

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΑΠΟ ΤΗΝ ΟΓΚΟΓΕΝΕΣΗ ΩΣ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ ΦΡΟΥΡΟΥ ΩΣ
ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ
ΠΥΕΛΙΚΗΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΚΤΟΜΗΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ
ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ**

ΤΙΜΟΘΕΟΥ Α. ΣΤΑΥΡΟΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΒΡΕΚΟΥΣΗΣ ΘΩΜΑΣ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2020

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ABSTRACT.....	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	7
A.Καρκίνος του Ενδομητρίου.....	8
Επιδημιολογία.....	8
Προδιαθεσικοί παράγοντες.....	8
Συμπτώματα.....	9
Διάγνωση.....	10
- Διακολπικό υπερηχογράφημα.....	10
- Βιοψία ενδομητρίου με pipelle.....	10
- Υστεροσκόπηση και βιοψία.....	11
- Απόξεση του ενδομητρίου.....	11
Ιστολογία.....	11
Σταδιοποίηση.....	12
Προγνωστικοί παράγοντες.....	14
Χειρουργική σταδιοποίηση και ο ρόλος της λεμφαδενεκτομής.....	15
Συμπληρωματική – επικουρική θεραπεία.....	17
- Ακτινοθεραπεία.....	17
- Χημειοθεραπεία.....	18
- Προγεστερόνη.....	19
B. Λεμφαδένας Φρουρός.....	19
Ιστορία του λεμφαδένα φρουρού.....	20
Τεχνικές λεμφαδένα φρουρού.....	22
- Χρωματική μέθοδος.....	22
- Μέθοδος φθορισμού.....	23
- Μέθοδος ακτινοβολίας – πυρηνικής ιατρικής.....	24

Θέσεις έγχυσης.....	25
Παθολογοανατομική εξέταση λεμφαδένων και ultrastaging.....	26
Ιστορία του λεμφαδένα φρουρού στον καρκίνο του ενδομητρίου.....	26
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	29
Εισαγωγή.....	30
Μέθοδοι.....	31
Αποτελέσματα.....	32
Μελέτες με χρήση μιας τεχνικής.....	34
- Τεχνική της χρωστικής.....	34
- Τεχνική του φθορισμού με πράσινο της ινδοκυανίνης.....	36
- Τεχνήτιο -Tc99m.....	36
Μελέτες με χρήση συνδυασμού τεχνικών.....	37
- Tc99m + patent blue.....	37
- Tc99m + μπλε του μεθυλενίου.....	38
- Tc99m + μπλε χρωστική.....	38
- Tc99m + ICG.....	39
- ICG με η χωρίς μπλε του ισοσουλφανίου.....	40
- μπλε χρωστική με η χωρίς Tc99m.....	40
Τριπλός συνδυασμός Tc99m + ICG + μπλε χρωστική.....	40
Τυχαίοι συνδυασμοί τεχνικών.....	41
Μελέτες που χρησιμοποίησαν εναλλάξ μια τεχνική.....	41
- ICG ή μπλε χρωστική.....	41
- ICG ή Tc99m.....	41
Συζήτηση.....	42
Βιβλιογραφία.....	46

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ πολύ πρωτίστως τον επιβλέποντα και επίκουρο καθηγητή κ Βρεκούση Θωμά για την επιλογή του θέματος της διπλωματικής εργασίας και την πολύτιμη καθοδήγηση του κατά την συγγραφή της. Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής την αναπληρώτρια καθηγήτρια κα Αγγελάκη Σοφία και τον επίκουρο καθηγητή κ Λασιθιωτάκη Κωνσταντίνο για την υποστήριξη τους καθ' όλη την διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών και τις πολύτιμες συμβουλές τους.

Περίληψη

Σκοπός: Η εκτίμηση της ακρίβειας (ποσοστό ανίχνευσης, ευαισθησία, αρνητική προγνωστική αξία) της τεχνικής του λεμφαδένα φρουρού σαν εναλλακτική της συστηματικής λεμφαδενεκτομής (πυελική με ή χωρίς παραορτική) στην σταδιοποίηση του καρκίνου του ενδομητρίου.

Μέθοδοι: Έγινε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στο Pubmed και συμπεριλήφθηκαν όλες οι μελέτες στην Αγγλική γλώσσα, με τουλάχιστον 20 συμμετέχοντες με καρκίνο του ενδομητρίου που υποβλήθηκαν στην τεχνική του λεμφαδένα φρουρού. Μόνο μελέτες που συγκρίθηκε άμεσα η τεχνική του λεμφαδένα φρουρού με αυτή της λεμφαδενεκτομής και ανέφεραν αποτελέσματα τόσο σε ποσοστά ανίχνευσης όσο και σε ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση.

Αποτελέσματα: 36 μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια και συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση. 19 μελέτες χρησιμοποίησαν μία αποκλειστικά τεχνική, 11 χρησιμοποίησαν διπλό συνδυασμό, μία είχε τριπλό συνδυασμό, μια τυχαίους συνδυασμούς και 4 μελέτες χρησιμοποίησαν εναλλακτικά την μία τεχνική η την άλλη. Αν και υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία στις μελέτες, φαίνεται ότι το πράσινο της ινδοκυανίνης είναι καλύτερη τεχνική απεικόνισης σε σχέση κυρίως με τη μπλε χρωστική και λιγότερο σε σχέση με το τεχνητό Tc99m. Έχει επίσης πρακτικά προτερήματα έναντι του Tc99m. Από τις χρωστικές το μπλε του μεθυλενίου μοιάζει καλύτερο. Οι συνδυασμοί των τεχνικών επίσης δίνουν καλά αποτελέσματα. Ως προς την θέση έγχυσης είναι δύσκολο να εξαχθούν συμπεράσματα λόγω των ελάχιστων μελετών που χρησιμοποιούν άλλη εκτός του τραχήλου της μήτρας θέση έγχυσης.

Συμπεράσματα: Φαίνεται ότι η τεχνική του λεμφαδένα φρουρού έχει επαρκή ακρίβεια όμως επειδή υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία ως προς την τεχνική χρειάζονται περαιτέρω μελέτες που να εξετάζουν και άλλες θέσεις έγχυσης όπως υπορογόνια ή ενδομήτρια και να συγκρίνουν την νοσηρότητα σε σχέση με την συστηματική λεμφαδενεκτομή.

Title: *Sentinel lymph node as an alternative to systematic lymphadenectomy in endometrial cancer staging*

Abstract

Objective: To compare sentinel lymph node mapping accuracy (detection rates, sensitivity, negative predictive values) versus the gold standard of systematic lymphadenectomy (pelvic with or without paraortic)

Methods: We conducted a Pubmed search on every study published in English. Inclusion criteria were studies with sample sizes 20 or more women with endometrial cancer having undergone sentinel lymph node mapping. Only studies comparing sentinel lymph node mapping to systematic lymphadenectomy and reported on all parameters of accuracy included in the results. Data was analysed using descriptive statistics.

Results: We identified 36 eligible studies, 19 used a single technique, 11 used different double combinations, 1 triple combination, one used random combination and four used alternatively different techniques. Indocyanine green appear to have better sensitivity and negative predictive value comparing to blue dyes or Tc99m and more convenient to Tc99m. In regard to blue dyes, methylene blue is performing better. Combination of techniques also demonstrate high detection rates, sensitivity and negative predictive value. No definite conclusion can be made on the best injection site due to scarcity of studies exploring other than the cervix sites.

Conclusion: Sentinel lymph node mapping may be considered an accurate alternative to lymphadenectomy in endometrial cancer staging. However, more studies needed to explore different techniques and injection sites such as sub serosal or sub endometrial. Study focus on the safety of sentinel lymph node mapping in endometrial cancer is necessary.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. Καρκίνος του Ενδομητρίου

Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι ο τέταρτος πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες και ο πιο συχνός καρκίνος του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος με συχνότητα στις ανεπτυγμένες χώρες 1.6% στις γυναίκες 0-74 ετών και θνητότητα 0.3%. Τα αντίστοιχα ποσοστά στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι 0.7% και 0.2%. (1) Συνολικά υπολογίζεται ότι 2.9% των γυναικών (1 στις 35) θα εμφανίσουν κάποια στιγμή στη ζωή τους τη νόσο. (1) Το 95% των περιπτώσεων συμβαίνει σε γυναίκες μετά τα 40 έτη ζωής. Η συχνότητα του ολοένα αυξάνει με μία αύξηση της τάξης 1% το χρόνο σε γυναίκες της λευκής φυλής και μία αύξηση 2% το χρόνο σε γυναίκες της μαύρης φυλής. (2) Η αύξηση αυτή συμβαίνει παράλληλα με την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και την αύξηση των ποσοστών παχυσαρκίας, μεταβολικού συνδρόμου και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. (3) Υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης της νόσου έχουν γυναίκες λευκής φυλής της Βόρειας Αμερικής και Ευρώπης ενώ αντίθετα η χαμηλότερη συχνότητα παρατηρείται στις γυναίκες της Αφρικής και της Ασίας. (4) Ο καρκίνος του ενδομητρίου εμφανίζεται στο 90% σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μέση ηλικία τα 63 έτη. (2)

Προδιαθεσικοί παράγοντες

Οι κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες σχετίζονται με αυξημένη ή παρατεταμένη μη αντιρροπούμενη επίδραση ενδογενών και εξωγενών οιστρογόνων στο ενδομήτριο. (5) Σε αυτούς περιλαμβάνονται η παχυσαρκία, η πρόωμη εμμηναρχή, η όψιμη εμμηνόπαυση, η ατοκία ή υπογονιμότητα, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα και η χρήση ταμοξιφαίνης. Αντίθετα

το κάπνισμα που μειώνει τα οιστρογόνα και η σωματική άσκηση μειώνουν τον κίνδυνο.(5) Ενώ το 90% των περιστατικών οφείλεται σε σποραδικές περιπτώσεις το 5-10% περίπου οφείλεται σε κληρονομικά γενετικά σύνδρομα όπως για παράδειγμα το σύνδρομο κληρονομικού μη πολυποδιασικού κολοορθικού καρκίνου (HNPCC) ή Lynch syndrome.(6) Το σύνδρομο Lynch οφείλεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων επιδιόρθωσης MLH1, MSH2 και MSH6 που κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. Το σύνδρομο αυτό σχετίζεται με καρκίνους του παχέος εντέρου, του ορθού, των ωθηκών, του λεπτού εντέρου, της νεφρικής πυέλου και του ενδομητρίου, με τον καρκίνο του ενδομητρίου να είναι ο δεύτερος σε συχνότητα μετά τον καρκίνο του παχέος εντέρου.(6, 7) Οι γυναίκες με το σύνδρομο Lynch έχουν πιθανότητα 40-60% να αναπτύξουν καρκίνο ενδομητρίου που συνήθως εμφανίζεται σε νεαρότερη ηλικία, γι' αυτό οι γυναίκες αυτές πρέπει να κάνουν ετήσιο έλεγχο με διακολπικό υπερηχογράφημα από τα 35 έτη ζωής.(8)

Συμπτώματα

Στο 75-90% των περιπτώσεων η διάγνωση τίθεται μετά από διεύρυνση εμμηνοπαυσιακής μητρορραγίας. Έτσι λοιπόν οι περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου ανιχνεύονται σε αρχικά στάδια γιατί δίνουν πρώιμα συμπτώματα.(9, 10) Ωστόσο μόνο το 10% των γυναικών με εμμηνοπαυσιακή αιμορραγία έχουν καρκίνο του ενδομητρίου και το υπόλοιπο ποσοστό συνήθως αφορά καλοήθεις καταστάσεις όπως ατροφία του ενδομητρίου στο 32.7% και ενδομήτριοι καλοήθεις πολύποδες στο 9.2%.(11) Ποιο σπάνια είναι η διάγνωση του καρκίνου τυχαία λόγω ανεύρεσης πολύποδα στη μήτρα ή αύξησης του πάχους του ενδομητρίου σε τυχαίο υπερηχογραφικό έλεγχο ή λόγω παρουσίας παθολογικών αδενικών κυττάρων του ενδομητρίου σε κυτταρολογική εξέταση του τραχήλου (τεστ παπ). Επίσης σπάνια είναι η διάγνωση του καρκίνου λόγω

συμπτωματολογίας από προχωρημένη μεταστατική νόσο όπως κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους ή συμπτωματολογία από άλλα όργανα.(11)

Διάγνωση

- Διακολπικό υπερηχογράφημα

Ο διακολπικός υπερηχογραφικός έλεγχος της μήτρας θα πρέπει να χρησιμοποιείται πάντα σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή κολπική αιμόρροια αλλά και σε κάθε γυναίκα μετά τα 40 έτη ζωής με ανώμαλη αιμορραγία.(12) Η συντριπτική πλειονότητα των καλοηθών και κακοήθων αλλοιώσεων του ενδομητρίου έχουν υπερηχογραφικά αυξημένο πάχος ενδομητρίου (> 4 χιλιοστά).(12) Άλλη μελέτη έδειξε ότι σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία όταν το πάχος του ενδομητρίου είναι μεγαλύτερο ή ίσο με 5 χιλιοστά η πιθανότητα για καρκίνο του ενδομητρίου είναι 7.3% ενώ αν είναι μικρότερο από 5 χιλιοστά τότε η πιθανότητα πέφτει στο 0.07%.(13) Αντίστοιχα σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς κολπική αιμόρροια αν το πάχος του ενδομητρίου είναι >11 χιλιοστά η πιθανότητα για καρκίνο του ενδομητρίου είναι 6.7% ενώ αν είναι <11mm η πιθανότητα είναι 0.002%.(13) Επομένως τα 5 χιλιοστά θεωρούνται τα υπερηχογραφικά όρια για να υπάρχει ένδειξη να γίνει βιοψία του ενδομητρίου σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κολπική αιμόρροια και τα 11 χιλιοστά για τις εμμηνοπαυσιακές χωρίς αιμόρροια.

