

USO DEL GANGLIO CENTINELA CON AZUL PATENTE

Y RADIOFÁRMACO EN PACIENTES CON CÁNCER DE ENDOMETRIO

VÍCTOR ZÉNZOLA, CLAUDIA GONZÁLEZ, JORGE SÁNCHEZ LANDER, ITZA CONTRERAS, FRANCISCO MEDINA, JORGE CASTILLO, MARCOS CHACÓN, JESÚS VÁSQUEZ, GIOVANNI VENTO

INSTITUTO ONCOLÓGICO "DR. LUIS RAZETTI" CARACAS, VENEZUELA

TRABAJO GANADOR DEL PREMIO DR. ALEJANDRO CALVO LAIRET

RESUMEN

OBJETIVOS: El objetivo del presente estudio es demostrar la factibilidad de aplicación del ganglio centinela, utilizando la combinación de radiofármaco y azul patente en pacientes con cáncer de endometrio. **MÉTODOS:** En 14 pacientes con cáncer de endometrio estadio I, fueron sometidas a procedimiento de ganglio centinela, utilizando una combinación de coloide marcado con tecnecio 99 y azul patente, inyectados a nivel del cuello uterino. Luego del procedimiento de ganglio centinela, las pacientes fueron sometidas a histerectomía abdominal con ooforosalingectomía bilateral, y a disección ganglionar pélvica sistemática. **RESULTADOS:** El ganglio centinela fue identificado en 10 de 14 pacientes (71,4 %). Se registró 1 ganglio centinela metastásico, en una paciente con un adenocarcinoma endometriode aparente estadio IB G3, por hematoxilina-eosina. Sólo se detectó un ganglio centinela por paciente. Todos estaban localizados en la pelvis. El porcentaje de falsos negativos fue de cero. **CONCLUSIÓN:** La obtención del ganglio centinela en cáncer de endometrio precoz, utilizando azul patente y radiofármaco, a través de inyección pericervical, es factible en pacientes en las que se logre su identificación, el estado ganglionar del resto de la pelvis es 100 % predecible, lo que evitaría disecciones ganglionares innecesarias.

PALABRAS CLAVE: Ganglio centinela, cáncer, endometrio, radiofármaco.

SUMMARY

OBJECTIVE: The purpose of the present study was to assess the feasibility of intraoperative sentinel node detection based on the combined use of radio colloid and patent blue labelling in patients with diagnosis of endometrial cancer. **METHODS:** Fourteen patients with endometrial cancer classified of stage I underwent a sentinel nodes procedure based on combined technetium ⁹⁹ labelled colloid and patent blue injected pericervically. After the sentinel nodes procedure, all patients underwent abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, and complete pelvic lymphadenectomy. **RESULTS:** The sentinel nodes were identified in 10 of the 14 patients (71.4 %). Metastases were detected in: One sentinel node of a patient with an endometriode adenocarcinoma, seeming stage IB G3, by haematoxylin and eosin staining. No more than one sentinel node was detected in each patient. All were in the pelvic localised. No false negative sentinel node results were observed. **CONCLUSION:** Obtain of sentinel node procedure based on combination of radio colloid and patent blue injected pericervically is feasible in patients with diagnosis of early endometrial cancer. The rest of pelvic ganglions were 100 % predictable. This technique reflect the true ganglion status, avoiding an unnecessary pelvic lymphadenectomy .

KEY WORDS: Sentinel node biopsy, endometrial cancer, radio colloid.

Recibido: 12/05/2008 Revisado: 08/07/2008

Aceptado para publicación: 03/11/2008

Correspondencia: Dr. Víctor ZéNZola. Servicio de Ginecología Oncológica.

Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti". Calle Real de Cotiza, San José, Caracas.

E-mail: vitozenzola@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

E

l cáncer de endometrio representa la primera causa de neoplasia ginecológica en países

industrializados ⁽¹⁾. En Venezuela ocupa el noveno lugar como causa de neoplasia maligna en mujeres ⁽²⁾. A partir de 1988 la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) estableció que la clasificación por etapas de la enfermedad debe ser quirúrgica en sustitución de la antigua e inexacta clasificación clínica ⁽³⁾.

La información obtenida durante la cirugía permite obtener factores pronósticos uterinos (tipo histológico, grado histológico, invasión miometrial, invasión linfovascular, afectación oculta del cérvix), y extrauterinos (afección de anexos, peritoneo pélvico o abdominal, líquido peritoneal y metástasis a ganglios pélvicos y paraórticos) relacionados directamente con pronóstico y sobrevida. Por otro lado, conocer la extensión real de la enfermedad, permite seleccionar a los pacientes en riesgo de recaída y por tanto candidatos a terapia adyuvante ⁽⁴⁾.

