

Сторожевые лимфатические узлы при раке тела матки

А.И. Беришвили¹, О.В. Ли², Т.М. Кочоян¹, Н.В. Левкина², Р.А. Керимов¹, С.Б. Поликарпова²

¹ФГБУ «Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»;

Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Александр Ильич Беришвили aberishvili@yandex.ru

Рак тела матки традиционно лечится хирургически. Для выбора адъювантной терапии у пациенток с раком тела матки высокого риска рекомендуется полное хирургическое стадирование, включающее в себя лимфаденэктомию. Определение сторожевого лимфатического узла позволяет получить информацию о состоянии лимфатических узлов без потенциальных рисков, связанных с выполнением расширенной лимфодиссекции.

Ключевые слова: рак тела матки, сторожевые лимфатические узлы

DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-2-68-74

Sentinel lymph nodes in endometrial cancer

A.I. Berishvili¹, O.V. Li², T.M. Kochoyan¹, N.V. Levkina², R.A. Kerimov¹, S.B. Polikarpova²

¹N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Sh., Moscow 115478, Russia;

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University at the Ministry of Health of Russia;

Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Endometrial cancer (EC) typically is treated surgically. Because of the adjuvant treatment implications, complete surgical staging including lymphadenectomy is recommended for high-risk ECs. Sentinel lymph node mapping has the potential to provide information about lymph node metastasis while avoiding potential complications of extended lymph node dissection.

Key words: endometrial cancer, sentinel lymph nodes

Введение

Рак тела матки (РТМ) сегодня является наиболее частой гинекологической онкопатологией в развитых странах, составив 60 050 новых случаев в США за 2016 г., явившись причиной смерти в 10 470 случаях [1]. Хирургия сегодня остается ключевым методом лечения РТМ. Экстирпация матки с придатками или без позволяет удалить первичную опухоль и выявить пациенток с высоким риском развития рецидива заболевания. Статус лимфатических узлов является важнейшим фактором прогноза при данной патологии. Установлено, что именно лимфатические узлы в большей степени, чем маточные морфологические характеристики, определяют риски развития рецидивов РТМ [2], а результаты общей 5-летней выживаемости при поражении тазовых или парааортальных лимфоузлов составляют 44–52 % [1]. Однако до сих пор нет консенсуса относительно стадирования забрюшинных лимфатических узлов. Адекватное хирургическое стадирование признается сегодня большинством онкогинекологов

стандартом лечения умеренно- и низкодифференцированного РТМ, а также при светлоклеточной и серозной аденокарциноме. Однако для высокодифференцированного РТМ эти рекомендации остаются предметом дискуссии с большой вариабельностью интраоперационной оценки забрюшинных лимфатических узлов. Некоторые пациентки вообще не стадированы хирургически, некоторые ограниченно стадированы по усмотрению хирурга и стандарты хирургического стадирования варьируют от учреждения к учреждению. Здесь следует выделить 2 фактора, ограничивающих унификацию стандартов хирургического лечения при высокодифференцированном РТМ: во-первых, относительная редкость метастазов в лимфатических узлах при истинной высокодифференцированной аденокарциноме, и, во-вторых, это превосходный прогноз по общей выживаемости данной группы больных. Но есть и ряд моментов, свидетельствующих в пользу адекватного хирургического стадирования: около 15 % больных при послеоперационном

морфологическом исследовании имеют более низкую степень дифференцировки, чем при предоперационном обследовании, а выявление метастазов в забрюшинных лимфатических узлах хоть и происходит относительно редко, но все же влияет и на послеоперационное лечение, и на прогноз заболевания. В ряде ретроспективных исследований указано на важную прогностическую и терапевтическую роль забрюшинного стадирования [3], что не совпадает с результатами проспективного исследования по изучению роли экстирпации матки с лимфаденэктомией или без нее при раннем РТМ, в котором также установлено увеличение частоты хирургических осложнений без улучшения онкологических результатов [4].