- Βιοψία ενδομητρίου με pipelle

Έχει το πλεονέκτημα ότι είναι εύκολη τεχνικά, καλά ανεκτή από την ασθενή και δεν απαιτεί συνθήκες χειρουργείου. Έχει ευαισθησία 75%, ειδικότητα 100%, θετική και αρνητική προγνωστική αξία 100% και 97.9% αντίστοιχα και ακρίβεια 98% για τον καρκίνο του ενδομητρίου.(14)

- Υστεροσκόπηση και βιοψία

Σε μία συγκριτική ανάλυση το διακολπικό υπερηχογράφημα είχε ευαισθησία 95.6%, ειδικότητα 7.4% και ακρίβεια 53.7% ενώ η υστεροσκόπηση 95.7%, 83% και 88.7% αντίστοιχα.(15) Γι' αυτό θεωρείται η υστεροσκόπηση η κύρια διαγνωστική μέθοδος για την διερεύνηση ασθενών με μη φυσιολογική κολπική αιμόρροια.(15) Άλλες μελέτες βρήκαν ότι η υστεροσκόπηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο διασποράς των κακοήθων κυττάρων εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας.(16) Ωστόσο οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε υστεροσκόπηση είχαν ίδια ποσοστά θνησιμότητας με γυναίκες που δεν υποβλήθηκαν στην εξέταση.(17) Επιπλέον η υστεροσκόπηση επιτρέπει πλήρη επισκόπηση της ενδομήτριας κοιλότητας και την ανίχνευση μικρών και εστιακών αλλοιώσεων και επομένως αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση του καρκίνου του ενδομητρίου καθώς είναι επίσης ανεκτή από τους ασθενείς.(18)

- Απόξεση του ενδομητρίου

Θα πρέπει να γίνεται όταν δεν είναι διαγνωστική η βιοψία του ενδομητρίου με pipelle και όταν δεν είναι διαθέσιμη η υστεροσκόπηση.

Ιστολογία

Αρχικά το 1983 ο Bokhman πρότεινε ένα μοντέλο καρκινογένεσης στο ενδομήτριο, βάσει κλινικών παρατηρήσεων και κλινικοπαθολογοανατομικών κριτηρίων. Βάσει της παραπάνω ταξινόμησης, ο καρκίνος του ενδομητρίου χωρίστηκε σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τον τύπο 1 (οιστρογονο-εξαρτώμενος) και τον τύπο 2 (μη οιστρογονο-εξαρτώμενος).(19)

Ο τύπου 1 αποτελείται κυρίως από τα οιστρογονοεξαρτώμενα ενδομητριοειδή αδenoκαρκινώματα του ενδομητρίου και αντιπροσωπεύει το 80% των καρκίνων

του ενδομητρίου. Χωρίζεται σε 3 βαθμούς διαφοροποίησης (Grade) με βάση την αρχιτεκτονική των αδενίων του ενδομητρίου και το βαθμό της πυρηνικής ατυπίας. Διακρίνεται σε υψηλού βαθμού διαφοροποίησης (Grade1), μεσαίου βαθμού διαφοροποίησης (Grade 2) και χαμηλού βαθμού διαφοροποίησης (Grade 3). Συνήθως όμως εμφανίζεται με υψηλού βαθμού διαφοροποίηση (Grade 1).(19) Ο τύπου 2 αντιπροσωπεύει τα μη οιστρογονοεξαρτώμενα μη ενδομητριοειδή καρκινώματα με κύριους εκπρόσωπους τα ορώδη θηλώδη και αυτά εκ των διαυγών κυττάρων και αντιπροσωπεύει το 10-15% του συνόλου των καρκίνων του ενδομητρίου.(19) Κλινικά ο τύπος 2 αποτελεί μια ομάδα με διαφορετική κλινική και παθολογοανατομική οντότητα από τον τύπο 1 με δυσμενή πρόγνωση και έχουν χαμηλού βαθμού διαφοροποίηση (Grade 3). Σχετίζονται με επιθετική κλινική συμπεριφορά, αυξημένη διήθηση του μυομητρίου και λεμφογενή και αιματογενή διασπορά των καρκινικών κυττάρων.(19, 20) Ωστόσο υπάρχουν και μια μειονότητα από μικτούς τύπους καρκινωμάτων και από τους δύο τύπους.(20)

Σταδιοποίηση

Το 1962 εισήχθη η έννοια της σταδιοποίησης στον καρκίνο του ενδομητρίου με τα 4 στάδια, όμως το 1988 έγινε για πρώτη φορά η σταδιοποίηση χειρουργική.(21) Το 2009 η σταδιοποίηση αναθεωρήθηκε και στη νέα μορφή της δίδεται ιδιαίτερη έμφαση στο ρόλο των λεμφαδενικών μεταστάσεων.(22) Οι λεμφαδενικές μεταστάσεις σχετίζονται τόσο με μειωμένη επιβίωση των ασθενών (30-40% επιβίωση με θετικούς παραορτικούς λεμφαδένες σε σχέση με 70-80% επιβίωση με θετικούς πυελικούς λεμφαδένες) όσο και με μείωση της πενταετής επιβίωσης ελευθέρως νόσου (54% με διήθηση λεμφαδένων και 90% χωρίς διήθηση).(23) Επομένως αποτελούν ένα προγνωστικό δείκτη που κατευθύνει την ανάγκη για συμπληρωματική θεραπεία (ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία).(24,

25) Η σταδιοποίηση είναι χειρουργική και περιλαμβάνει την υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων άμφω και την δειγματοληψία ή εξαίρεση των πυελικών και παραορτικών λεμφαδένων.(22) Σε παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων μπορεί να εφαρμοστεί η σταδιοποίηση με τη μορφή κυτταρομείωσης. Οι μόνες περιπτώσεις μη χειρουργικής σταδιοποίησης είναι όταν υπάρχει σοβαρού βαθμού παχυσαρκία, συννοσηρότητα ή εκτεταμένες μεταστάσεις οπότε είναι αδύνατο να γίνει χειρουργική επέμβαση ή όταν πρέπει να διαφυλαχτεί η γονιμότητα οπότε τότε η σταδιοποίηση στηρίζεται σε κλινικά κριτήρια. Οι βασικές εξετάσεις για την κλινική σταδιοποίηση είναι η αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας για την ανίχνευση απομακρυσμένων μεταστάσεων και η μαγνητική τομογραφία πυέλου για την εκτίμηση της διήθησης του πάχους του μυομητρίου, της συμμετοχής η όχι του τραχήλου της μήτρας και τη διήθηση ή όχι των πυελικών λεμφαδένων.(26-28) Επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν και πριν το χειρουργείο για να καθορίσουν την πιθανή έκταση του. Επιπλέον όταν το επιβάλουν τα συμπτώματα πιθανής μεταστατικής νόσου μπορεί να χρησιμοποιηθούν και άλλες απεικονιστικές εξετάσεις και επεμβάσεις σταδιοποίησης όπως η κυστεοσκόπηση, η διαγνωστική λαπαροσκόπηση και η ορθοσιγμοειδοσκόπηση.

Η εκτίμηση της έκτασης της νόσου περιλαμβάνει 4 στάδια (πίνακας 1).(22) Τα κυριότερα είναι το στάδιο 1 με εντόπιση στη μήτρα που χωρίζεται σε στάδιο 1A όπου παρατηρείται διήθηση < 50% του πάχους του μυομητρίου και 1B όπου παρατηρείται διήθηση >50% του πάχους του μυομητρίου. Το στάδιο 2 όπου παρατηρείται διήθηση του τραχήλου. Το στάδιο 3 περιλαμβάνει το 3A που αφορά διήθηση του ορογόνου της μήτρας ή των εξαρτημάτων, το 3B με διήθηση του κόλπου και/η των παραμητρίων και το 3C το οποίο υποδιαιρείται σε 3C1 που αφορά διήθηση των πυελικών λεμφαδένων και σε 3C2 που περιλαμβάνει τη διήθηση των παραορτικών λεμφαδένων. Το στάδιο 4 περιλαμβάνει περιπτώσεις με απομακρυσμένες μεταστάσεις.(22)

Πίνακας 1

Στάδια κατά FIGO	Χειρουργικά-ιστολογικά ευρήματα
Στάδιο 1	Ο όγκος περιορίζεται στο σώμα της μήτρας
1A	Ο όγκος διηθεί <50% του πάχους του ενδομητρίου
1B	Ο όγκος διηθεί >50% του πάχους του ενδομητρίου
Στάδιο 2	Ο όγκος διηθεί το στρώμα του τραχήλου
Στάδιο 3	Ο όγκος έχει επεκταθεί έξω από τη μήτρα αλλά μέσα στα όρια της πυέλου
3A	Διήθηση του ορογόνου της μήτρας / των εξαρτημάτων
3B	Διήθηση κόλπου ή παραμητρίων
3C1	Μετάσταση στους πνευλικούς λεμφαδένες
3C2	Μετάσταση στους παραορτικούς λεμφαδένες
Στάδιο 4	Απομακρυσμένες μεταστάσεις
4A	Διήθηση του βλεννογόνου της ουροδόχου κύστης ή του ορθού
4B	Περιτοναϊκές εμφυτεύσεις ή άλλες μεταστάσεις στην κοιλιά, θώρακα, βουβωνική περιοχή

Σταδιοποίηση καρκίνου του ενδομητρίου

Προγνωστικοί παράγοντες

Οι κύριοι προγνωστικοί παράγοντες για την επιβίωση και την πιθανότητα υποτροπής είναι 1) το στάδιο της νόσου, 2) ο ιστολογικός τύπος με τον ιστολογικό τύπο 2 (ορώδη θηλώδη και διαυγοκυτταρικά) να έχει χειρότερη πρόγνωση και 3) η διαφοροποίηση του όγκου με χειρότερη πρόγνωση για τα χαμηλής διαφοροποίησης (Grade 3). Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες είναι 4) το μέγεθος του όγκου, 5) παρουσία λεμφαγγειακής διήθησης και 6) η ηλικία της ασθενούς.(29)

Με βάση τους 3 κύριους πρώτους προγνωστικούς παράγοντες και την παρουσία λεμφαγγειακής διήθησης το στάδιο 1 του καρκίνου του ενδομητρίου ταξινομείται περαιτέρω σε 4 βαθμούς κινδύνου για υποτροπή. Χαμηλού κινδύνου είναι τα στάδια 1AG1, 1AG2 και 1BG1 ενδομητριοειδούς τύπου. Μετρίου κινδύνου τα στάδια 1AG3 και 1BG2 ενδομητριοειδούς. Υψηλού μετρίου κινδύνου τα ενδομητριοειδή με λεμφαγγειακή διήθηση και υψηλού κινδύνου τα ενδομητριοειδή με στάδιο 1BG3 και όλα τα μη ενδομητριοειδή.(30)

Χειρουργική σταδιοποίηση και ο ρόλος της λεμφαδενεκτομής

Όπως προαναφέρθηκε η χειρουργική αντιμετώπιση και επομένως η σταδιοποίηση του καρκίνου του ενδομητρίου περιλαμβάνει την υστερεκτομή, την εξαρτηματεκτομή και την δειγματοληψία ή και συστηματική λεμφαδενεκτομή.(22) Το χειρουργείο προτείνεται να γίνεται λαπαροσκοπικά η με ρομποτική χειρουργική γιατί μειώνει το ποσοστό των μετεγχειρητικών επιπλοκών, βελτιώνει την ποιότητα ζωής, με το ίδιο ογκολογικό αποτέλεσμα σε σχέση με τη λαπαροτομία.(31, 32) Αφαίρεση του επιπλόου ή βιοψία του πρέπει να γίνεται σε ιστολογικούς τύπου 2 καρκίνους. Ο ρόλος της λεμφαδενεκτομής έχει πολλές φορές αμφισβητηθεί. Η προσθήκη της συστηματικής λεμφαδενεκτομής (πυελική και παραορτική) στη σταδιοποίηση του καρκίνου του ενδομητρίου οδήγησε αρκετές περιπτώσεις με κλινικό στάδιο 1 να αναταξινομηθούν σε χειρουργικό στάδιο 3.(33) Όμως η πιθανότητα για διήθηση των πυελικών και παραορτικών λεμφαδένων σε καλά διαφοροποιημένους καρκίνους (Grade 1) είναι χαμηλός 3% και 2% αντίστοιχα,(24) ενώ και σε στάδιο 1BG1 η πιθανότητα για διήθηση των πυελικών λεμφαδένων είναι 5%.(24) Επομένως σε καλά διαφοροποιημένους όγκους ίσως η νοσηρότητα από μία τέτοια επέμβαση να ξεπερνά το όφελος.(34) Μία τυχαίοποιημένη μελέτη σύγκρινε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συστηματική λεμφαδενεκτομή και

ασθενείς στους οποίους δεν έγινε λεμφαδενεκτομή. Έδειξε ότι η λεμφαδενεκτομή αναγνωρίζει περίπου 10% περισσότερες περιπτώσεις λεμφαδενικής μετάστασης, χωρίς όμως να βελτιώνει την επιβίωση αυξάνοντας παράλληλα τις επιπλοκές όπως λεμφοίδημα και τραυματισμούς σε αγγεία και νεύρα.(33) Παρομοίως και η πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη ASTEC έδειξε τα ίδια αποτελέσματα.(35) Άλλη όμως μη τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε βελτίωση της επιβίωσης από τη συστηματική λεμφαδενεκτομή ιδιαίτερα σε ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου ασθενείς και ταυτόχρονα έγινε κριτική στις 2 τυχαιοποιημένες μελέτες.(36) Η κριτική βασίστηκε στην έκταση της λεμφαδενεκτομής (αφού δεν έγινε σε όλους τους ασθενείς στις δυο τυχαιοποιημένες μελέτες παραορτικός λεμφαδενικός καθαρισμός) και την έλλειψη συγκεκριμένου πρωτοκόλλου σχετικά με την συμπληρωματική θεραπεία (adjuvant treatment).(36) Παρά την κριτική, λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα των δύο τυχαιοποιημένων μελετών ο ρόλος της συστηματικής λεμφαδενεκτομής στην πράξη περιορίζεται στην παροχή πρόσθετης προγνωστικής πληροφορίας που κατευθύνει την ανάγκη για συμπληρωματική θεραπεία χωρίς όφελος στην επιβίωση.(37) Έτσι σε καλά διαφοροποιημένους όγκους με χαμηλή πιθανότητα για λεμφαδενικές μεταστάσεις, η συστηματική λεμφαδενεκτομή συχνά παραλείπεται γιατί θεωρείται υπερθεραπεία.(37, 38) Τελικά η χρήση της περιορίζεται σε ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου καρκίνου όπου η πιθανότητα για λεμφαδενική μετάσταση είναι 15% και μέχρι και 50% αντίστοιχα.(39) Η τεχνική του λεμφαδένα φρουρού σαν λιγότερο επεμβατική υπόσχεται να αποτελέσει μία εναλλακτική που θα αντικαταστήσει τη συστηματική λεμφαδενεκτομή περιορίζοντας τις επιπλοκές παρέχοντας όμως επαρκή σταδιοποίηση και προγνωστικές πληροφορίες που θα βοηθούσαν στην επιλογή της κατάλληλης συμπληρωματικής θεραπείας.

