değerlendirildi. MİD değerlendirmesinde ise FK incelemede bir hastada evre ilerlemesi (%2,7) oluştu ve bu hastada servikal tutulum da FK ile yanlış negatif tanı aldı (%2,7).

Bu çalışmada, MİD için FK incelemenin duyarlılığı, özgüllüğü ve testin doğruluğu sırası ile %83, %100 ve %97 olarak hesaplandı. Turan ve ark. endometrioid tip EK'li 756 olguluk serilerinde FK ve PT uyumunu MİD ve greyd için sırası ile %85,4 ve %89 olarak izlemişlerdir (16).

TÇ ölçümü FK ve PT tüm hastalarda uyumlu idi. LVE bakıldığında, FK incelemede 4 hastada LVE tespit edilemedi. Tümörler diferansiyasyon açısından derecelendiğinde nükleer yüksek greyd 5 hastada, yapısal yüksek greyd ise 3 hastada FK ile yanlış negatif tanı aldı. Histopatolojik tip tayini, MİD, servikal tutulum, LVE, nükleer ve yapısal greyd için testin doğruluğu sırası ile %94, %97, %97, %89, %86 ve %91 olarak hesaplandı. Karabağlı ve ark. ise greyd, MİD, servikal invazyon ve LVE için FK ile PT arasındaki uyumu sırası ile %89, %88, %100 ve %92 olarak bildirmişlerdir (17).

EK'li hastada FK incelemenin histopatolojik tip tayini, TÇ ve MİD değerlendirmesi açısından başarılı fakat LVE, nükleer ve yapısal greyd tayini için doğruluk oranının düşük olduğu izlendi. Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde FK ve PT incelemede LNM için yüksek riskli hastalar sırası ile (26/37) %70,2 ve (27/37) %72,9 oranında izlendi ve yüksek riskli EK'ni yakalama açısından FK incelemede bir hastada (1/27) %3,8 PT ile uyumsuz sonuç alındı. Kumar ve ark. 784 olguluk serilerinde 30 hastada (%4) patoloji raporunda değişiklik izlemişlerdir. Ancak 10 hastada (%1,3) FK ile PT uyumsuzluğu cerrahi yaklaşımda anlamlı değişikliğe sebep olmuştur (18). Karalok ve ark. FK ile PT uyumuna baktıkları 219 hastalık çalışmada %5,9 greyd ilerlemesi ve %0,9 greyd gerilemesi izlemişler. Histolojik tip, MİD, greyd ve servikal tutulum 10 hastada (%4,5) yanlış negatif tanı almış ve 7 hastaya (%3,2) onkolojik evreleme cerrahisi uygulanamamıştır (19). Açıklan ve ark. 291 olguluk serilerinde FK tanı doğruluğunu histolojik tip, greyd ve MİD için sırası ile %86, %84 ve %91 olarak hesaplamış ve sadece iki



(%0,7) hastada eksik cerrahi uygulandığını bildirmişlerdir (20).

Bu çalışmada FK ile risk gruplama yöntemi yalnızca bir hastayı (%2,7) atlamıştır, o hastada histopatolojik tiplendirme yanlış negatiftir. EK’inde FK incelemenin histopatolojik tip tayini, TÇ ve MİD değerlendirmesi açısından başarılı fakat LVE, nükleer ve yapısal greyd tayini için doğruluk oranının düşük olduğu izlendi. Genel anlamda ise belirlenen tanıma göre yüksek riskli

hastaları tespit açısından yüksek tanı değeri ile FK uygulamasının faydalı bir yöntem olduğu görüldü. Fakat bu yöntem Mayo kliniğın tanımına göre sadece 10/37 (%27) hastayı gereksiz LND’dan koruyabilmektedir. Yüksek risk tanısı alan 26/37 (%70,2) hastaya LND önerilmesi ve yalnızca 2/37 (%5,4) hastada LNM izlenmesi, hem LND gerekliliğini (21), hem de risk tanımlamasının yeterliliğinin sorgulanmasını ve başka ek yöntemlerin de gerekli olduğunu ortaya koymaktadır.