Поэтому изучение сторожевых лимфатических узлов (СЛУ), находящееся посередине между выполнением стандартной лимфаденэктомии и оставлением забрюшинных лимфоузлов вообще без морфологического изучения, является приемлемой и очень многообещающей процедурой, которая обладает эффективностью забрюшинной лимфаденэктомии в выявлении пациенток с положительными лимфоузлами с минимизацией рисков хирургических осложнений. Это особенно актуально у пациенток старшей возрастной группы или у пациенток с метаболическим синдромом, у которых польза от выполнения полноценной лимфаденэктомии до сих пор не установлена [5]. Результаты 2 мультицентровых ретроспективных исследований, представленные Eriksson и соавт. [6] и Ducie и соавт. [7], в которых сравнивали системную лимфаденэктомию и удаление СЛУ, показали безопасность, выполнимость, точность и онкологическую эффективность последней процедуры у пациенток с РТМ как с низким, так и с высоким риском.

Гипотеза предполагает СЛУ как 1-й узел в регионарной лимфатической сети, который получает лимфоотток непосредственно от опухоли. Гистологический статус СЛУ может точно предсказать статус регионарных лимфатических узлов. В частности, негативный СЛУ позволяет избежать выполнения системной лимфаденэктомии, что, в свою очередь, дает возможность снизить риски повреждения магистральных сосудов и нервов, продолжительность операции, кровопотерю и частоту хирургических осложнений, связанных с данной процедурой, — отек нижней конечности, образование лимфокист с возможным нагноением и болевым синдромом, хилезный асцит. В течение последних 2 десятилетий отмечается бурный рост числа исследований, посвященных изучению роли СЛУ в онкогинекологии.

Сегодня в теме СЛУ можно выделить 3 основных направления:

- 1) выбор оптимального препарата,
- 2) выбор места введения,
- 3) что делать дальше с больными с положительными СЛУ.

Выбор оптимального препарата

После опубликования результатов пилотного исследования Т.В. Burke и соавт. в 1996 г. наибольшее внимание привлекли два препарата — радиоактивный технеций-99м и метиленовый синий [8]. Частота выявления (ЧВ) СЛУ составляет около 80 %, однако оптимальное 2-стороннее картирование СЛУ при миниинвазивной лапароскопической или роботической хирургии не превышает 50–61 % даже в референсных центрах [2, 9–11].

В итальянском исследовании J. Ehrisman и соавт. (2015 г.), включавшем 36 пациенток с РТМ высокого риска, при применении метиленового синего лапароскопически (16 больных) и индоцианина зеленого (ИЦЗ) роботически общая ЧВ СЛУ составила 83 %, 2-сторонняя — 56 %, изолированных парааортальных СЛУ — 3 % [12]. Эффективность метиленового синего составила 75 %, а ИЦЗ — 90 %.

В исследовании SENTIENDO Darai и соавт. общая и 2-сторонняя ЧВ СЛУ при применении метиленового синего составила 86 и 52 %, а при использовании технеция-99м с метиленовым синим — 89 и 69 % соответственно [2].

В настоящее время целый ряд исследований, посвященных СЛУ в онкогинекологии, сфокусирован на изучении ИЦЗ, зарекомендовавшего себя большей частотой выживания, относительной дешевизной, меньшей частотой побочных эффектов, токсичности и аллергических реакций [13, 14].

В 2015 г. картирование СЛУ вошло в руководство по диагностике и лечению National Comprehensive Cancer Network для рака шейки матки (РШМ) и РТМ в высокоспециализированных онкологических центрах с применением специального алгоритма для снижения ложноотрицательных результатов [15].