Συμπληρωματική – επικουρική θεραπεία (Adjuvant treatment)

-Ακτινοθεραπεία

Η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία χωρίζεται σε εξωτερική πυελική ακτινοβολία και εσωτερική βραχυθεραπεία. Μία μετανάλυση 7 τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε ότι η ακτινοθεραπεία μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου χωρίς όμως να βελτιώνει την επιβίωση. Επιπλέον το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι η βραχυθεραπεία είναι επαρκής σε σχέση με την εξωτερική ακτινοβολία για τον έλεγχο των υποτροπών στο κολπικό κολόβωμα.(40) Το ίδιο υποστήριξαν 3 τυχαιοποιημένες μελέτες (PORTEC-1, GOG 99, ASTEC&EN.5) ότι η ακτινοθεραπεία δεν βελτιώνει την επιβίωση και προκαλεί σημαντική νοσηρότητα και μείωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.(41-43) Μόνο μία μετανάλυση έδειξε πιθανό όφελος 10% της εξωτερικής ακτινοβολίας σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου ενδομητριοειδή καρκινώματα.(44) Μία άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε μείωση των υποτροπών σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου με τη χρήση της βραχυθεραπείας χωρίς βελτίωση στην επιβίωση.(45) Η PORTEC -2 που σύγκρινε την εξωτερική ακτινοβολία με την βραχυθεραπεία σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου έδειξε ότι δεν υπήρχε διαφορά στην συνολική επιβίωση ή στην επιβίωση χωρίς νόσο ενώ παράλληλα η εξωτερική ακτινοβολία έχει σημαντική νοσηρότητα και επιπλοκές που οδηγούσε σε μείωση της ποιότητας ζωής.(46) Οι πιο συνηθισμένες είναι προβλήματα από το έντερο και την ουροδόχο κύστη (ακράτειες, κυστίτιδα, κολίτιδα).(46) Επομένως η βραχυθεραπεία συστήνεται για την μείωση των υποτροπών σε ενδιάμεσου κινδύνου ασθενείς και ο ρόλος της εξωτερικής ακτινοβολίας περιορίζεται σε υψηλού κινδύνου ασθενείς. Σε ασθενείς με ιστολογικό τύπο 2 καρκίνο του ενδομητρίου η ακτινοθεραπεία δεν βελτιώνει την επιβίωση ούτε τις υποτροπές και επομένως δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε στάδια 1A και 1B.(47) Συμπερασματικά λόγω της μη βελτίωσης της επιβίωσης από την ακτινοθεραπεία

θα πρέπει να γίνεται προσεκτική επιλογή με συζήτηση με την ασθενή για τα οφέλη (μείωση των υποτροπών) και τις επιπλοκές από τη θεραπεία.

-Χημειοθεραπεία

Μία μετανάλυση 9 τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε μικρή βελτίωση στατιστικώς όμως σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου ή με ιστολογικό τύπου 2 καρκίνωμα του ενδομητρίου με τη χρήση συμπληρωματικής χημειοθεραπείας. Βρέθηκε ότι η χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα χρειάζεται να εφαρμοστεί σε 25 ασθενείς για να υπάρξει όφελος σε 1 και ότι μειώνει τον κίνδυνο να πεθάνει κάποιος κατά 25%.(48) Επιπλέον σε ασθενείς σταδίου 3 και 4 που χορηγήθηκε χημειοθεραπεία με σισπλατίνη και δοξορουβικίνη το 55% αυτών έζησαν τουλάχιστον 5 χρόνια, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό που έζησαν πέρα από την πενταετία για τους ασθενείς ίδιων σταδίων που έλαβαν ολική κοιλιακή ακτινοθεραπεία ήταν 42%.(49) Το ίδιο έδειξε και μια πιο πρόσφατη μετανάλυση με βελτίωση για την επιβίωση σε ασθενείς σταδίου 3 και 4 που έλαβαν χημειοθεραπεία με μία αύξηση όμως στις ανεπιθύμητες ενέργειες (νευρολογικές και αιματολογικές) και πιο συχνή διακοπή θεραπείας λόγω παρενεργειών.(50) Μία άλλη μελέτη έδειξε ότι ο συνδυασμός καρβοπλατίνης και πακλιταξέλης ήταν το ίδιο αποτελεσματικός με τον συνδυασμό σισπλατίνη, δοξορουβικίνη, πακλιταξέλη με λιγότερη όμως τοξικότητα.(51) Συμπερασματικά ο ρόλος της χημειοθεραπείας περιορίζεται σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου προχωρημένου σταδίου 3-4 και σε ασθενείς με καρκίνο υψηλού κινδύνου. Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες συνδυασμού ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας και επομένως ο συνδυασμός τους παραμένει σε φάση κλινικών δοκιμών.

-Προγεστερόνη

Η προγεστερόνη δεν βελτιώνει την επιβίωση, ούτε μειώνει τον κίνδυνο για υποτροπές αλλά αντίθετα αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου, εμφράγματος, εγκεφαλικού, φλεβοθρόμβωσης και καρκίνο του μαστού.(52)

B. Λεμφαδένας φρουρός

Όπως προηγουμένως αναφέρθηκε ένα σημαντικό συστατικό της σταδιοποίησης του καρκίνου του ενδομητρίου είναι η εκτίμηση της μετάστασης στους λεμφαδένες. Η εκτίμηση αυτή προσφέρει προγνωστικές πληροφορίες χρήσιμες για να καθοδηγήσουν την ανάγκη η μη για συμπληρωματική θεραπεία. Όμως η λεμφαδενεκτομή εκτός του ότι δεν προσφέρει βελτίωση στην επιβίωση των ασθενών επιπλέον έχει και σοβαρή νοσηρότητα και επιπλοκές.(33, 35) Στη σημερινή εποχή ολοένα και πιο κατανοητός γίνεται ο ρόλος της ιατρικής ακριβείας που έχει ως σκοπό τη βελτίωση και επιμήκυνση της ζωής των ατόμων και τη μείωση των επιπλοκών και του κόστους της θεραπείας στρεφόμενη σε πιο στοχευμένες θεραπείες. Ένα τέτοιο παράδειγμα ιατρικής ακριβείας είναι η χρήση του λεμφαδένα φρουρού στη χειρουργική σταδιοποίηση του καρκίνου του ενδομητρίου. Η τεχνική αυτή έχει σκοπό να μειώσει την νοσηρότητα από τη συστηματική λεμφαδενεκτομή (πυελική με ή χωρίς παραορτική λεμφαδενεκτομή) παρέχοντας όμως επαρκή σταδιοποίηση και προγνωστικές πληροφορίες που θα βοηθούσαν στην επιλογή της κατάλληλης συμπληρωματικής θεραπείας.

Ιστορία του λεμφαδένα φρουρού

Η υπόθεση της μετάστασης του όγκου και διασποράς των καρκινικών κυττάρων μέσω του λεμφικού συστήματος υπάρχει για εκατοντάδες χρόνια. Ο λεμφαδένας φρουρός θεωρείται ο πρώτος λεμφαδένας που δέχεται τη λέμφο από τον πρωτοπαθή όγκο και επομένως πιθανώς κυκλοφορόντα καρκινικά κύτταρα μέσα σε αυτή. Τα κύτταρα αυτά είναι ικανά να δώσουν μεταστατική νόσο. Η λογική της χρησιμοποίησης της τεχνικής του λεμφαδένα φρουρού, είναι να κατηγοριοποιήσει τους ασθενείς σε δύο ομάδες. Στην μία ομάδα ανήκουν οι ασθενείς με μετάσταση στο λεμφαδένα φρουρό που έχουν χειρότερη πρόγνωση και επομένως χρειάζονται ποιο επιθετική χειρουργική ή συμπληρωματική θεραπεία και στην άλλη ομάδα οι ασθενείς χωρίς μετάσταση στον λεμφαδένα φρουρό που έχουν καλύτερη πρόγνωση και δεν χρειάζονται τόσο ριζικές θεραπείες.

Η πρώτη φορά που η χρήση του λεμφαδένα φρουρού έδωσε επιτυχή αποτελέσματα ήταν το 1967 όταν οι Riveros et al το εφάρμοσαν στον καρκίνο του πέους χρησιμοποιώντας μπλε του μεθυλενίου.(53) Μετά τη μελέτη αυτή πολλές άλλες ειδικότητες ενσωμάτωσαν τη μέθοδο του λεμφαδένα φρουρού στην αντιμετώπιση ασθενών με σκοπό τη μείωση της ριζικότητας του χειρουργείου και της νοσηρότητας του.

Όμως ο λεμφαδένας φρουρός έλαβε για πρώτη φορά ευρεία εφαρμογή στο μελάνωμα. Μία από τις σημαντικότερες μελέτες δημοσιεύτηκε το 1992.(54) Η μελέτη αυτή περιλάμβανε 237 ασθενείς που υποβλήθηκαν στην διαδικασία του λεμφαδένα φρουρού και κατόπιν έγινε συστηματική λεμφαδενεκτομή. Σκοπός της μελέτης ήταν να δείξει το ποσοστό επιτυχούς αναγνώρισης του λεμφαδένα φρουρού και να δείξει το ποσοστό των ψευδών αρνητικών δηλαδή των ασθενών που ενώ είχαν λεμφαδένα φρουρό χωρίς μετάσταση, εντούτοις είχαν μετάσταση σε κάποιο άλλο λεμφαδένα. Η μελέτη αυτή έδειξε ποσοστό ανίχνευσης 81.8 % (194/237) με ένα ποσοστό ψευδών αρνητικών 1 %.(54) Η ερμηνεία των

αποτελεσμάτων αυτών ήταν ότι αν ο λεμφαδένας φρουρός είναι αρνητικός, η πιθανότητα να βρεθεί κάποιος άλλος λεμφαδένας με μετάσταση είναι πολύ μικρή. Επομένως θα μπορούσαμε δυνητικά να αφαιρέσουμε και να εξετάσουμε μόνο τον λεμφαδένα φρουρό για πιθανή μετάσταση, αποφεύγοντας την νοσηρότητα και τις επιπλοκές από μια ποιο εκτεταμένη επέμβαση της συστηματικής λεμφαδενεκτομής. Στο μελάνωμα όπως και στον καρκίνο του ενδομητρίου τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι η συστηματική λεμφαδενεκτομή δεν βελτιώνει την επιβίωση. Επιπλέον δύο τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν τη χρήση λεμφαδένα φρουρού με αυτή του συνδυασμού λεμφαδένα φρουρού και συστηματικής λεμφαδενεκτομής έδειξαν ότι η προσθήκη λεμφαδενεκτομής δεν βελτιώνει την επιβίωση.(55, 56) Παρομοίως στον καρκίνο του μαστού τυχαιοποιημένες μελέτες, που συνέκριναν τη χρήση συστηματικής λεμφαδενεκτομής σαν πρόσθετο του λεμφαδένα φρουρού με τη χρήση μόνο του λεμφαδένα φρουρού, δεν έδειξαν διαφορά στην επιβίωση.(57-59) Στον καρκίνο του αιδοίου η διενέργεια τυχαιοποιημένων μελετών που να μελετούν την επιβίωση συγκρίνοντας την συστηματική λεμφαδενεκτομή ή τίποτα μετά από τη χρήση του λεμφαδένα φρουρού είναι δύσκολη λόγω της μικρής συχνότητας της νόσου και αυτής της μετάστασης στους λεμφαδένες. Όμως και η GROINSS-V1 μελέτη που χρησιμοποίησε μια παρελθούσα ομάδα κοόρτης σαν μέτρο σύγκρισης έδειξε ότι ο λεμφαδένας φρουρός πρέπει να είναι η βασική μέθοδος εκτίμησης των λεμφαδένων σε όγκους < 4 cm (T1-T2).(60) Όλα αυτά τα αποτελέσματα από διάφορους τύπους καρκίνου σε συνδυασμό με τη χαμηλή συχνότητα λεμφαδενικής μετάστασης και την αμφισβήτηση για το αν η λεμφαδενεκτομή βελτιώνει την επιβίωση σε ορισμένους τύπους καρκίνου όπως στον καρκίνο του ενδομητρίου, έχει οδηγήσει στην επέκταση του ρόλου του λεμφαδένα φρουρού. Οι Burke et al. περιέγραψαν για πρώτη φορά τη μέθοδο σε καρκίνο του ενδομητρίου.(61) Από τότε έχουν γίνει πολλές μελέτες στην τεχνική του λεμφαδένα φρουρού στον καρκίνο του ενδομητρίου.

Τεχνικές λεμφαδένα φρουρού

Υπάρχουν 3 κύριες τεχνικές που βασίζονται 1) στο χρώμα, 2) στον φθορισμό και 3) στην ακτινοβολία και τη χρήση πυρηνικής ιατρικής.

- Χρωματική μέθοδος

Βασίζεται στην οπτική αναγνώριση του χρώματος και δεν χρειάζεται ειδικό εξοπλισμό. Η χρωματική μέθοδος χρησιμοποιεί μπλε του μεθυλενίου, patent blue, μπλε του ισοσουλφανίου ή νανοσοματίδια του άνθρακα (carbon nanoparticles).