La cirugía clasificadora o protocolo de endometrio en la enfermedad confinada al cuerpo uterino consiste fundamentalmente en la histerectomía simple más ooforosalingectomía bilateral, toma de líquido peritoneal y en la disección linfática pélvica y paraórtica. Si existe evidencia de enfermedad más allá del cuerpo uterino o en tipos histológicos adversos, como el carcinoma seroso papilar o de células claras se deberá proceder a omentectomía, toma de muestras peritoneales e hisopado diafragmático ⁽⁵⁾. La metástasis en ganglios paraórticos sin afección de ganglios pélvicos ocurre en alrededor de un 2 % en las series quirúrgicas ⁽⁶⁾. Por tanto, y en concordancia con las normas de la FIGO, establecemos únicamente linfadenectomía sistemática pélvica. Sólo procedemos a disección paraórtica en caso de hallazgo de afectación macroscópica ganglionar. Las indicaciones clásicas para establecer linfadenectomía (invasión miometrial profunda, grado histológico G2-G3, afectación del cérvix, etc.), pueden subestimar el riesgo real de afección linfática, por lo que sometemos a disección ganglionar a todos los pacientes, a

excepción del carcinoma endometrioide, estadio IA G1, determinado en la evaluación de la pieza quirúrgica en el acto operatorio.

El porcentaje de metástasis pélvica varía de un 4,7 % a un 7 % en estadio I, y de un 18,8 % a un 44,8 % en estadio II. Ocho de 10 mujeres aproximadamente no se beneficiarían de disección linfática en estadio I ⁽⁷⁾. Por otro lado, el procedimiento puede estar asociado a morbilidad, como linfedema (2,4 %), mayor tiempo operatorio y posibilidad de sangrado por lesión vascular o de neuropatía por lesión del nervio obturador ⁽⁸⁾.

Desde la reciente aceptación del ganglio centinela en melanoma y cáncer de mama, su aplicación se ha extendido a otros tumores sólidos. El establecimiento de esta técnica sustituiría a la linfadenectomía sistemática, al mismo tiempo que se obtiene una adecuada clasificación quirúrgica y un apropiado control local de la enfermedad con morbilidad mínima. En ginecología oncológica se ha estudiado ampliamente en cáncer de vulva, en donde el estudio del ganglio centinela refleja apropiadamente el estado ganglionar de la ingle ^(9,10), y en cáncer de cuello uterino son varios los trabajos que avalan su uso ⁽¹¹⁻¹³⁾. Sin embargo, la información en cáncer de endometrio es aún limitada.

El objetivo del siguiente trabajo es demostrar la factibilidad de la aplicación del ganglio centinela en cáncer de endometrio, utilizando la combinación de azul patente y radiofármaco.

MÉTODOS

Estudio prospectivo llevado a cabo desde julio de 2007 hasta junio de 2008, en el cual se incluyeron 14 pacientes consecutivas que reunieron los criterios de inclusión, previo consentimiento informado: carcinoma de endometrio confirmado por el servicio de patología de nuestro centro, con enfermedad aparentemente confinada al cuerpo uterino

(Estadio I, según la FIGO)⁽³⁾, determinada por examen físico y hallazgos intraoperatorios. Todas las pacientes fueron sometidas a pruebas de hematología y química sanguínea, radiografía simple de tórax y TAC abdominopélvica con doble contraste. En el acto operatorio se sometían a toma de líquido peritoneal o lavado peritoneal con 100 cm³ de solución salina, procedimiento de ganglio centinela, histerectomía abdominal más ooforosalingectomía bilateral, y a disección sistemática pélvica, desde la arteria ilíaca primitiva hasta la fosa obturatriz.

PROCEDIMIENTO DE GANGLIO CENTINELA

La tarde anterior al procedimiento quirúrgico se instilaban 1 mCurie de coloide de azufre-Tc 99 m, en las horas 3 y 9 del cuello uterino con aguja calibre 21 Fr, a 1 cm. en profundidad. Luego de 20 a 30 minutos se procedía a la obtención de gammagrafía en proyección antero posterior (Figura 1).