Сегодня стандартом наиболее эффективного картирования СЛУ при начальных формах РШМ и РТМ является двойное контрастирование технецием-99м и метиленовым синим. ЧВ СЛУ с их использованием составляет 80–100 % [16]. Однако использование радиоактивного препарата сопряжено с большими логистическими и финансовыми сложностями для онкологических клиник, что ограничивает их применимость, особенно в странах с ограниченным доступом к радиоизотопам. Это заставляет проводить поиск новых препаратов без таких ограничений, одним из которых является ИЦЗ. Управление по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США (Food and Drug Administration, FDA) утвердило применение ИЦЗ для людей при оценке кардиальной и печеночной функции еще в 1959 г., однако для тканевого ИЦЗ такое разрешение отсутствует. Одним из преимуществ ИЦЗ перед радиоактивными препаратами является возможность его введения непосредственно в операционной, а не предварительно и в отделении ядерной

медицины, что уменьшает дискомфорт от процедуры у пациенток. Кроме того, введение ИЦЗ непосредственно во время операции позволяет хирургу избежать прокрашивания препаратом всего операционного поля, как это часто бывает при применении метиленового синего. Это особенно важно у пациенток с ожирением, у которых кровотечение может покрывать забрюшинную клетчатку и скрывать СЛУ, а разлившийся метиленовый синий еще больше затрудняет визуализацию.

И наконец, в настоящее время ведутся исследования нового гибридного препарата, объединяющего ИЦЗ с технецием-99м, что позволит улучшить интраоперационную визуализацию СЛУ [1].

Второй фактор, возможно влияющий на ЧВ СЛУ, — место введения препарата.

Сегодня активно изучаются 3 локализации: тело матки (субсерозно/в миометрий), интрацервикальная (внутришеечная) и эндометриальная посредством гистероскопии.

Инъекция в дно матки

По данным литературы, ее эффективность варьирует от 45 до 91 % [17]. T.W. Burke и соавт. (1996) являются пионерами изучения СЛУ при РТМ. В своем исследовании с участием 15 больных во время лапаротомии они клипировали маточные трубы и вводили изосульфат синий субсерозно трехкратно в миометрий дна матки. ЧВ хотя бы 1 СЛУ составила 67 %. В 2 из 4 метастатических лимфоузлов накопления препарата отмечено не было (частота ложноотрицательных результатов — 50 %).

Z. Holub и соавт. [18] и L.T. Gien и соавт. [19] сообщили о сходной ЧВ СЛУ при применении аналогичной технологии — 61,5 и 56 % соответственно.

B. Li и соавт. доложили о ЧВ СЛУ в 75 % случаев при применении инъекции 1 % раствора метиленового синего при его введении в дно матки или ее перешеек [20]. Однако в их исследовании с участием 20 больных у первых 5 пациентов СЛУ не были выявлены вообще, а были обнаружены только у остальных 15, поэтому ЧВ СЛУ 75 % может быть недооценена по сравнению с реальной.

В исследовании C. Altgassen и соавт. предложен еще один подход к идентификации СЛУ при лапаротомии, позволяющий добиться ЧВ СЛУ в 92 % при применении 8 субсерозных (4 вентральных и 4 дорсальных) инъекций в дно матки [21].

Frumovitz и соавт. сообщили о субсерозном применении радиоактивного технеция-99м с метиленовым синим в серии из 18 больных [22]. ЧВ СЛУ была поразительно низкой — 45 %.

По данным Н. Robova и соавт., субсерозное двойное контрастирование метиленовым синим и радиоактивным коллоидом у 67 больных и гистероскопическое моноконтрастирование только радиоактивным коллоидом у 24 больных показало ЧВ СЛУ 73 и 50 %

соответственно [17]. Авторы пришли к заключению о неудовлетворительности полученных результатов.

Интрацервикальное (внутришеечное) введение

Безусловно, это самый простой и широко применяемый способ введения контраста. Его эффективность колеблется в пределах 62–100 % [23]. Однако здесь встает вопрос об идентичности лимфооттока при РТМ и РШМ и надежности информации о состоянии СЛУ, полученной при интрацервикальном введении контраста при РТМ. Считается, что интрацервикальная инъекция при РТМ отражает лимфоотток от матки, а перитуморальное введение препарата отражает лимфоотток от опухоли. Поэтому ряд исследователей дополняют интрацервикальное введение субсерозным в дно матки [18, 24].