Το patent blue όπως και το μπλε του ισοσουλφανίου χορηγείται συνήθως σε δόση 3-5cc με διάλυση 1%. Είναι ακριβά και μπορούν να κάνουν αλλεργικές αντιδράσεις σε ποσοστό περίπου 0.86% για το patent blue και 1.1% για το μπλε του ισοσουλφανίου.(62, 63) Κάποιες από αυτές είναι και σοβαρές και μπορεί να χρειαστεί ο ασθενής ακόμα και εντατική θεραπεία ή να οδηγήσουν στον θάνατο. Επίσης μπορούν να κάνουν παρεμβολές στην οξύμετρηση και τη μέτρηση του κορεσμού.(63, 64) Γι' αυτό οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά τα πρώτα 60 λεπτά μετά την έγχυση. Η αναφυλαξία είναι ποιο συχνή σε ασθενείς με άσθμα ή άλλες αλλεργίες. Η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών και αναστολέων υποδοχέων της ισταμίνης έδειξε ότι μειώνει την σοβαρότητα των αναφυλακτικών αντιδράσεων.(65)

Το μπλε του μεθυλενίου είναι ποιο φθινό, σχεδόν στο 3 % της τιμής των άλλων δύο και επομένως ποιο εύκολα διαθέσιμο στη κλινική πράξη.(66) Χορηγείται σε δόση 2-4ml και διάλυση 1%. Ανασκόπηση στη βιβλιογραφία έδειξε ότι έχει λιγότερες σοβαρού βαθμού ανεπιθύμητες ενέργειες (αναφυλακτικές αντιδράσεις) σε σχέση με τα άλλα δύο και είναι ασφαλές στην κύηση.(66, 67)

Επίσης προκαλεί μικρότερη παρεμβολή στα οξύμετρα χωρίς πτώση πίεσης ή άλλες συστηματικές διαταραχές.(64) Ωστόσο προκαλεί συχνότερα νεκρώσεις δέρματος και σεροτονινεργικό σύνδρομο σε ασθενείς που παίρνουν σεροτονινεργικά ψυχιατρικά φάρμακα.(68)

Συνήθως 10-20 λεπτά μετά την έγχυση της χρωστικής το χρώμα εμφανίζεται στους λεμφαδένες γι' αυτό οποιαδήποτε καθυστέρηση στην διερεύνηση τους μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλά ποσοστά ανίχνευσης.(69)

Τα νανοσωματίδια του άνθρακα (carbon nanoparticles) χορηγούνται σε δόση 50mg/ml και διαλύονται σε 4 ml μαζί με αποστειρωμένο νερό. Στη συνέχεια τα 4 ml χορηγούνται στην 3^η και 9^η ώρα του τραχήλου ή υπορογόνια στη μήτρα. Τα νανοσωματίδια του άνθρακα στη συνέχεια βάφουν μαύρα τα λεμφαγγεία συνήθως 15 λεπτά μετά την έγχυση.(70) Έχουν το πλεονέκτημα ότι προκαλούν λιγότερες συστηματικές αντιδράσεις σε σχέση με τις μπλε χρωστικές.(70)

- Μέθοδος φθορισμού

Η τεχνική αυτή χρησιμοποιεί πράσινο της ινδοκυανίνης (ICG) (Indocyanine green) σε διάλυση 0.5 mg/ml– 1.25 mg/ml πάντα σε αποστειρωμένο νερό και όχι σε φυσιολογικό ορό γιατί δεν διαλύεται στον ορό. Στη συνέχεια χορηγείται σε ποσότητα 2-4 ml.(71, 72) Επίσης έχει μικρή ημίσεια ζωή και απεκκρίνεται γρήγορα από το σώμα μέσω της χολής και προκαλεί σπάνια συστηματικές αντιδράσεις με πολύ μικρό κίνδυνο για αναφυλαξία (1/42.000).(71) Εκπέμπει φθορισμό σε μήκη κύματος >800 nm με την εμφάνιση χαρακτηριστικού πράσινου χρώματος. Ωστόσο για την τεχνική αυτή χρειάζονται ειδικούς ανιχνευτές υπέρυθρης ακτινοβολίας που είναι όμως ακριβοί. Θεωρείται όμως καλύτερο στην απεικόνιση σε σχέση με τις χρωστικές ιδιαίτερα στους παχύσαρκους ασθενείς.(73, 74) Επομένως παρόλο που είναι γενικά ασφαλή, το κόστος από την χρήση τους είναι ο μόνος περιορισμός.(71, 75)

- Μέθοδος ακτινοβολίας – πυρηνικής ιατρικής

Χρησιμοποιεί κυρίως τεχνητό 99 (Tc99m) σε δόση συνήθως 1ml που αντιστοιχεί σε 1 mci Tc99m. Για την ανίχνευσή του μπορεί κάποιος να χρησιμοποιήσει λεμφαγγειογραφία ή αξονική τομογραφία εκπομπής φωτονίων (SPECT/CT) προεγχειρητικά και γάμμα κάμερα-ανιχνευτή διεγχειρητικά.(76) Η προεγχειρητική απεικόνιση μπορεί να δείξει τον ακριβή αριθμό και την εντόπιση των λεμφαδένων φρουρών, όμως προϋποθέτει μία πρόσθετη ένεση που αυξάνει το κόστος και είναι άβολο για την ασθενή.(76)

Ο γάμμα ανιχνευτής ανιχνεύει περιοχές με μεγάλο σήμα εκπομπής ακτινοβολίας ακτινών γάμμα. Επίσης μας βοηθά να εντοπίσουμε και να διαπιστώσουμε εάν ο λεμφαδένας που βιοψίσαμε είναι αυτός με το μεγαλύτερο σήμα. Λόγω της μικρής ημίσειας ζωής και της χαμηλής ενέργειας η έκθεση του ασθενή στην ακτινοβολία είναι μικρή.(77) Το μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι έχει ανάγκη την παρουσία πυρηνικής ιατρικής και απαιτεί τον συγχρονισμό ατόμων από διάφορες ιατρικές ειδικότητες.

Ως προς την επιτυχία ανίχνευσης του λεμφαδένα φρουρού υπάρχουν μελέτες που δείχνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Κάποιες δείχνουν καλύτερα ποσοστά ανίχνευσης με το Tc99m(78) και κάποιες ότι το μπλε του μεθυλενίου ανιχνεύει λεμφαδένες που δεν ανιχνεύονται μόνο με το τεχνητό.(79) Άλλοι πιστεύουν ότι θα πρέπει να γίνεται συνδυασμός των δύο τεχνικών γιατί ο συνδυασμός αυξάνει ακόμα περισσότερο τα ποσοστά ανίχνευσης. Όπως έδειξε και μία μετανάλυση τα ποσοστά ανίχνευσης ενός τουλάχιστον λεμφαδένα φρουρού αυξήθηκαν από το 80% στην μπλε χρωστική στο 88% στον συνδυασμό χρωστικής και ραδιοκολοειδούς, χωρίς όμως να αυξάνονται τα ποσοστά αμφοτερόπλευρης ανίχνευσης που ήταν 50% και 51% αντίστοιχα.(80) Αντίθετα άλλη μετανάλυση έδειξε τα ίδια ποσοστά ανίχνευσης τόσο με την συνδυασμένη όσο και μόνο με την χρωστική.(81) Τέλος άλλοι σύγκριναν τον συνδυασμό χρωστικής και

τεχνητίου με την τεχνική του φθορισμού με ICG και βρήκαν ότι έχουν παρόμοια ποσοστά ανίχνευσης με πιθανό μεγαλύτερο ποσοστό αμφοτερόπλευρης ανίχνευσης λεμφαδένα φρουρού με το ICG.(82, 83)

Θέσεις έγχυσης

Έχουν αναφερθεί πολλές θέσεις έγχυσης όπως ο τράχηλος της μήτρας (υποβλενογόνια και στο στρώμα), υπορογόνια, βαθύτερα στο μυομήτριο ή υστεροσκοπικά απευθείας στον όγκο.

Η τραχηλική έγχυση είναι ποιο εύκολη ενώ προτείνεται να γίνεται στον υποβλενογόνο ή επιφανειακά στο τραχηλικό στρώμα για να αυξήσει την πρόσληψη από τα λεμφαγγεία και να μειώσει την πρόσληψη από βαθύτερους πυελικούς ιστούς.(84)

Μελέτες που εξέτασαν την υπορογόνια και τραχηλική έγχυση δεν έδειξαν διαφορά στην ανίχνευση στους παραορτικούς λεμφαδένες ενώ επίσης η τραχηλική έχει σημαντικά πλεονεκτήματα όπως εύκολη τεχνική.(85, 86)

Άλλοι αναφέρουν ότι η τραχηλική έγχυση μπορεί να μην αντιπροσωπεύει την λεμφική αποχέτευση του οργάνου και ειδικά αυτή στον παραορτικό χώρο και ότι ίσως να χρειάζεται συνδυασμός υπορογόνιας με τραχηλική έγχυση.(87)

Άλλοι υποστηρίζουν ότι η υστεροσκοπική έγχυση ίσως να είναι ποιο αξιόπιστη για να αναγνωρίσει τον πραγματικό λεμφαδένα φρουρό. Είναι όμως τεχνικά δύσκολη ή μπορεί να γίνει διάχυση καρκινικών κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα.(88, 89)

Παθολογοανατομική εξέταση των λεμφαδένων και ultrastaging

Πολλές φορές εφαρμόζεται το "ultrastaging" που είναι μία διαδικασία που χρησιμοποιεί μικρότερες τομές στην ιστολογική εκτίμηση του λεμφαδένα μικρότερες των 2 mm, της τάξης συνήθως των 50 μm με σκοπό την πιο λεπτομερή εξέταση του λεμφαδένα φρουρού και την ανίχνευση ακόμα και μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων. Επίσης πολύ συχνά χρησιμοποιεί ανοσοιστοχημεία (IHC).(90) Φαίνεται ότι η ανοσοιστοχημεία βοηθά στην ανίχνευση περισσότερων διηθημένων λεμφαδένων σε σχέση με την αιματοξυλίνη και ηωσίνη H&E.(91) Κατόπιν οι λεμφαδένες φρουροί ταξινομούνται σαν μακρομεταστατικοί αν τα καρκινικά κύτταρα καταλαμβάνουν όγκο >2.0 mm, μικρομεταστατικοί αν > 0.2 mm αλλά < 2.0 mm και με μεμονωμένα κύτταρα αν <200 κύτταρα ή < 0.2 mm.(92) Οι λεμφαδένες με μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα δεν ταξινομούνται στους διηθημένους λεμφαδένες.(92) Τελικά φαίνεται ότι το "ultrastaging" με την βοήθεια και της ανοσοιστοχημείας αυξάνει στο διπλάσιο το ποσοστό ανίχνευσης μεταστάσεων στους λεμφαδένες σε σχέση με την απλή χρώση αιματοξυλίνης και ιωσίνης (H&E).(93, 94) Φαινόμενο που οφείλεται στην ανίχνευση μικρομεταστάσεων και μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων που δεν θα μπορούσαν να αναγνωριστούν μόνο με την H&E.(93, 94)

Ιστορία του λεμφαδένα φρουρού στον καρκίνο του ενδομητρίου

Μετά την εφαρμογή του λεμφαδένα φρουρού στο μελάνωμα, τον καρκίνο του μαστού και του αιδοίου ξεκίνησε να γίνεται και η εφαρμογή του στον καρκίνο του ενδομητρίου. Η χαμηλή πιθανότητα για μετάσταση στους παραορτικούς λεμφαδένες (3%) στον καρκίνο του ενδομητρίου (95) οδήγησε στον να εφαρμοστεί πρώτα σαν θέση έγχυσης ο τράχηλος της μήτρας αφού πρόκειται για

μια πολύ εύκολη τεχνική.(95) Ταυτόχρονα όμως αυτή η θέση έγχυσης έδειξε και πολύ καλά αποτελέσματα ανίχνευσης λεμφαδένα φρουρού.(96) Ταυτόχρονα υπό τον φόβο της αποτυχίας ανίχνευσης παραορτικών λεμφαδένων φρουρών από την έγχυση στον τράχηλο, δοκιμάστηκαν και άλλες θέσεις όπως έγχυση υπορογονίως ή και δίπλα από τον όγκο μέσω της υστεροσκόπησης. Κάποιες μελέτες δεν έδειξαν όμως διαφορές μεταξύ τους στο ποσοστό ανίχνευσης των παραορτικών.(85, 86) ενώ κάποιες άλλες έδειξαν μεγαλύτερα ποσοστά ανίχνευσης παραορτικών για την υπορογόνια και γύρω από τον όγκο έγχυσης.(84, 97) Επιπλέον άλλη μετανάλυση 26 μελετών έδειξε ότι το γενικότερο ποσοστό ανίχνευσης πυελικών και παραορτικών πέφτει αν δεν χρησιμοποιηθεί η τραχηλική έγχυση.(96) Αυτή η μετανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η τραχηλική έγχυση δεν είναι κατώτερη των υπόλοιπων και ότι η υπορογόνιος έγχυση θα πρέπει να αποφεύγεται σαν μόνη μέθοδος γιατί μπορεί να μειώσει την ευαισθησία της τεχνικής του λεμφαδένα φρουρού και επομένως θα πρέπει όταν χρησιμοποιείται να συνδυάζεται με κάποια άλλη μέθοδο.(96) Ως προς την τεχνική απεικόνισης χρησιμοποιήθηκαν αρχικά οι χρωστικές του μπλε όμως στη συνέχεια δοκιμάστηκαν ραδιολογικές μέθοδοι όπως το τεχνήτιο (Tc99m) ως πιθανή καλύτερη απεικόνιση. Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν συνδυασμοί τους ενώ νεότερη μέθοδος είναι αυτή του φθορισμού με πράσινο της ινδοκυανίνης ICG. Λόγο της προόδου της τεχνολογίας με την βελτίωση του εξοπλισμού απεικόνισης του φθορισμού η μέθοδος αυτή θεωρείται αρκετά συνεπής στην ανίχνευση του λεμφαδένα φρουρού.(71, 74) Παράλληλα με την εφαρμογή και την διερεύνηση της κατάλληλης τεχνικής του λεμφαδένα φρουρού έγινε και σύγκριση του με την συστηματική λεμφαδενεκτομή. Μία μελέτη που συνέκρινε την λεμφαδενεκτομή με τον συνδυασμό λεμφαδενεκτομής και λεμφαδένα φρουρού έδειξε ότι στη δεύτερη ομάδα ανιχνεύτηκαν περισσότεροι λεμφαδένες με μετάσταση (30.2% vs 14.5 %) και ότι ο λεμφαδένας φρουρός ήταν η μόνη θέση μετάστασης στο 50 % των περιπτώσεων.(94) Άλλη μελέτη έδειξε παρόμοια αποτελέσματα με τριπλάσια ποσοστά ανίχνευσης μετάστασης στους λεμφαδένες