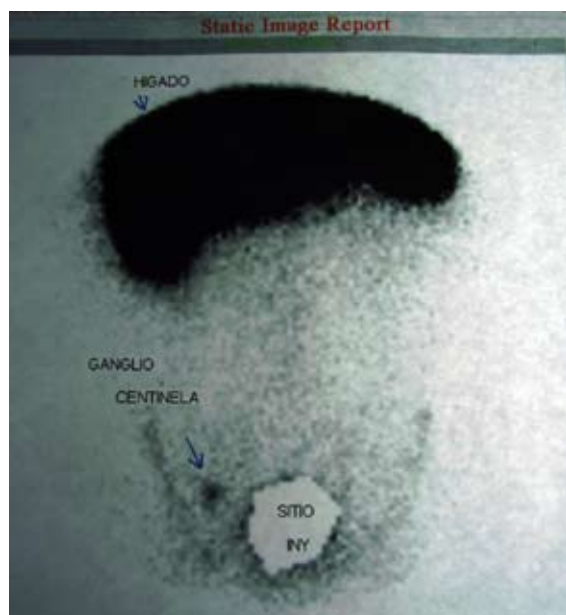


Figura 1. Gammagrafía en proyección A-P, obtenida luego de 30 minutos de administrado el radiofármaco.

El día de la cirugía, con la paciente bajo anestesia general y en posición de litotomía se colocaba un espéculo vaginal, y se inyectaba 0,5 cm³ de azul patente (*Bleu Patenté*[®], *Guerbet Laboratory, France*), en las horas 12, 3, 6 y 9, con aguja calibre 21 Fr, a 1 cm de profundidad en el estroma cervical. Inmediatamente después de la laparotomía y el abordaje a la cavidad abdominal, las cadenas ganglionares pélvicas eran examinadas en búsqueda de trayectos linfáticos teñidos de azul y a través de gamma cámara manual (*Europrobe*[®]) los “puntos calientes” eran identificados. Una actividad de más del 10 % de la emitida a nivel del cérvix era considerada como “punto caliente”. Era necesaria la angulación de la gamma cámara en sentido contrario al cérvix para evitar la contaminación en la señal radioactiva obtenida. Posteriormente se abría el peritoneo justo encima del inicio de la arteria ilíaca primitiva hasta el ligamento redondo. Los ganglios teñidos, aquellos que recibían afluentes linfáticos teñidos de azul, o los ganglios que correspondían a los puntos calientes eran extraídos y enviados a corte por congelación (Figura 2,3,4). La ubicación del ganglio centinela respecto a los grandes vasos o a la fosa obturatriz era registrada, así como su número. Se procedía a histerectomía más ooforosalingectomía bilateral y a disección sistemática pélvica, en

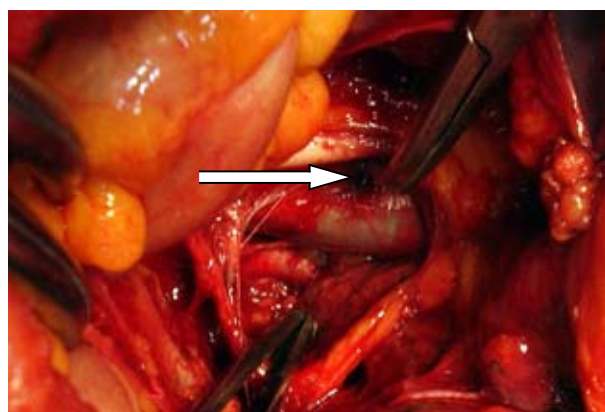


Figura 2. Ganglio centinela teñido de azul, entre la arteria y vena ilíaca externa izquierda (flecha blanca).

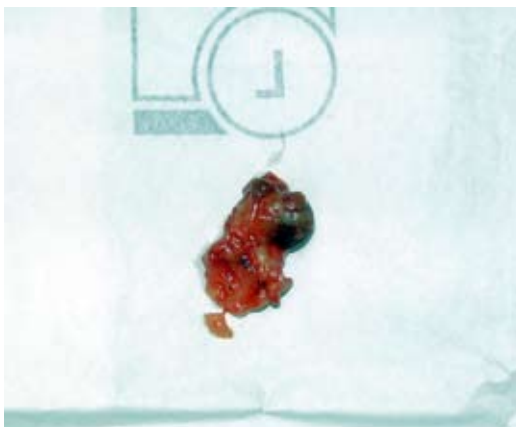


Figura 3. Detalle del ganglio centinela teñido de azul.



Figura 4. Gamma cámara manual detectando los "puntos calientes". Es posible observar un trayecto linfático teñido de azul a nivel de ligamento útero-sacro izquierdo.

todos los casos independientemente del grado histológico o nivel de invasión de la neoplasia a nivel del miometrio en la apertura intraoperatoria de la pieza. El grado histológico y el nivel de profundidad de invasión fueron registrados en base a la biopsia definitiva.