В 2008 г. M. Ballester и соавт. опубликовали предварительные результаты по картированию СЛУ при РТМ путем интрацервикальной инъекции, что придало новый импульс в поиске оптимальных препаратов и места их инъекции при данной патологии [10].

Большой опыт по применению ИЦЗ при РШМ и РМТ представлен Jewell и соавт., которые показали частоту 2-стороннего выявления СЛУ при миниинвазивной хирургии 79 % (156 из 197 больных) при применении ИЦЗ и 77 % (23 из 30 больных) при применении ИЦЗ с метиленовым синим [11]. Авторы сделали вывод, что интрацервикальное введение ИЦЗ позволяет добиться большей 2-сторонней ЧВ СЛУ по сравнению с комбинацией с метиленовым синим, и это делает его добавление необязательным. Это первое европейское исследование по СЛУ с ИЦЗ, выполненное с применением системы Storz ICG SPIES для лапароскопической платформы и системы Vitom II для открытой хирургии.

В крупном нерандомизированном исследовании 2015 г. A. Vuda и соавт. по изучению СЛУ с помощью интрацервикального введения технеция-99м с метиленовым синим (77 больных), метиленового синего самостоятельно (38 больных) и ИЦЗ (48 больных) у больных РШМ (45 пациенток) и РТМ (118 пациенток) средняя частота 2-стороннего выявления СЛУ составила 64 % (58, 50 и 85 % соответственно) [25]. Частота выявления СЛУ с применением ИЦЗ при РТМ в этом исследовании составила 100 %. Частота успешного 2-стороннего картирования была достоверно выше у ИЦЗ по сравнению с технецием-99м с метиленовым синим ($p = 0,003$) и только метиленовым синим ($p = 0,001$), а безуспешным картирование оказалось в 6 (3,8 %) случаях: в 2 — технецием-99м с метиленовым синим и в 4 — только метиленовым синим. СЛУ наиболее часто располагались на наружных подвздошных сосудах (71 %), реже на общих подвздошных (12 %), obturatorных (10 %), внутренних подвздошных, парааортальных сосудах (по 2 %) и параметриях (1 %).

В работе N.R. Abu-Rustum и соавт. с участием 42 пациенток с высокодифференцированным РТМ с двойным контрастированием технецием-99м и метиленовым синим, вводившимся в 21 случае в шейку матки, а в 21 случае — и в шейку, и в дно матки, указано то, что предоперационная лимфосцинтиграфия выявляла СЛУ у 30 больных (71 %), а интраоперационная визуализация оказалась возможной уже у 36 больных (86 %) [26]. Следует отметить, что добавление инъекции красителей в дно матки не привело к повышению ЧВ СЛУ: 4 случая негативных СЛУ при интрацервикальной инъекции по сравнению с 2 негативными случаями с добавочной инъекцией в дно матки. Здесь большую роль играл скорее набор опыта картирования СЛУ к концу исследования, чем локализация инъекции красителей. У 3 из 12 больных (25 %) с негативной предоперационной оценкой технеция-99м интраоперационное картирование оказалось успешным благодаря применению метиленового синего. Распределение СЛУ было следующим: внутренние подвздошные сосуды — 52 (36 %), наружные подвздошные — 43 (30 %), обтураторные — 34 (23 %), общие подвздошные — 11 (8 %) и парааортальные сосуды — 5 (3 %). В 6 (14 %) случаях СЛУ идентифицировать не удалось: вероятные объяснения этому — морбидное ожирение (2 случая) и хирург с начальным опытом диагностики СЛУ. В 32 % (10 пациенток) случаев имело место изменение предоперационной высокодифференцированной аденокарциномы на умеренно- и низкодифференцированную аденокарциному.