με τον συνδυασμό λεμφαδενεκτομής και λεμφαδένα φρουρού σε σχέση με την λεμφαδενεκτομή.(98) Ενώ μία άλλη μελέτη έδειξε διπλάσια ποσοστά ανίχνευσης μετάστασης στους πυελικούς λεμφαδένες με τον συνδυασμό.(99) Τέλος μία αναδρομική μελέτη έδειξε ότι με την ολοένα και μεγαλύτερη εφαρμογή του λεμφαδένα φρουρού και την μείωση των λεμφαδενεκτομών αυτό δεν είχε σαν αποτέλεσμα την μείωση του ετήσιου αριθμού περιστατικών με μετάσταση στους λεμφαδένες και επομένως το συμπέρασμα ήταν ότι ο λεμφαδένας φρουρός θα μπορούσε να αντικαταστήσει την ανάγκη για λεμφαδενεκτομή.(100) Από την στιγμή που φαίνεται ότι ο λεμφαδένας φρουρός δεν είναι κατώτερος από την λεμφαδενεκτομή στην ανίχνευση μεταστάσεων στους λεμφαδένες το επόμενο στάδιο ήταν να αποδειχτεί ότι επίσης δεν είναι κατώτερος στο κομμάτι της επιβίωσης ή των υποτροπών. Μία μελέτη έδειξε ότι ο συνδυασμός λεμφαδένα φρουρού και λεμφαδενεκτομής είχε τα ίδια ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης νόσου σε σχέση με την λεμφαδενεκτομή τόσο για τους ασθενείς που ανιχνεύτηκε ένας τουλάχιστον λεμφαδένας φρουρός όσο και για αυτούς που απέτυχε να ανιχνευτεί λεμφαδένας με την τεχνική του λεμφαδένα φρουρού.(98) Παρόμοια άλλη μελέτη που σύγκρινε την λεμφαδενεκτομή με το πρωτόκολλο του λεμφαδένα φρουρού όπως εφαρμόζεται στο Memorial Sloan Kettering Cancer Center έδειξε ότι παρόλο που υπήρχαν διαφορές στις δύο αυτές ομάδες ως προς τα χαρακτηριστικά των ατόμων και την χρήση συμπληρωματικής θεραπείας ωστόσο είχαν το ίδιο ποσοστό επιβίωσης στα 3 χρόνια ελευθέρως νόσου.(99)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι ο τέταρτος πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες και ο πιο συχνός του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος.(1) Η διήθηση ή όχι των λεμφαδένων αποτελεί τον κυριότερο προγνωστικό παράγοντα και κατευθύνει την ανάγκη για συμπληρωματική θεραπεία.(25) Από το 1988 η εκτίμηση για λεμφαδενικές μεταστάσεις αποτελεί βασικό συστατικό της σταδιοποίησης. Όμως η έκταση της και το αν θα συμπεριλαμβάνει και τους παραορτικούς μαζί με τους πυελικούς τελεί υπό αμφισβήτηση. Δύο τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι η συστηματική λεμφαδενεκτομή δεν προσφέρει κάποιο όφελος στην επιβίωση.(33, 35) Επιπλέον η αυξημένη νοσηρότητα που έχει μία τέτοια επέμβαση οδηγεί πολλές φορές να αποφεύγεται σε αρκετές περιπτώσεις.(101) Η τεχνική του λεμφαδένα φρουρού έχει σκοπό να ανιχνεύει μετάσταση στους λεμφαδένες με λιγότερο επεμβατική μέθοδο και επομένως να μειώσει την νοσηρότητα.(102) Ο λεμφαδένας φρουρός θεωρείται ο πρώτος λεμφαδένας που δέχεται λέμφο από τον όγκο και επομένως πιθανά μεταστατικά κύτταρα και έχει επιβεβαιώσει τη χρησιμότητα του στο μελάνωμα και τον καρκίνο του μαστού.(103, 104) Παρόλαυτα ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι πιο σύνθετη οντότητα αφού λέμφος από την μήτρα πάει στους λεμφαδένες αμφοτερόπλευρα. Επίσης κάποιοι εξέφρασαν ανησυχίες ως προς την δυνατότητα για ανίχνευση λεμφαδένων στον παραορτικό χώρο.(96, 105) Σκοπός αυτής της ανασκόπησης της βιβλιογραφίας είναι να συγκρίνει την τεχνική του λεμφαδένα φρουρού με την συστηματική λεμφαδενεκτομή και κυρίως την πυελική και να δείξει την ακρίβεια της μεθόδου, τα ποσοστά ανίχνευσης λεμφαδένα φρουρού και την ευαισθησία της μεθόδου.

Μέθοδοι

Έγινε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων pubmed από την δημιουργία της ως και 5/6/2020. Η αναζήτηση έγινε με τον εξής όρο αναζήτησης sentinel AND (endometri* OR uterus OR uterine OR corpus uteri) AND (cancer OR neoplasm* OR carcinoma* OR malignanc* OR tumo*) AND ENGLISH[Language]. Επιπλέον έγινε αναζήτηση στις αναφορές των μελετών. Η αναζήτηση βασίστηκε στη τεχνική PICO. (P) (population) ο πληθυσμός υπό μελέτη δηλαδή οι ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου, (I) (Intervention) η υπό μελέτη παρέμβαση δηλαδή η τεχνική του λεμφαδένα φρουρού, (C) (Comparison) το μέτρο σύγκρισης που είναι η συστηματική λεμφαδενεκτομή (πυελική με η χωρίς παραορτική) και τέλος (O) (Outcome) που ήταν το ποσοστό ανίχνευσης και η ακρίβεια της τεχνικής του λεμφαδένα φρουρού (ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία). Το ποσοστό ανίχνευσης ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών που αναγνωρίστηκε και εξαιρέθηκε τουλάχιστον ένας λεμφαδένας φρουρός. Η ευαισθησία της τεχνικής ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών με μετάσταση σε κάποιο λεμφαδένα που είχαν μετάσταση στον λεμφαδένα φρουρό (ευαισθησία = Αληθινά θετικός λεμφαδένας φρουρός / όλοι οι θετικοί λεμφαδένες). Η αρνητική προγνωστική αξία (NPV) ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών με αρνητικό λεμφαδένα φρουρό που δεν είχαν μετάσταση (αρνητική προγνωστική αξία = Αληθινά αρνητικός λεμφαδένας φρουρός / Αληθινά αρνητικός + Ψευδώς αρνητικός). Αληθινά θετικός είναι όταν ο λεμφαδένας φρουρός έχει μετάσταση. Αληθινά αρνητικός είναι όταν τόσο ο λεμφαδένας φρουρός όσο και οι λεμφαδένες από την λεμφαδενεκτομή είναι χωρίς μετάσταση. Ψευδώς αρνητικός είναι όταν ο λεμφαδένας φρουρός είναι χωρίς μετάσταση όμως ανευρίσκονται διηθημένοι άλλοι λεμφαδένες.

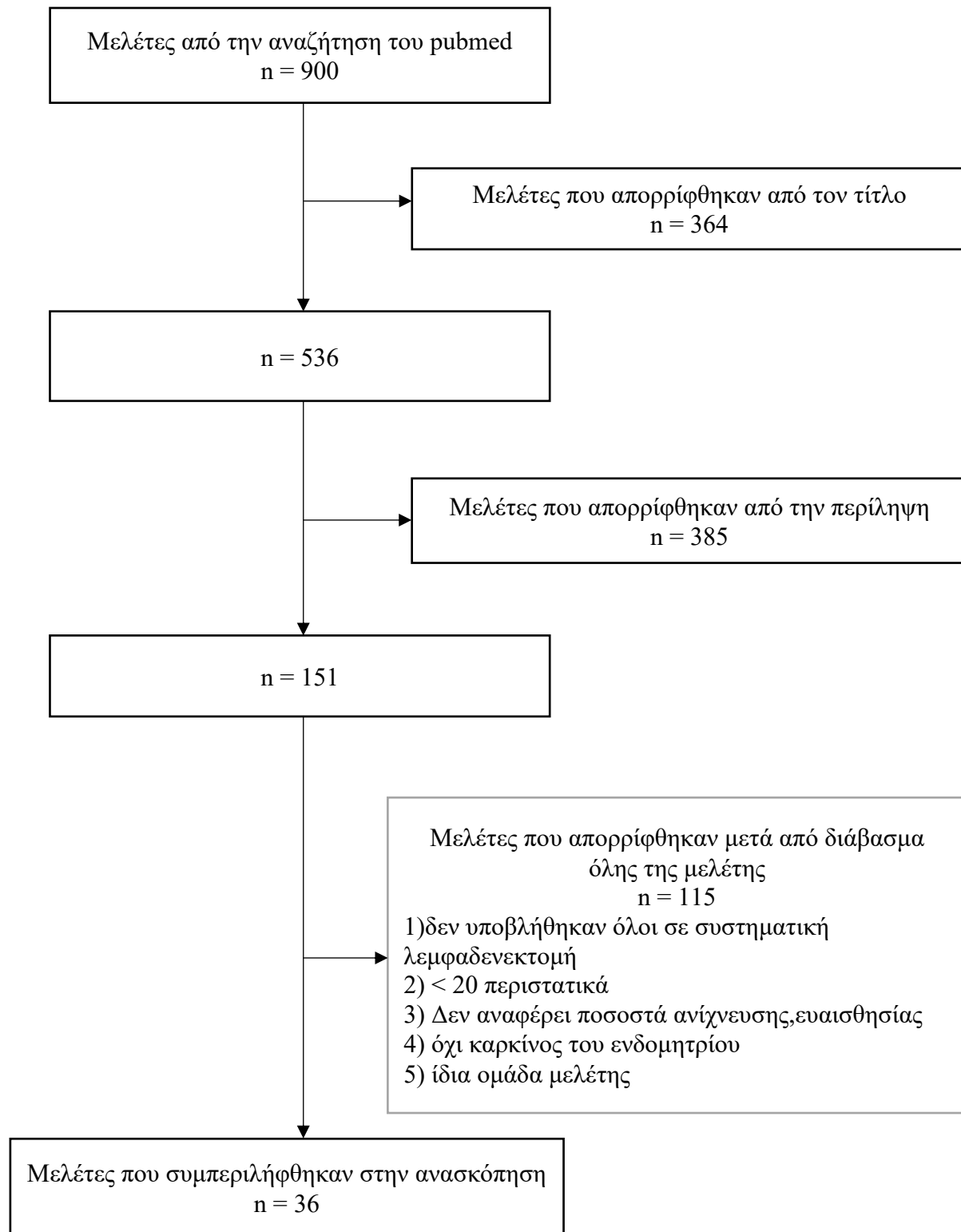
Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση έπρεπε να πληρούν τα παρακάτω κριτήρια 1) να αναφέρονται στον καρκίνο του ενδομητρίου 2) να είναι στην αγγλική γλώσσα 3) να έχουν τουλάχιστον 20 περιστατικά 4) να εκτελείται

σε όλους τους ασθενείς συστηματική λεμφαδενεκτομή για άμεση σύγκριση με τον λεμφαδένα φρουρό 5) να υπάρχει αναφορά για το ποσοστό ανίχνευσης, ευαισθησίας και την αρνητική προγνωστική αξία του λεμφαδένα φρουρού. Σε περίπτωση που μία ερευνητική ομάδα είχε πολλές μελέτες που περιείχε την ίδια ομάδα ασθενών επιλεγόταν η μελέτη με τους περισσότερους ασθενείς αποκλείοντας τις υπόλοιπες. Για την ανακοίνωση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε απλή περιγραφική στατιστική. Η ανακοίνωση των αποτελεσμάτων κατηγοριοποιείται ανάλογα με την μέθοδο ανίχνευσης του λεμφαδένα φρουρού (χρωστική, φθορισμός, Tc99m).

Αποτελέσματα

Η συστηματική ανασκόπηση στο pubmed βρήκε 900 συνολικά μελέτες. 364 απορρίφθηκαν με βάση τον τίτλο, 385 αποκλείστηκαν μετά από διάβασμα της περίληψης τους. Από τις 151 μελέτες που έμειναν και διαβάστηκαν πλήρως απορρίφθηκαν 115 για διάφορους λόγους. Μερικοί από αυτούς ήταν ότι 1) δεν υποβλήθηκαν όλοι οι ασθενείς σε συστηματική λεμφαδενεκτομή (πυελική με ή χωρίς παραορτική), 2) δεν έκαναν αναφορά είτε στο ποσοστό ανίχνευσης είτε στην ευαισθησία του λεμφαδένα φρουρού 3) είχαν κάτω από 20 περιστατικά 4) περιείχαν και άλλους ασθενείς με άλλη διάγνωση εκτός του καρκίνου του ενδομητρίου 5) κάποιες από αυτές αναφέρονταν στη ίδια ομάδα πληθυσμού με αποτέλεσμα να επιλέγεται αυτή με τον μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Ένα consort διάγραμμα με τα αποτελέσματα της αναζήτησης φαίνεται παρακάτω στην εικόνα 1. Τελικά έμειναν 36 μελέτες. 19 που χρησιμοποίησαν αποκλειστικά μία τεχνική (8 την χρωστική, 7 τον φθορισμό και 4 το τεχνητό Tc99m), 11 που χρησιμοποίησαν διπλό συνδυασμό (7 Tc99m+μπλε χρωστική, 2 Tc99m+ICG, 1 ICG με η χωρίς μπλε του ισοσουλφανίου και 1 με μπλε χρωστική με η χωρίς Tc99m) μία που χρησιμοποίησε τριπλό (Tc99m+ICG+μπλε χρωστική) και μία

που χρησιμοποίησε τυχαίους συνδυασμούς. Τέλος άλλες 4 μελέτες χρησιμοποίησαν εναλλάξ την μία ή την άλλη τεχνική.



Εικόνα 1 : consort διάγραμμα αναζήτησης pubmed

Μελέτες με χρήση μίας τεχνικής

Τεχνική της χρωστικής

Υπάρχουν 7 μελέτες που εφάρμοσαν την μπλε χρωστική (87, 106-111) και 1 που χρησιμοποίησε νανοσωματίδια του άνθρακα.(70) Ως προς τη μπλε χρωστική 3 χρησιμοποίησαν το patent blue (87, 106, 107), 3 το μπλε του μεθυλενίου (108-110) και 1 χρησιμοποίησε εναλλάξ την μία ή την άλλη (πίνακας 2).(111)

Ως προς το patent blue τα ποσοστά ανίχνευσης του λεμφαδένα φρουρού στις τρεις μελέτες ήταν 62.1%, 77.5% και 84% ενώ η αντίστοιχη ευαισθησία 85.7%, 83.3% και 100%. Τέλος η αρνητική προγνωστική αξία ήταν 98.3%, 96.1%, 100% (πίνακας 2).(87, 106, 107) Οι μελέτες έγιναν με έγχυση στον τράχηλο, εκτός εκείνης με την μικρότερη ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία που έγινε με έγχυση στον ορογόνο.(87) Όμως η μελέτη με τα χαμηλότερα ποσοστά ανίχνευσης έγινε με έγχυση στον τράχηλο.(106)

Το μπλε του μεθυλενίου χρησιμοποιήθηκε σε άλλες 3 μελέτες και τα ποσοστά ανίχνευσης ήταν 73.1%, 81.1% και 91.9%, με ευαισθησία 94.1%, 97.5% και 100%. Τέλος η αρνητική προγνωστική αξία ήταν 98.9%, 99.3%, 100% (πίνακας 2).(108-110) Και εδώ χρησιμοποιήθηκε η τραχηλική έγχυση με εξαίρεση την μελέτη με τα χαμηλότερα ποσοστά σε όλες τις κατηγορίες που έγινε υπορογόνια έγχυση.(110)

Η μελέτη που χρησιμοποίησε εναλλάξ μπλε του μεθυλενίου ή patent blue είχε ποσοστά ανίχνευσης, ευαισθησίας και αρνητικής προγνωστικής αξίας 85.2%, 83.3% και 97.5% αντίστοιχα. Αναφέρει επίσης ποσοστό 57.4% ανίχνευσης αμφοτερόπλευρα στην πύελο (πίνακας 2).(111)

Τέλος η τεχνική με τα νανοσωματίδια του άνθρακα χρησιμοποίησε σε 65 ασθενείς σαν θέση έγχυσης τον τράχηλο και σε 50 το σώμα της μήτρας και βρήκε καλύτερα ποσοστά ανίχνευσης, ευαισθησίας και αρνητικής

προγνωστικής αξίας για την τραχηλική έγχυση. 100%, 100%, 100% εναντίον 92%, 80%, 93.6% (πίνακας 2).(70) Ενώ και η αμφοτερόπλευρη ανίχνευση ήταν καλύτερη για την τραχηλική έγχυση 97% σε σχέση με αυτήν στο σώμα της μήτρας 68%.(70)

Φαίνεται λοιπόν ότι το μπλε του μεθυλενίου εμφανίζει καλύτερα ποσοστά ευαισθησίας και αρνητικής προγνωστικής αξίας σε σχέση με το patent blue εύρημα που μπορεί να σχετίζεται και με το ότι οι μελέτες στο μπλε του μεθυλενίου είναι πιο πρόσφατες και επομένως υπάρχει περισσότερη εξοικείωση με την τεχνική. Άλλος σημαντικός λόγος για την προαναφερθείσα διαφορά είναι και το γεγονός ότι σε όλες τις μελέτες με το μπλε του μεθυλενίου εφαρμόστηκε το "ultrastaging" ενώ δεν χρησιμοποιήθηκε σε καμία μελέτη στο patent blue.