Kaynaklar:

1. Creasman WT, Odcino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2006 Nov;95 Suppl 1:S105-43.
2. National Cancer Institute. Endometrial cancer treatment Physician Data Query (PDQ). 2015;http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/endometrial/healthprofessional (1 April 2015).
3. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009 May;105(2):109.
4. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, Kapp DS. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. Cancer. 2006 Oct 15;107(8):1823-30.
5. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. Lancet. 2010 Apr 3;375(9721):1165-72.
6. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, Angioli R, Tateo S, Mangili G, Katsaros D, Garozzo G, Campagnutta E, Donadello N, Greggi S, Melpignano M, Raspagliesi F, Ragni N, Cormio G, Grassi R, Franchi M, Giannarelli D, Fossati R, Torri V, Amoroso M, Crocè C, Mangioni C. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2008 Dec 3;100(23):1707-16.
7. ASTEC study group, 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 Jan 10;373(9658):125-36.
8. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U, Nakatani M, Aoyagi Y, Ohba Y, Okamoto K, Kato H. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. Gynecol Oncol. 2010 Oct;119(1):60-4.
9. Creasman WT. The current status of lymphadenectomy in the management of endometrial cancer. Womens Health (Lond Engl). 2011 Jan;7(1):33-5.
10. AlHilli MM, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, Peethambaram PP, Keeney GL, Cliby WA, Podratz KC. Risk-scoring models for individualized prediction of overall survival in low-grade and high-grade endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2014 Jun;133(3):485-93.
11. Sala P, Morotti M, Menada MV, Cannavino E, Maffeo I, Abete L, Fulcheri E, Menoni S, Venturini P, Papadia A. Intraoperative frozen section risk assessment accurately tailors the surgical staging in patients affected by early-stage endometrial cancer: the application of 2 different risk algorithms. Int J Gynecol Cancer. 2014 Jul;24(6):1021-6.
12. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, Berthelsen AK, Costa J, Tabor A, Qvist I, Hansen MR, Fisker R, Andersen ES, Sperling L, Nielsen AL, Asmussen J, Høgdall E, Fagö-Olsen CL, Christensen IJ, Nedergaard L, Jochumsen K, Høgdall C. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study. Gynecol Oncol. 2013 Feb;128(2):300-8.
13. Alcazar JL, Dominguez-Piriz J, Juez L, Caparros M, Jurado M. Intraoperative Gross Examination and Intraoperative Frozen Section in Patients With Endometrial Cancer for Detecting Deep Myometrial Invasion: A Systematic Review and Meta-analysis. Int J Gynecol Cancer. 2016 Feb;26(2):407-15.
14. Kumar S, Bandyopadhyay S, Semaan A, Shah JP, Mahdi H, Morris R, Munkarah A, Ali-Fehmi R. The Role of Frozen Section in Surgical Staging of Low Risk Endometrial Cancer. PLoS One. 2011;6(9):e21912.
15. Stephan JM, Hansen J, Samuelson M, McDonald M, Chin Y, Bender D, Reyes HD, Button A, Goodheart MJ. Intra-operative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2014 Jun;133(3):499-505.
16. Turan T, Oguz E, Unlubilgin E, Tulunay G, Boran N, Demir OF, Kose MF. Accuracy of frozen-section examination for myometrial invasion and grade in endometrial cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Mar;167(1):90-5.
17. Karabagli P, Ugras S, Yilmaz BS, Celik C. The evaluation of reliability and contribution of frozen





- section pathology to staging endometrioid adenocarcinomas. Arch Gynecol Obstet. 2015 Aug;292(2):391-7.
18. Kumar S, Medeiros F, Dowdy SC, Keeney GL, Bakkum-Gamez JN, Podratz KC, Cliby WA, Mariani A. A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2012 Dec;127(3):525-31.
 19. Karalok A, Ureyen I, Reis Y, Oktay O, Turan T, Boran N, Bülbül D, Tulunay G, Köse MF. Prediction of staging with preoperative parameters and frozen/section in patients with a preoperative diagnosis of grade 1 endometrioid tumor in endometrial cancer. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2014 Jan 30;15(1):41-8.
 20. Acikalin A, Gumurdulu D, Bagir EK, Torun G, Guzel AB, Zeren H, Vardar MA. The guidance of intraoperative frozen section for staging surgery in endometrial carcinoma: frozen section in endometrial carcinoma. Pathol Oncol Res. 2015 Jan;21(1):119-22.
 21. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 21;9:CD007585. doi: 10.1002/14651858.CD007585.pub3. Review.