В исследовании Papadia и соавт., включающем 75 больных РТМ, удаление СЛУ было выполнено 33 больным (44,0 %), СЛУ с тазовой лимфаденэктомией — 13 больным (17,3 %) и СЛУ с тазово-парааортальной лимфаденэктомией — 29 больным (38,7 %) [27]. Средняя продолжительность операции с СЛУ составила 150 мин, СЛУ с лимфаденэктомией — 300 мин ($p = 0,0001$), а средняя кровопотеря — 200 и 300 мл соответственно ($p = 0,0001$). Различий в частоте интра- и послеоперационных осложнений в обеих группах не было. В 11 случаях (14,7 %) были выявлены метастазы в лимфатических узлах: макрометастазы — у 7 больных, микрометастазы — у 4 больных. Общая и 2-сторонняя ЧВ СЛУ в работе составила 96 и 88 %.

Сходные результаты по общей и 2-сторонней ЧВ СЛУ получены M. Plante и соавт., которая составила 96 и 88 % с негативной прогностической значимостью 98,7 % по каждой стороне у 50 больных РТМ [28].

С учетом срединного расположения матки в малом тазу исключительное значение имеет высокая 2-сторонняя ЧВ СЛУ. Поэтому J.N. Barlin и соавт. из MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center — Мемориальный онкологический центр Слоун Кеттеринг, США) предложили алгоритм картирования СЛУ, когда,

кроме СЛУ, подвергаются биопсии все подозрительные лимфатические узлы, а также выполняется тазовая лимфаденэктомия на противоположной стороне при одностороннем выявлении СЛУ [15]. Применение данного алгоритма позволило снизить частоту ложноотрицательных результатов с 15 до 2 %. Высокая 2-сторонняя ЧВ СЛУ позволит снизить частоту выполнения одно- и 2-сторонней лимфаденэктомии, возможно, со снижением частоты хирургических осложнений.

Картирование СЛУ выполняется и на роботической платформе с общей и 2-сторонней ЧВ СЛУ 82–88 и 57–97 %, о чем свидетельствует ряд исследований [29–31].

Гистероскопическая инъекция контраста

Хотя большинство исследователей склоняются к интрацервикальному введению препарата, существует мнение, что опухоли, расположенные в дне матки, могут метастазировать по другим лимфатическим путям напрямую в парааортальные лимфатические узлы (около 6 % больных РТМ). По этой причине ряд научных центров практикует гистероскопическое введение препарата [31, 32]. Его эффективность варьирует от 40 до 95 % [33].

Это наиболее сложная методика, требующая гистероскопической поддержки исследования. В частности, H. Niikura и соавт. представили свой опыт выявления СЛУ у 28 больных РТМ путем инъекции радиоактивного коллоида вокруг опухоли под контролем гистероскопии в день операции [34]. Препарат вводится в 4 точки вокруг опухоли. Лимфосцинтиграфия выполнялась через 10 мин после инъекции и на следующий день перед операцией. СЛУ определялись интраоперационно с помощью гамма-пробы и удалялись. ЧВ СЛУ составила 82 % со 100 % специфичностью и чувствительностью. СЛУ в 50 % случаев локализовались в малом тазу, в 30 % — в малом тазу и парааортально и в 20 % случаев — только парааортально.

При гистероскопической инъекции технеция-99м E. Solima и соавт. приводят общую ЧВ СЛУ 95 %, двухсторонняя ЧВ СЛУ не представлена [33]. В исследовании A. Papadia и соавт. [27] изолированные парааортальные метастазы были выявлены у 1 (2,4 %) пациентки, что соответствует данным S. Kumar и соавт. у полностью стадированных пациенток с РТМ высокого риска [3].

M. Masscauro [35] и F. Raspagliesi [36] при двойном гистероскопическом контрастировании радиоактивным препаратом и метиленовым синим сообщили о 100 % ЧВ СЛУ при сцинтиграфии и 30 % ЧВ СЛУ при введении метиленового синего при РТМ.