Πίνακας 2

Συγγραφέας	ανίχνευση	ευαισθησία	Αρνητ.Προγν.	Θέση	ultrastaging
	<i>Patent blue</i>				
Vidal	62.1%	85.7%	98.3%	τράχηλο	όχι
Lopes	77.5%	83.3%	96.1%	ορογόνο	όχι
Holub	84%	100%	100%	τράχηλο	όχι
	<i>Μπλε του μεθυλενίου</i>				
Taskin	91.9%	100%	100%	τράχηλο	ναι
Bese	81.1%	97.5%	99.3%	τράχηλο	ναι
Farghali	73.1%	94.1%	98.9%	ορογόνο	ναι
	<i>Patent blue ή μπλε του μεθυλενίου</i>				
Biliatis	85.2%	83.3%	97.5%	τράχ+ορογ	όχι
	<i>Νανοσωματίδια του άνθρακα</i>				
Zuo	100%	100%	100%	τράχηλο	ναι
Zuo	92%	80%	93.6%	μήτρα	ναι

Τεχνική της χρωστικής

Τεχνική του φθορισμού με πράσινο της ινδοκυανίνης (ICG)

Η τεχνική του φθορισμού χρησιμοποιήθηκε από 7 μελέτες (72, 108, 112-116) που έδειξαν ποσοστά ανίχνευσης που κυμαίνονταν από 84% ως 98%. Τα ποσοστά ευαισθησίας είχαν εύρος 50% - 100% και η αρνητική προγνωστική αξία 96.6% - 100% (πίνακας 3). Όλες οι μελέτες χρησιμοποίησαν τραχηλική έγχυση εκτός από 2 που χρησιμοποίησαν και τραχηλική και στο σώμα της μήτρας.(114, 116) Αυτές οι δύο είχαν ποσοστά ανίχνευσης - ευαισθησίας και αρνητικής προγνωστικής αξίας 91.3%-94.4%-97.83% για την μία μελέτη (116) και 98%-100%-100% για την άλλη (πίνακας 3).(114) Όλες οι μελέτες εκτός από μία δείχνουν ότι η τεχνική του φθορισμού είναι μία αξιόπιστη τεχνική.(112)

Πίνακας 3

	ICG				
Συγγραφέας	ανίχνευση	ευαισθησία	Αρνητ.Προγν.	Θέση	ultrastaging
Taskin	91.9%	100%	100%	τράχηλο	ναι
Ye L	93.1%	50%	96.6%	τράχηλο	ναι
Wang	95.9%	88.2%	97.3%	τράχηλο	όχι
Eoh	98%	100%	100%	τράχ+μήτρα	?
Body	93%	95%	99%	τράχηλο	ναι
Ruiz	91.3%	94.4%	97.8%	τράχ+μήτρα	ναι
Rossi	84%	97.2%	99.6%	τράχηλο	ναι

Πράσινο του ινδοκυανίου - ICG

Τεχνήτιο – Tc99m

4 μελέτες εξέτασαν την τεχνική με το Tc99m (πίνακας 4).(117-120) Μία από αυτές χρησιμοποίησε σαν θέση έγχυσης τον τράχηλο με ποσοστά ανίχνευσης-

ευαισθησίας και αρνητικής προγνωστικής αξίας 96.5%-91%-99%.(118) Άλλη χρησιμοποίησε το μυομήτριο με αντίστοιχα ποσοστά 74.3%-92.3%-97.7%.(119) Άλλη χρησιμοποίησε εναλλάξ είτε τον τράχηλο είτε το ενδομήτριο και είχε ποσοστά 80%-66.6%-96.9% (117) και άλλη χρησιμοποίησε διάφορες θέσεις έγχυσης με ποσοστά 82.1%-100%-100%.(120) Βλέπουμε και στην τεχνική με το Tc99m ότι άλλες θέσεις έγχυσης εκτός του τραχήλου δίνουν σχετικά φτωχά αποτελέσματα.

Πίνακας 4

	<i>Tc99m</i>				
Συγγραφέας	ανίχνευση	ευαισθησία	Αρνητ.Προγν.	Θέση	ultrastaging
Gezer	80%	66.6%	96.6%	τράχηλ+ενδομητ	ναι
Togami	96.5%	91%	99%	τράχηλο	όχι
Torne	74.3%	92.3%	97.7%	μυομήτριο	ναι
Niikura	82.1%	100%	100%	πολλαπλές	όχι

Τεχνική με Tc99m

Μελέτες με χρήση συνδυασμού τεχνικών

Tc99m+patent blue

4 μελέτες χρησιμοποίησαν την τεχνική αυτή με 156, 31, 103 και 60 ασθενείς αντίστοιχα (πίνακας 5).(98, 121-123) Τα ποσοστά ανίχνευσης κυμάνθηκαν από 82-90.3%, η ευαισθησία από 83.3-100%, και η αρνητική προγνωστική αξία 96-100% (πίνακας 5). Η μελέτη με την χαμηλότερη ανίχνευση 82% (60 ασθενείς)

είχε ευαισθησία 88.9% και είχε σαν θέση έγχυσης το ενδομήτριο,(123) ενώ η μελέτη με την μικρότερη ευαισθησία 83.3% (31 ασθενείς) είχε ποσοστό ανίχνευσης 90.3% και θέση έγχυσης τον τράχηλο.(121) Οι μελέτες με την χαμηλότερη ανίχνευση και ευαισθησία ήταν και οι μελέτες που είχαν τους λιγότερους ασθενείς.

Tc99m+Μπλε του μεθυλενίου

2 μελέτες χρησιμοποίησαν την τεχνική αυτή η μία με 50 και η άλλη με 24 ασθενείς (πίνακας 5).(124, 125) Έδειξαν ποσοστά ανίχνευσης 92% και 100% ενώ ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία ήταν 100% και για τις δύο μεταβλητές και για τις δύο μελέτες (πίνακας 5). Θέση έγχυσης ήταν ο τράχηλος. Πάλι και εδώ φαίνεται ότι ο συνδυασμός Tc99m με μπλε του μεθυλενίου έχει καλύτερα ποσοστά ανίχνευσης και ευαισθησίας σε σχέση με τον συνδυασμό Tc99m και patent blue. Εύρημα που αναφέρθηκε ξανά όταν μελετήθηκε η κάθε μπλε χρωστική ξεχωριστά και αποδόθηκε η διαφορά στο ότι οι μελέτες με το μπλε του μεθυλενίου ήταν πιο πρόσφατες, οπότε υπήρχε καλύτερη εξοικείωση με την τεχνική και στο ότι δεν έγινε "ultrastaging" στις μελέτες με το patent blue. Όμως εδώ σε όλες τις μελέτες με τον συνδυασμό Tc99m με patent blue έγινε "ultrastaging" και ήταν συγχρόνως με αυτές του συνδυασμού Tc99m με το μπλε του μεθυλενίου. Επομένως ίσως τελικά το μπλε του μεθυλενίου να είναι καλύτερο από το patent blue.

Tc99m+ Μπλε χρωστική

Εδώ η μελέτη δεν αποσαφηνίζει το είδος της μπλε χρωστικής. Αποτελεί μία μικρή μελέτη με 28 ασθενείς (πίνακας 5).(88) Τα ποσοστά ανίχνευσης, ευαισθησίας και αρνητικής προγνωστικής αξίας ήταν όλα 100%. Σαν θέση έγχυσης ήταν το ενδομήτριο.

Πίνακας 5

<i>Συγγραφέας</i>	<i>ανίχνευση</i>	<i>ευαισθησία</i>	<i>Αρνητ.Προγν.</i>	<i>Θέση</i>	<i>ultrastaging</i>
<i>Tc99m + patent blue</i>					
Raimond	87.2%	100%	100%	τράχηλο	ναι
Mucke	90.3%	83.3%	96%	τράχηλο	ναι
Ballester	86.4%	93.3%	98.5%	τράχηλο	ναι
Delaloye	82%	88.9%	97.6%	ενδομητρ	ναι
<i>Tc99m + Μπλε του μεθυλενίου</i>					
Lopez-De	92%	100%	100%	τράχηλο	?
Kadkhodayan	100%	100%	100%	τράχηλο	?
<i>Tc99m + Μπλε χρωστική</i>					
Maccauro	100%	100%	100%	ενδομητρ	όχι

Τεχνική συνδυασμού Tc99m με κάποια μπλε χρωστική

Tc99m + ICG

Ο συνδυασμός αυτός χρησιμοποιήθηκε σε 2 μελέτες.(126, 127) Η μία μελέτη σε 206 ασθενείς χρησιμοποίησε σαν θέση έγχυσης τον τράχηλο έδειξε επιτυχία ανίχνευσης 81% ευαισθησία 80% και αρνητική προγνωστική αξία 86.8%. Δεν χρησιμοποίησε όμως ultrastaging.(126) Η άλλη μελέτη σε 92 ασθενείς χρησιμοποίησε σαν θέση έγχυσης τον ορογόνο και είχε ποσοστό ανίχνευσης 98.9%, ευαισθησία 95% και αρνητική προγνωστική αξία 98.6%και έγινε "ultrastaging".(127)

ICG με ή χωρίς μπλε του ισοσουλφανίου

Η μελέτη αυτή έδειξε πολύ καλά αποτελέσματα σε 414 ασθενείς με ποσοστό ανίχνευσης 99.3% και αμφοτερόπλευρης ανίχνευσης 85.7% ενώ επίσης τα ποσοστά ευαισθησίας και αρνητικής προγνωστικής αξίας ήταν 93.6% και 98.4%. Θέση έγχυσης ήταν ο τράχηλος.(128)

Μπλε χρωστική με η χωρίς Tc99m

Η μελέτη αυτή μία από τις πρώτες στον λεμφαδένα φρουρό χρησιμοποίησε διάφορες μπλε χρωστικές με καλά αποτελέσματα ανίχνευσης, ευαισθησίας και αρνητικής προγνωστικής αξίας 88.9%, 100% και 100%.(129)

Τριπλός συνδυασμός Tc99m + ICG + μπλε χρωστική

Εδώ χρησιμοποιήθηκε είτε μπλε του μεθυλενίου είτε patent blue που ήταν στη ευχέρεια και την δικαιοδοσία του χειρουργού. Τα ποσοστά ανίχνευσης, ευαισθησίας και αρνητικής προγνωστικής αξίας ήταν 92%, 90% και 99% αντίστοιχα με αμφοτερόπλευρη εντόπιση στο 76%. Σαν θέση έγχυσης ήταν ο τράχηλος.(130)

Τυχαίοι συνδυασμοί τεχνικών

Μία μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκαν τυχαίοι συνδυασμοί τεχνικών ανίχνευσης για τον λεμφαδένα φρουρό σε 101 ασθενείς έδειξε καλά αποτελέσματα ανίχνευσης, ευαισθησίας και αρνητικής προγνωστικής αξίας με ποσοστά αντίστοιχα 89%, 95% και 98.6% αντίστοιχα και αμφοτερόπλευρη εντόπιση στο 58%. Σαν θέση έγχυσης ήταν τράχηλος ενώ επίσης χρησιμοποιήθηκε το "ultrastaging".(131)

Μελέτες που χρησιμοποίησαν εναλλάξ μία τεχνική ή την άλλη όχι όμως συνδυασμό τους

ICG ή μπλε χρωστική

Υπάρχουν 3 αντίστοιχες μελέτες που καθεμία χρησιμοποίησε και διαφορετική μπλε χρωστική είτε μπλε του μεθυλενίου, είτε patent blue είτε μπλε του ισοσουλφανίου.(132-134) Τα ποσοστά ανίχνευσης κυμαίνονται από 83 - 89% και η ευαισθησία 77.7% -95% και αρνητική προγνωστική αξία 93.3% -98.2%.(132-134)

ICG ή Tc99m

Η μελέτη που εφάρμοσε εναλλάξ τις 2 αυτές τεχνικές σε 57 ασθενείς, ανίχνευσε λεμφαδένα φρουρό στο 94.7% με ευαισθησία της μεθόδου και αρνητική προγνωστική αξία είναι 100%.(135)

Συζήτηση

Η συστηματική λεμφαδενεκτομή (πυελική με ή χωρίς παραορτική) αν και περιέχεται στην χειρουργική σταδιοποίηση του καρκίνου του ενδομητρίου ωστόσο συνδέεται με νοσηρότητα.(136) Δύο τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι η συστηματική λεμφαδενεκτομή δεν βελτιώνει την επιβίωση.(33, 35) Μειώνει όμως την ανάγκη για χρήση συμπληρωματικής θεραπείας, η οποία προκαλεί περισσότερες επιπλοκές από την λεμφαδενεκτομή.(137) Επίσης έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς με διηθημένους λεμφαδένες έχουν καλύτερη επιβίωση με τη χρήση χημειοθεραπείας επομένως η αναγνώριση τους είναι σημαντική.(49) Οι Todo et al. (36) έδειξαν βελτίωση στην επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο ενδομητρίου υψηλού κινδύνου που υποβλήθηκαν σε πυελική και παραορτική λεμφαδενεκτομή και έθιξαν την ανάγκη για παραορτική λεμφαδενεκτομή.(36) Επομένως το όφελος από την αναγνώριση διηθημένων πυελικών και παραορτικών λεμφαδένων είναι ότι τουλάχιστον καθορίζει την απόφαση για περαιτέρω ποιο στοχευμένη συμπληρωματική θεραπεία μειώνοντας την νοσηρότητα και αυξάνοντας την επιβίωση σε αυτούς που την έχουν ανάγκη.