В исследовании с участием 10 больных РТМ N. Fersis и соавт. получили ЧВ СЛУ 50 % при гистероскопическом введении препарата [37].

При гистероскопическом моноконтрастировании метиленовым синим L. T. Gien и соавт. ЧВ СЛУ также не превысила 50 % [19]. Столь низкие значения в последних 2 исследованиях могут объясняться небольшим количеством включенных больных.

Одно из теоретических ограничений при выполнении данной методики состоит в повышенном риске диссеминации опухолевых клеток через маточные трубы. Однако гистероскопическая визуализация полости матки возможна при 40 мм рт. ст., тогда как для выхода промывной жидкости через маточные трубы необходимо давление 70 мм рт. ст. и выше. Massaro и соавт. [35] и Raspagliesi и соавт. [36] в своих сериях из 24 и 14 больных выявили по 1 больной с позитивной цитологией соответственно, что в определенной мере подтверждает вышеуказанные опасения. L. T. Gien и соавт. также брали перитонеальные смывы после гистероскопии, но не выявили позитивной цитологии ни в одном случае [19].

Кроме того, к факторам, ограничивающим применение данной методики, можно отнести хорошую ЧВ СЛУ при интрацервикальном введении, необходимость наличия навыков гистероскопии и большую кривую обучения, а также накопление все большего количества данных о возможности избежать необходимости процедуры хирургического стадирования у пациенток РТМ низкого риска (по данным FIGO: высоко- и умеренно-дифференцированным РТМ с прорастанием менее половины толщины миометрия и наибольшим размером менее 2 см [38–40]).

Как лечить пациенток с позитивными сторожевыми лимфатическими узлами?

Является ли дальнейшее расширение хирургического объема показанным? Четкого и однозначного ответа на данный вопрос не существует. Кажется логичным, что удаление метастатических лимфоузлов может коррелировать с улучшением выживаемости, однако данных проспективных исследований по этому поводу до сих пор нет. Лимфаденэктомия представляет собой локальное или локорегионарное лечение, однако адъювантная лучевая терапия (даже после системной лимфаденэктомии) позволяет обеспечить надежный локальный контроль, делая необязательной расширенную хирургию, а, по мнению итальянских исследователей, наличие распространения опухолевого процесса по лимфатическим путям или выявление циркулирующих опухолевых клеток свидетельствует о системной диссеминации и требует проведения как локальной, так и системной терапии [41].

Заключение

Таким образом, если признавать за системной лимфаденэктомией только диагностическую роль, то определения СЛУ для выявления пациенток с высоким риском развития рецидивов РТМ и планирования адъювантной терапии вполне достаточно. При этом добиться этого возможно с меньшей частотой хирургических осложнений по сравнению с лимфаденэктомией и длительных последствий не всегда показанной адъювантной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Collarino A., Vidal-Sicart S., Perotti G. et al. The sentinel node approach in gynaecological malignancies. Clin Transl Imaging 2016;4:411–20. DOI: doi.org/10.1007/s40336-016-0187-6. PMID: 27738629.
2. Darai E., Dubernard G., Bats A.S. et al. Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: Long-term results of the SENTI-ENDO study. Gynecol Oncol 2015;136:54–59. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.09.011. PMID: 25450151.
3. Kumar S., Podratz K., Bakkum-Gamez J.N. et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2014;132:38–43. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.10.002. PMID: 24120926.
4. May K., Bryant A., Dickinson H.O. et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010;(1):60–4. DOI: 10.1002/14651858.CD007585. pub2. PMID: 20091639.
5. Benedetti Panici P., Basile S., Salerno M.G. et al. Secondary analyses from a randomized clinical trial: age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol 2014;210:361–3. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.12.025. PMID: 24361787.
6. Eriksson A.G., Ducie J.A., Ali N. et al. Multicenter study comparing two approaches to nodal assessment in patients with low-risk endometrial carcinoma: contemporary sentinel lymph node mapping versus historical selective systematic surgical staging. Gynecol Oncol 2015;137 (Suppl 1):6–7.
7. Ducie J.A., Eriksson A.G., Ali N., McGree M. et al. Multicenter study assessing the detection of stage IIIC endometrial cancer in intermediate- and high-risk tumors between a contemporary sentinel node mapping versus historical comprehensive lymphadenectomy approach. Gynecol Oncol 2015;137(1):7.
8. Burke T.W., Levenback C., Tornos C. et al. Intraabdominal lymphatic mapping to direct pelvic and aortic lymphadenectomy in women with high risk endometrial cancer: results of a pilot study. Gynecol Oncol 1996;62:169–73. DOI: 10.1006/j.gyno.1996.0211. PMID: 8751545.
9. van de Lande J., Torrens B., Rajmakers P.G., et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. Gynecol Oncol 2007;106:604–13. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.05.010 PMID: 17628644
10. Ballester M., Dubernard G., Rouzier R. et al. Use of the sentinel node procedure to stage endometrial cancer. Ann Surg Oncol 2008;15:1523–9. DOI: 10.1245/s10434-008-9841-1. PMID: 18322758.

11. Jewell E.L., Huang J.J., Abu-Rustum N.R. et al. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol* 2014;288(133):274–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.02.028. PMID: 24582865.
12. Ehrisman J., Secord A.A., Berchuck A. et al. Performance of sentinel lymph node biopsy in high-risk endometrial cancer. *Gynecologic Oncology Reports* 2016;17:69–71. DOI: 10.1016/j.gore.2016.04.002. PMID: 27453926.
13. Xiong L., Gazyakan E., Yang W. et al. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: a meta-analysis on detection rate and diagnostic performance. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:843–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.02.228. PMID: 24613744.
14. Schaafsma B.E., Verbeek F.P., Elzevier H.W. et al. Optimization of sentinel lymph node mapping in bladder cancer using near-infrared fluorescence imaging. *J Surg Oncol* 2014;110:845–50. DOI: 10.1002/jso.23740. PMID: 25111761.
15. Barlin J.N., Khoury-Collado F., Kim C.H. et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol* 2012;125:531–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.02.021. PMID: 22366409.
16. van de Lande J., Torrença B., Raijmakers P.G. et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007;106:604–13. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.05.010. PMID: 17628644.
17. Robova H., Charvat M., Strnad P. et al. Lymphatic mapping in endometrial cancer: comparison of hysteroscopic and subserosal injection and the distribution of sentinel lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(3):391–4. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181a1c0b1. PMID: 19407565.
18. Holub Z., Jabor A., Kliment L. Comparison of two procedures for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer: a pilot study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:53–7. PMID: 11876394.
19. Gien L.T., Kwon J.S., Carey M.S. Sentinel node mapping with isosulfan blue dye in endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27:1107–12. PMID: 16524529.
20. Li B., Li X.G., Wu L.Y. et al. A pilot study of sentinel lymph node identification in patients with endometrial cancer. *Bull Cancer* 2007;94:E1–4. PMID: 17236998.
21. Altgassen C., Pagenstecher J., Hornung D. et al. A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:457–61. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.01.021. PMID: 17313975.
22. Frumovitz M., Bodurka D.C., Broaddus R.R. et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:100–3. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.07.033. PMID: 16963111.
23. Cormier B., Rozenholc A.T., Gotlieb W. et al. Communities of Practice (CoP) Group of Society of Society of Gynecologic Oncology of Canada (GOC) Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: a systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol* 2015;138(2):478–85. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.05.039. PMID: 26047592.
24. Pelosi E., Arena V., Baudino B. et al. Pre-operative lymphatic mapping and intra-operative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer. *Nucl Med Commun* 2003;24:971–5. DOI: 10.1097/01.nmm.0000090426.24184.32. PMID: 12960596.
25. Buda A., Crivellaro C., Elisei F. et al. Impact of Indocyanine Green for Sentinel Lymph Node Mapping in Early Stage Endometrial and Cervical Cancer: Comparison with Conventional Radiotracer 99mTc and/or Blue Dye. *Ann Surg Oncol* 2016;23:2183–91. DOI: 10.1245/s10434-015-5022-1. PMID: 26714944.
26. Abu-Rustum N.R., Khoury-Collado F., Pandit-Taskar N. et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol* 2009 May;113(2):163–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.01.003. PMID: 19232699.
27. Papadia A., Imboden S., Siegenthaler F. et al. Laparoscopic Indocyanine Green Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016 Jul;23(7):2206–11. DOI: 10.1245/s10434-016-5090-x. PMID: 26790667.