Η χρήση όμως του λεμφαδένα φρουρού λαμβάνεται με σκεπτικισμό ως προς την ικανότητα να ανιχνεύει τους παραορτικούς λεμφαδένες. Ειδικά σε ασθενείς με καρκίνο ενδομητρίου υψηλού κινδύνου υπάρχει ο κίνδυνος να μην ανιχνευθεί μετάσταση στους παραορτικούς λεμφαδένες.

Συγκεκριμένα η SentiEndo μελέτη έδειξε ότι όλες οι περιπτώσεις με ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα από την χρήση του λεμφαδένα φρουρού συνέβη σε ιστολογικό τύπου 2 καρκίνο του ενδομητρίου,(39) ενώ επίσης μία αναδρομική μελέτη βρήκε ότι το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου υψηλού κινδύνου ήταν 20% ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου ήταν 6%.(138)

Αντίθετα αποτελέσματα έδειξε η μελέτη FIRES.(139) Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 340 ασθενείς από τους οποίους οι 102 υψηλού κινδύνου

(βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης 3 ή ιστολογικό τύπο 2) και στους οποίους έγινε σε πάνω από τους μισούς παραορτική λεμφαδεκτομή και στο 75% εκείνων του υψηλού κινδύνου. Η ευαισθησία της τεχνικής του λεμφαδένα φρουρού ήταν 97.2% με αρνητική προγνωστική αξία 99.6% και ψευδώς αρνητικά 2.7%.(139) Τα αποτελέσματα αυτά ερμηνεύονται ότι όταν ο λεμφαδένας φρουρός είναι αρνητικός, στο 99.6% των περιπτώσεων δεν έχουν μετάσταση στους λεμφαδένες. Επίσης μόνο το 2.7% των ασθενών με λεμφαδενική μετάσταση δεν θα αναγνωριστούν με την τεχνική του λεμφαδένα φρουρού. Επιπλέον η μελέτη αυτή βρήκε ότι απομονωμένη μετάσταση συμβαίνει σπάνια στους παραορτικούς σε ποσοστό κάτω του 1% και ότι όταν ανιχνεύτηκε τουλάχιστον ένας λεμφαδένας φρουρός για ιστολογική εξέταση ποτέ δεν υπήρχε απομονωμένη παραορτική μετάσταση.(139) Τέλος οι Soliman et al. σε μια μελέτη με 101 ασθενείς με υψηλού κινδύνου καρκίνο ενδομητρίου ή καρκινοσάρκωμα έδειξαν ευαισθησία 95% και ψευδώς αρνητικά στο 5%.(131) Επομένως αν και για την ικανότητα ανίχνευσης λεμφαδένα φρουρού στον παραορτικό χώρο υπάρχουν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα, ωστόσο το χαμηλό ποσοστό απομονωμένων παραορτικών μεταστάσεων 1% (139) και η υψηλή ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία από τις μελέτες FIRES και Soliman et al με το χαμηλό ποσοστό ψευδώς αρνητικών 2.7% και 5% (131, 139) αντίστοιχα μάλλον καθιστούν ικανοποιητική την τεχνική του λεμφαδένα φρουρού και για την ανίχνευση παραορτικών μεταστάσεων.

Ως προς την θέση έγχυσης και την ικανότητα ανίχνευσης λεμφαδένων φρουρών γενικότερα αλλά και στον παραορτικό χώρο μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έδειξε ότι η τραχηλική έγχυση έχει ποσοστό συνολικής ανίχνευσης 87%, αμφοτερόπλευρης 60% και παραορτικά 5%.(140) Με την υστεροσκοπική έγχυση τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 82%, 42% και 45% ενώ με την έγχυση στο μυομήτριο 73%, 37% και 21%.(140) Επομένως η υστεροσκοπική έγχυση συνδέεται με καλύτερη ανίχνευση στον παραορτικό χώρο όμως η τραχηλική

είναι ποιο εύκολη τεχνικά ποιο προσιτή και έχει καλύτερα συνολικά ποσοστά ανίχνευσης.

Επιπλέον μία μετανάλυση έδειξε ότι στο 66% των περιπτώσεων ο λεμφαδένας φρουρός ήταν ο μόνος διηθημένος λεμφαδένας και ότι η τεχνική του λεμφαδένα φρουρού ανιχνεύει περισσότερους ασθενείς με διηθημένους λεμφαδένες από ότι η συστηματική λεμφαδενεκτομή.(80) Αυτό οφείλεται στο ότι γίνεται ποιο λεπτομερής παθολογοανατομική εξέταση μεμονωμένων λίγων ή ακόμα και μικρών λεμφαδένων, που προέρχονται από την τεχνική του λεμφαδένα φρουρού, σε πολύ μικρές τομές *ultrastaging*". Διαφορετικά αυτοί οι λεμφαδένες θα χάνονταν μέσα στον σωρό της λεμφαδενεκτομής και δεν θα εξετάζονταν με τόση λεπτομέρεια. Από το σύνολο των διηθημένων λεμφαδένων το 29% φέρει μακρομετάσταση, το 39% μικρομετάσταση και το 32% απομονωμένα καρκινικά κύτταρα.(80)

Δύο ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις (80, 81) έδειξαν πολύ καλά αποτελέσματα ολικής ανίχνευσης και ευαισθησίας για την τεχνική του λεμφαδένα φρουρού με ποσοστά 81% και 96% αντίστοιχα για την μία μετανάλυση (80) και 83% και 91% για την άλλη μετανάλυση (81).

Επομένως φαίνεται ότι ο λεμφαδένας φρουρός είναι ικανός να αντικαταστήσει τη συστηματική λεμφαδενεκτομή. Ως προς την υποσχόμενη μείωση της νοσηρότητας χρειάζονται να γίνουν περισσότερες μελέτες εστιασμένες σε αυτό συγκρίνοντας τις δυο τεχνικές, του λεμφαδένα φρουρού και της συστηματικής λεμφαδενεκτομής.

Η παρούσα μελέτη αν και έχει περιορισμό στη χρήση μελετών που είναι στην Αγγλική γλώσσα επομένως χάνει κάποιες μελέτες σε άλλη γλώσσα, ωστόσο συγκρίνει άμεσα την τεχνική του λεμφαδένα φρουρού με την συστηματική λεμφαδενεκτομή απορρίπτοντας όλες τις μελέτες που δεν έγινε τουλάχιστον συστηματική πυελική λεμφαδενεκτομή σε όλους τους ασθενείς. Ένα ακόμα μειονέκτημα στην εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για την τεχνική του λεμφαδένα φρουρού είναι ότι δεν υπάρχει ομοιομορφία στην τεχνική του.

Αντίθετα οι μελέτες ποικίλουν ως προς το μέσο (χρωστική, ICG, Tc99m) της απεικόνισης, την χειρουργική προσπέλαση (λαπαροτομία, λαπαροσκόπηση, ρομποτική χειρουργική) αλλά ακόμα και στην έκταση της παραορτικής λεμφαδενεκτομής (από καθόλου, ως κάτω από την μεσεντέριο αρτηρία ή ακόμα και μέχρι την νεφρική φλέβα).

Από την παρούσα ανασκόπηση φαίνεται ότι το πράσινο της ινδοκυανίνης (ICG) έχει καλύτερα αποτελέσματα στον λεμφαδένα φρουρό σε σχέση κυρίως με τη μπλε χρωστική και λιγότερο σε σχέση με το τεχνητό Tc99m. Επιπλέον το πράσινο της ινδοκυανίνης έχει λιγότερο κόστος σε σχέση με το Tc99m, αφού το δεύτερο απαιτεί υποδομές πυρηνικής ιατρικής, πρόσθετο προσωπικό και απεικονίσεις όπως η λεμφαγγειογραφία.(75, 80) Επίσης το ICG είναι λιγότερο άβολο για την ασθενή και προκαλεί λιγότερο πόνο αφού γίνεται διεγχειρητικά και δεν απαιτεί άλλη μέρα ή άλλη ώρα έγχυσης σε σχέση με το χειρουργείο όπως το Tc99m.(75, 80) Από τις μπλε χρωστικές φαίνεται ότι το μπλε του μεθυλενίου έχει τα καλύτερα ποσοστά ευαισθησίας και αρνητικής προγνωστικής αξίας.

Ως προς την θέση έγχυσης είναι δύσκολο να εξαχθεί κάποιο συμπέρασμα δεδομένου ότι κυρίως χρησιμοποιείται ο τράχηλος σαν σημείο έγχυσης και η υπορογόνια ή ενδομήτρια έγχυση συναντώνται μία φορά το πολύ σε κάθε τεχνική με ένα συγκεκριμένο μέσο. Από τις μεταanalύσεις όμως των Bodurtha Smith et al. και Holloway et al. φάνηκε ότι η ενδομήτρια και η υπορογόνια έγχυση έχουν καλύτερα ποσοστά ανίχνευσης στους παραορτικούς λεμφαδένες ενώ η τραχηλική καλύτερα ποσοστά ανίχνευσης συνολικά πυελικών και παραορτικών λεμφαδένων.(80, 140)

Βιβλιογραφία – Παραπομπές

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
2. Society AC. Detailed Guide: Endometrial Cancer: What are the Risk Factors for Endometrial Cancer? 2005.
3. Bray F, Dos Santos Silva I, Moller H, Weiderpass E. Endometrial cancer incidence trends in Europe: underlying determinants and prospects for prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(5):1132-42.
4. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(4):212-36.
5. Parazzini F, La Vecchia C, Bocciolone L, Franceschi S. The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1991;41(1):1-16.
6. Gruber SB, Thompson WD. A population-based study of endometrial cancer and familial risk in younger women. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996;5(6):411-7.
7. Peltomäki P, Vasen H. Mutations associated with HNPCC predisposition -- Update of ICG-HNPCC/INSiGHT mutation database. *Dis Markers.* 2004;20(4-5):269-76.
8. Brinton. Epidemiology of Gynecologic Cancers in Principles and Practice of Gynecologic oncology. 4th ed. Hoskins WJ, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 3-9 p.
9. Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, Seino-Noda H, Ohira H, Saji F. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;85(2):145-50.
10. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, Hefler-Frischmuth K, Leipold H, Concin N, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer.* 2009;9:460.
11. Cho HJ, Lee ES, Lee JY, Hong SN, Ji YI, Kim HY, et al. Investigations for postmenopausal uterine bleeding: special considerations for endometrial volume. *Arch Iran Med.* 2013;16(11):665-70.
12. Nanda S, Chadha N, Sen J, Sangwan K. Transvaginal sonography and saline infusion sonohysterography in the evaluation of abnormal uterine bleeding. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2002;42(5):530-4.
13. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(5):558-65.
14. Ilavarasi CR, Jyothi GS, Alva NK. Study of the Efficacy of Pipelle Biopsy Technique to Diagnose Endometrial Diseases in Abnormal Uterine Bleeding. *J Midlife Health.* 2019;10(2):75-80.
15. Yela DA, Hidalgo SR, Pereira KC, Gabiatti JR, Monteiro IM. [Comparative study of transvaginal sonography and outpatient hysteroscopy for the detection of intrauterine diseases]. *Acta Med Port.* 2011;24 Suppl 2:65-70.
16. Chang YN, Zhang Y, Wang YJ, Wang LP, Duan H. Effect of hysteroscopy on the peritoneal dissemination of endometrial cancer cells: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011;96(4):957-61.

17. Soucie JE, Chu PA, Ross S, Snodgrass T, Wood SL. The risk of diagnostic hysteroscopy in women with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(1):71.e1-5.
18. Tripodi A, De Salvo C, Ermio C, Manuzio D, Romeo G, Vadalà P. Importance of office hysteroscopy screening to diagnose endometrial carcinoma in menopausal women. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2011;32(3):303-6.
19. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):10-7.
20. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl 1:S105-43.
21. Mikuta JJ. International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of endometrial cancer 1988. *Cancer.* 1993;71(4 Suppl):1460-3.
22. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):103-4.
23. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol.* 1991;78(1):63-9.
24. Rungruang B, Olawaiye AB. Comprehensive surgical staging for endometrial cancer. *Rev Obstet Gynecol.* 2012;5(1):28-34.
25. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi33-8.
26. Rossard L, Rua C, Duquesne M, Vildé A, Marret H, Body G, et al. [Reliability of imaging modalities for preoperative assessment of patients with endometrial carcinoma]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2013;41(11):641-7.
27. Rauch GM, Kaur H, Choi H, Ernst RD, Klopp AH, Boonsirikamchai P, et al. Optimization of MR imaging for pretreatment evaluation of patients with endometrial and cervical cancer. *Radiographics.* 2014;34(4):1082-98.
28. Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Health.* 2008;8:8.
29. Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, Clark RM, Goodman A, Growdon WB, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):216-20.
30. BGCS. BGCS Uterine Cancer Guidelines: Recommendations for Practice. 2017. p. <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2019/05/BGCS-Endometrial-Guidelines-7.pdf>.
31. Galaal K, Donkers H, Bryant A, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):Cd006655.
32. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol.* 2012;30(7):695-700.
33. 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(23):1707-16.
34. Bernardini MQ, May T, Khalifa MA, Bland AE, Nofech-Mozes S, Berchuck A, et al. Evaluation of two management strategies for preoperative grade 1 endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2009;114(1):7-15.

35. 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(9658):125-36.
36. 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;375(9721):1165-72.
37. Pereira EB, De B, Kolev V, Zakashansky K, Green S, Dottino P, et al. Survey of Current Practice Patterns in the Treatment of Early-Stage Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(2):341-7.
38. 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. *Gynecol Oncol*. 2008;109(1):11-8.
39. Ballester M, Dubernard G, Lécure F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol*. 2011;12(5):469-76.
40. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(4):Cd003916.
41. Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9658):137-46.
42. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004;92(3):744-51.
43. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet*. 2000;355(9213):1404-11.
44. Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *Bjog*. 2007;114(11):1313-20.
45. Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, Kuhelj J, Kuhelj D, Okkan S, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(5):873-8.
46. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9717):816-23.
47. Kwon JS, Abrams J, Sugimoto A, Carey MS. Is adjuvant therapy necessary for stage IA and IB uterine papillary serous carcinoma and clear cell carcinoma after surgical staging? *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(4):820-4.
48. Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(10):Cd003175.
49. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):36-44.

50. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(5):Cd010681.
51. Miller D, Filiaci V, Fleming G, Mannel R, Cohn D, Matsumoto T, et al. Randomized Phase III Noninferiority Trial of First Line Chemotherapy for Metastatic or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study.
52. Martin-Hirsch PP, Bryant A, Keep SL, Kitchener HC, Lilford R. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(6):Cd001040.
53. Riveros M, Garcia R, Cabañas R. Lymphadenography of the dorsal lymphatics of the penis. Technique and results. *Cancer.* 1967;20(11):2026-31.
54. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127(4):392-9.
55. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):757-67.
56. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006;355(13):1307-17.
57. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):927-33.
58. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama.* 2011;305(6):569-75.
59. Langer I, Guller U, Viehl CT, Moch H, Wight E, Harder F, et al. Axillary lymph node dissection for sentinel lymph node micrometastases may be safely omitted in early-stage breast cancer patients: long-term outcomes of a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(12):3366-74.
60. Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, de Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol.* 2010;11(7):646-52.
61. Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gershenson DM. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol.* 1996;62(2):169-73.
62. Akazawa M, Wu YH, Liu WM. Allergy-like reactions to methylene blue following laparoscopic chromopertubation: A systematic review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;238:58-62.
63. Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC, et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg.* 2001;182(4):393-8.
64. Piñero A, Illana J, García-Palenciano C, Cañizares F, Canteras M, Cañadillas V, et al. Effect on oximetry of dyes used for sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg.* 2004;139(11):1204-7.
65. Raut CP, Hunt KK, Akins JS, Daley MD, Ross MI, Singletary SE, et al. Incidence of anaphylactoid reactions to isosulfan blue dye during breast carcinoma lymphatic mapping in

- patients treated with preoperative prophylaxis: results of a surgical prospective clinical practice protocol. *Cancer*. 2005;104(4):692-9.
66. Paulinelli RR, Freitas-Junior R, Rahal RM, Oliveira LF, Vilela MH, Moreira MA, et al. A prospective randomized trial comparing patent blue and methylene blue for the detection of the sentinel lymph node in breast cancer patients. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2017;63(2):118-23.
 67. Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg*. 2005;189(2):236-9.
 68. Masannat Y, Shenoy H, Speirs V, Hanby A, Horgan K. Properties and characteristics of the dyes injected to assist axillary sentinel node localization in breast surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(4):381-4.
 69. Kushner DM, Connor JP, Wilson MA, Hafez GR, Chappell RJ, Stewart SL, et al. Laparoscopic sentinel lymph node mapping for cervix cancer--a detailed evaluation and time analysis. *Gynecol Oncol*. 2007;106(3):507-12.
 70. Zuo J, Wu LY, Cheng M, Bai P, Lei CZ, Li N, et al. Comparison Study of Laparoscopic Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Carcinoma Using Carbon Nanoparticles and Lymphatic Pathway Verification. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(6):1125-32.
 71. Jewell EL, Huang JJ, Abu-Rustum NR, Gardner GJ, Brown CL, Sonoda Y, 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;133(2):274-7.
 72. Rossi EC, Ivanova A, Boggess JF. Robotically assisted fluorescence-guided lymph node mapping with ICG for gynecologic malignancies: a feasibility study. *Gynecol Oncol*. 2012;124(1):78-82.
 73. Holloway RW, Bravo RA, Rakowski JA, James JA, Jeppson CN, Ingersoll SB, et al. Detection of sentinel lymph nodes in patients with endometrial cancer undergoing robotic-assisted staging: a comparison of colorimetric and fluorescence imaging. *Gynecol Oncol*. 2012;126(1):25-9.
 74. Tanner EJ, Sinno AK, Stone RL, Levinson KL, Long KC, Fader AN. Factors associated with successful bilateral sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;138(3):542-7.
 75. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, Pätälä T, Spillmann T, Tuchin VV, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging*. 2012;2012:940585.
 76. Perissinotti A, Paredes P, Vidal-Sicart S, Torné A, Albela S, Navales I, et al. Use of SPECT/CT for improved sentinel lymph node localization in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;129(1):42-8.
 77. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(6):546-53.
 78. Moore RG, DePasquale SE, Steinhoff MM, Gajewski W, Steller M, Noto R, et al. Sentinel node identification and the ability to detect metastatic tumor to inguinal lymph nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2003;89(3):475-9.
 79. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer--results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;99(2):203-8.

80. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):459-76.e10.
81. Lin H, Ding Z, Kota VG, Zhang X, Zhou J. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(28):46601-10.
82. Papadia A, Zapardiel I, Bussi B, Ghezzi F, Ceccaroni M, De Ponti E, et al. Sentinel lymph node mapping in patients with stage I endometrial carcinoma: a focus on bilateral mapping identification by comparing radiotracer Tc99(m) with blue dye versus indocyanine green fluorescent dye. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(3):475-80.
83. Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, Bellati F, Raio L, Sehouli J, et al. Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes-A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(11):3749-56.
84. Niikura H, Kaiho-Sakuma M, Tokunaga H, Toyoshima M, Utsunomiya H, Nagase S, et al. Tracer injection sites and combinations for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;131(2):299-303.
85. Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, Soslow RA, Dao F, Sonoda Y, et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol.* 2009;113(2):163-9.
86. Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, Leitao MM, Jr., Chi DS, Sonoda Y, 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(3):531-5.
87. Lopes LA, Nicolau SM, Baracat FF, Baracat EC, Gonçalves WJ, Santos HV, et al. Sentinel lymph node in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17(5):1113-7.
88. Maccauro M, Lucignani G, Aliberti G, Villano C, Castellani MR, Solima E, et al. Sentinel lymph node detection following the hysteroscopic peritumoural injection of 99mTc-labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32(5):569-74.
89. Obermair A, Geramou M, Gucer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E, et al. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D & C) versus hysteroscopy and D & C. *Cancer.* 2000;88(1):139-43.
90. Lester SC, Bose S, Chen YY, Connolly JL, de Baca ME, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(10):1515-38.
91. Niikura H, Okamoto S, Yoshinaga K, Nagase S, Takano T, Ito K, et al. Detection of micrometastases in the sentinel lymph nodes of patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;105(3):683-6.
92. Compton. *AJCC Cancer Staging Atlas* 2012.
93. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, Barber EL, Khoury-Collado F, Barlin JN, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(5):964-70.
94. Holloway RW, Gupta S, Stavitzski NM, Zhu X, Takimoto EL, Gubbi A, et al. Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis. *Gynecol Oncol.* 2016;141(2):206-10.
95. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;132(1):38-43.
96. Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, Lim MC, Seo SS, Park SY. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol.* 2011;123(3):522-7.

97. Robova H, Charvat M, Strnad P, Hrehorcak M, Taborska K, Skapa 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.
98. Raimond E, Ballester M, Hudry D, Bendifallah S, Daraï E, Graesslin O, et al. Impact of sentinel lymph node biopsy on the therapeutic management of early-stage endometrial cancer: Results of a retrospective multicenter study. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):506-11.
99. Zahl Eriksson AG, Ducie J, Ali N, McGree ME, Weaver AL, Bogani G, et al. Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion. *Gynecol Oncol*. 2016;140(3):394-9.
100. Leitao MM, Jr., Khoury-Collado F, Gardner G, Sonoda Y, Brown CL, Alektiar KM, et al. Impact of incorporating an algorithm that utilizes sentinel lymph node mapping during minimally invasive procedures on the detection of stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;129(1):38-41.
101. Fotopoulou C, Kraetschell R, Dowdy S, Fujiwara K, Yaegashi N, Larusso D, et al. Surgical and systemic management of endometrial cancer: an international survey. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(4):897-905.
102. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(2):288-97.
103. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(9):599-609.
104. Niebling MG, Pleijhuis RG, Bastiaannet E, Brouwers AH, van Dam GM, Hoekstra HJ. A systematic review and meta-analyses of sentinel lymph node identification in breast cancer and melanoma, a plea for tracer mapping. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(4):466-73.
105. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol*. 2015;138(2):478-85.
106. Vidal F, Leguevaque P, Motton S, Delotte J, Ferron G, Querleu D, et al. Evaluation of the sentinel lymph node algorithm with blue dye labeling for early-stage endometrial cancer in a multicentric setting. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(7):1237-43.
107. Holub Z, Jabor A, Lukac J, Kliment L. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes using blue dye in women with cervical and endometrial cancer. *Med Sci Monit*. 2004;10(10):Cr587-91.
108. Taşkın S, Altın D, Vatansever D, Tokgozoglu N, Karabük E, Turan H, et al. Sentinel lymph node biopsy in early stage endometrial cancer: a Turkish gynecologic oncology group study (TRSGO-SLN-001). *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(3):299-304.
109. Bese T, Sal V, Demirkiran F, Kahramanoglu I, Tokgozoglu N, Ilvan S, et al. The Combination of Preoperative Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Sentinel Lymph Node Mapping in the Surgical Management of Endometrioid Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(7):1228-38.
110. Farghali MM, Allam IS, Abdelazim IA, El-Kady OS, Rashed AR, Gareer WY, et al. Accuracy of Sentinel Node in Detecting Lymph Node Metastasis in Primary Endometrial Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(15):6691-6.
111. Biliatis I, Thomakos N, Koutroumpa I, Haidopoulos D, Sotiropoulou M, Antsaklis A, et al. Subserosal uterine injection of blue dye for the identification of the sentinel node in patients with endometrial cancer: a feasibility study. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(3):565-70.

112. Ye L, Li S, Lu W, He Q, Li Y, Li B, et al. A Prospective Study of Sentinel Lymph Node Mapping for Endometrial Cancer: Is It Effective in High-Risk Subtypes? *Oncologist*. 2019;24(12):e1381-e7.
113. Wang T, Hu Y, He Y, Sun P, Guo Z. A retrospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(5):1429-35.
114. Eoh KJ, Lee YJ, Kim HS, Lee JY, Nam EJ, Kim S, et al. Two-step sentinel lymph node mapping strategy in endometrial cancer staging using fluorescent imaging: A novel sentinel lymph node tracer injection procedure. *Surg Oncol*. 2018;27(3):514-9.
115. Body N, Grégoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Grondin K, Plante M. Tips and tricks to improve sentinel lymph node mapping with Indocyanin green in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2018;150(2):267-73.
116. Ruiz R, Gorostidi M, Jaunarena I, Goiri C, Aguerre J, Lekuona A. Sentinel Node Biopsy in Endometrial Cancer With Dual Cervical and Fundal Indocyanine Green Injection. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(1):139-44.
117. Gezer Ş, Duman Öztürk S, Hekimsoy T, Vural Ç, İşgören S, Yücesoy İ, et al. Cervical versus endometrial injection for sentinel lymph node detection in endometrial cancer: a randomized clinical trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(3):325-31.
118. Togami S, Kawamura T, Fukuda M, Yanazume S, Kamio M, Kobayashi H. Prospective study of sentinel lymph node mapping for endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(3):313-8.
119. Torné A, Pahisa J, Vidal-Sicart S, Martínez-Roman S, Paredes P, Puerto B, et al. Transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer (TUMIR): a new method for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;128(1):88-94.
120. Niikura H, Okamura C, Utsunomiya H, Yoshinaga K, Akahira J, Ito K, et al. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;92(2):669-74.
121. Mücke J, Klapdor R, Schneider M, Länger F, Gratz KF, Hillemanns P, et al. Isthmocervical labelling and SPECT/CT for optimized sentinel detection in endometrial cancer: technique, experience and results. *Gynecol Oncol*. 2014;134(2):287-92.
122. Ballester M, Naoura I, Chéreau E, Seror J, Bats AS, Bricou A, et al. Sentinel node biopsy upstages patients with presumed low- and intermediate-risk endometrial cancer: results of a multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(2):407-12.
123. Delaloye JF, Pampallona S, Chardonnens E, Fiche M, Lehr HA, De Grandi P, et al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node biopsy using hysteroscopy in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;106(1):89-93.
124. López-De la Manzanara Cano C, Cordero García JM, Martín-Francisco C, Pascual-Ramírez J, Parra CP, Céspedes Casas C. Sentinel lymph node detection using ^{99m}Tc combined with methylene blue cervical injection for endometrial cancer surgical management: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(6):1048-53.
125. Kadkhodayan S, Shiravani Z, Hasanzadeh M, Sharifi N, Yousefi Z, Fattahi A, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in endometrial cancer--a feasibility study using cervical injection of radiotracer and blue dye. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2014;17(2):55-8.
126. Tanaka T, Terai Y, Fujiwara S, Tanaka Y, Sasaki H, Tsunetoh S, et al. The detection of sentinel lymph nodes in laparoscopic surgery can eliminate systemic lymphadenectomy for patients with early stage endometrial cancer. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(2):305-13.
127. Yamagami W, Susumu N, Kataoka F, Makabe T, Sakai K, Ninomiya T, et al. A Comparison of Dye Versus Fluorescence Methods for Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(7):1517-24.

128. Stephens AJ, Kennard JA, Fitzsimmons CK, Manyam M, Kendrick JE, Singh C, et al. Robotic sentinel lymph node (SLN) mapping in endometrial cancer: SLN symmetry and implications of mapping failure. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(3):305-10.
129. Antoni B. Sentinel node in gynaecological oncology. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2005;10:24–7.
130. How J, Gotlieb WH, Press JZ, Abitbol J, Pelmus M, Ferenczy A, et al. Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;137(3):436-42.
131. Soliman PT, Westin SN, Dioun S, Sun CC, Euscher E, Munsell MF, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;146(2):234-9.
132. Baiocchi G, Mantoan H, Gonçalves BT, Faloppa CC, Kumagai LY, Badiglian-Filho L, et al. Size of Sentinel Node Metastasis Predicts Non-sentinel Node Involvement in Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(5):1589-94.
133. Tanner EJ, Ojalvo L, Stone RL, Levinson K, Temkin SM, Murdock T, et al. The Utility of Sentinel Lymph Node Mapping in High-Grade Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(7):1416-21.
134. Ehrisman J, Secord AA, Berchuck A, Lee PS, Di Santo N, Lopez-Acevedo M, et al. Performance of sentinel lymph node biopsy in high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol Rep*. 172016. p. 69-71.
135. Shimada C, Todo Y, Yamazaki H, Takeshita S, Okamoto K, Minobe S, et al. A feasibility study of sentinel lymph node mapping by cervical injection of a tracer in Japanese women with early stage endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(4):541-5.
136. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol*. 2006;103(2):714-8.
137. Sharma C, Deutsch I, Lewin SN, Burke WM, Qiao Y, Sun X, et al. Lymphadenectomy influences the utilization of adjuvant radiation treatment for endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(6):562.e1-9.
138. Naoura I, Canlorbe G, Bendifallah S, Ballester M, Daraï E. Relevance of sentinel lymph node procedure for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;136(1):60-4.
139. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):384-92.
140. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Jeffrey Lowery W, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017;146(2):405-15.