28. Plante M., Touhami O., Trinh X.B. et al. Sentinel node mapping with indocyanine green and endoscopic near-infrared fluorescence imaging in endometrial cancer. A pilot study and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2015;137:443–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.03.004. PMID: 25771495.
29. Sinno A.K., Fader A.N., Roche K.L. et al. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;134:281–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.05.022. PMID: 24882555.
30. Rossi E.C., Jackson A., Ivanova A. et al. Detection of sentinel nodes for endometrial cancer with robotic assisted fluorescence imaging: cervical versus hysteroscopic injection. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1704–11. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182a616f6. PMID: 24177256.
31. Perrone A.M., Casadio P., Formelli G. et al. Cervical and hysteroscopic injection for identification of sentinel lymph node in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111:62–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.05.032. PMID: 18625518.
32. Ditto A., Martinelli F., Bogani G. et al. Sentinel node mapping using hysteroscopic injection of indocyanine green and laparoscopic near-infrared fluorescence imaging in endometrial cancer staging. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22:132–3. DOI: 10.1016/j.jmig.2014.08.009. PMID: 25135786.
33. Solima E., Martinelli F., Ditto A. et al. Diagnostic accuracy of sentinel node in endometrial cancer by using hysteroscopic injection of radiolabeled tracer. *Gynecol Oncol* 2012;126(3):419–23. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.05.025. PMID: 22659192.
34. Niikura H., Kaiho-Sakuma M., Tokunaga H. et al. Tracer injection sites and combinations for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013 Nov;131(2):299–303. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.08.018. PMID: 23988415.
35. Maccauro M., Lucignani G., Aliberti G. et al. Sentinel lymph node detection following the hysteroscopic peritumoral injection of 99mTc-labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:569–74. DOI: 10.1007/s00259-004-1709-4. PMID: 15625604.
36. Raspagliesi F., Ditto A., Kusamura S. et al. Hysteroscopic injection of tracers in sentinel node detection of endometrial cancer: A feasibility study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:435–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.03.008. PMID: 15343218.
37. Fersis N., Gruber I., Relakis K. et al. Sentinel node identification and intraoperative lymphatic mapping. First

- results of a pilot study in patients with endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:339–42. PMID: 15171314.
38. Kato K., Tate S., Nishikimi K. et al. Surgical anatomy of the common iliac veins during para-aortic and pelvic lymphadenectomy for gynecologic cancer. *J Gynecol Oncol* 2014;25:64–9. DOI: 10.3802/jgo.2014.25.1.64 PMID: 24459583
39. AlHilli M.M., Mariani A. Preoperative selection of endometrial cancer patients at low risk for lymph node metastases: useful criteria for enrollment in clinical trials. *J Gynecol Oncol* 2014;25:267–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.03.567. PMID:24690476.
40. Mitamura T., Watari H., Todo Y. et al. Lymphadenectomy can be omitted for low-risk endometrial cancer based on preoperative assessments. *J Gynecol Oncol* 2014;25:301–5. DOI: 10.3802/jgo.2014.25.4.301. PMID: 25142623.
41. Bogani G., Chiappa V., Lorusso D. et al. Treatment of Recurrent Endometrial Carcinoma: Progress Toward a More Personalized Approach. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 20;33(30):3516. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.4636. PMID: 26240220.