EVALUACIÓN HISTOPATOLÓGICA

Todos los ganglios centinelas fueron enviados a corte por congelación y divididos en un solo eje longitudinal, en dos mitades, y examinados bajo microscopia óptica utilizando hematoxilina-eosina. No se utilizó inmunohistoquímica. El resto de la disección linfática (ganglios no centinelas) fueron sometidos a idéntico análisis. Definimos micrometástasis como la presencia de un único foco de tumor en el ganglio, no mayor de 2 mm, en concordancia con la determinada por Barranger ⁽⁷⁾. Ganglio centinela positivo se definió como cualquier ganglio en el que se detectara micro o macro metástasis.

ANÁLISIS

Análisis descriptivos estadísticos básicos fueron utilizados. Debido al carácter exploratorio del presente estudio, ningún *test* de significancia estadística fue aplicado.

El porcentaje de identificación de por lo menos un ganglio centinela fue obtenido. Los ganglios centinelas fueron registrados como azul positivo, caliente o ambos. El porcentaje de falsos negativos se determinó en base al total de procedimientos en los que se identificó algún ganglio centinela. Para el análisis de toda la data se utilizó el software SPSS 10 para Windows®.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Hasta la fecha de cierre del estudio, 14 pacientes con carcinoma de endometrio fueron sometidas a procedimiento de ganglio centinela. Las características demográficas y los factores relacionados al tumor se resumen en el (Cuadro 1). La mediana en la edad fue de 65 años (rango de 45 a 77 años). Trece pacientes tenían carcinoma endometriode y 1 carcinoma seroso papilar. Todos los procedimientos de ganglio centinela fueron sometidos a técnica

Cuadro 1. Características demográficas y factores tumorales

Características	Pacientes (%)
Casos 14	
Estadio FIGO	
Ia	6 (42,8)
Ib	4 (28,5)
Ic	4 (28,5)
Histología	
Adenocarcinoma endometrioide	13 (92,8)
Grado 1	6 (46,1)
Grado 2	5 (38,4)
Grado 3	2 (15,3)
Carcinoma seroso papilar	1 (7,1)

Nota: 1 caso de carcinoma endometrioide con invasión de menos del 50 % del miometrio y grado histológico 3, pasó a estadio IIIc al detectarse afectación metastásica ganglionar.

combinada, azul patente más radiofármaco. El tratamiento quirúrgico en todos los casos comprendió histerectomía abdominal más ooforosalingectomía bilateral, toma de líquido o lavado peritoneal y disección linfática pélvica. En 4 casos se procedió a muestreo de peritoneo pélvico y abdominal, omentectomía e hisopado diafragmático.

GAMMAGRAFÍA

Una imagen gammagráfica era tomada siempre el día antes de la cirugía. En 3 casos no se obtuvo imagen alguna. En los 11 restantes se obtuvo siempre un solo foco de radioactividad correspondiente al ganglio centinela. Todos los focos fueron intrapélvicos, 7 en hemipelvis derecha y 4 en hemipelvis izquierda.

PROCEDIMIENTO DE GANGLIO CENTINELA

El ganglio centinela fue identificado en 10 de 14 pacientes (71,4 %). En ninguno de las

3 pacientes en las que no se obtuvo imagen en la gammagrafía se logró identificar ganglio centinela, ni con el azul patente, ni con la gamma cámara. De las 10 pacientes, en 3 se marcó sólo con azul, 4 con sólo gamma cámara (ganglio caliente), y en 3 el ganglio se marcó con azul y además era captado con la gamma cámara. En ningún caso se obtuvo más de 1 ganglio centinela. En total 10 ganglios centinelas fueron extraídos.

En cuanto a la ubicación del ganglio centinela, 6 fueron ubicados en la arteria ilíaca externa derecha, 2 en la arteria ilíaca externa izquierda, 1 en la arteria ilíaca interna derecha y 1 en la fosa obturatriz izquierda. El 80 % de los ganglios centinelas se ubicaron en el territorio de la arteria ilíaca externa.

Las 4 pacientes en las que no fue posible identificar ganglio centinela alguno pertenecieron a la serie de las primeras 8 pacientes. En dos pacientes se produjo la extravasación del azul patente hacia el canal endocervical y a través de la cavidad uterina y las trompas hacia la pelvis imposibilitando el procedimiento. De la paciente número 9 en adelante se logró identificar siempre 1 ganglio centinela.

La mediana en el número de ganglio pélvicos no centinelas extraídos en la disección pélvica, fue de 7 en la hemipelvis derecha (rango 2-12) y 8 en la hemipelvis izquierda (rango 1-14). Ninguna paciente fue sometida a disección paraórtica.

No se registraron complicaciones mayores durante la cirugía. Ninguna paciente sufrió reacción anafiláctica luego de la inyección de azul patente.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

Sólo 1 ganglio linfático centinela resultó positivo para metástasis en el análisis con hematoxilina-eosina. Correspondió a un carcinoma endometrioide inicialmente clasificado como estadio IB G3 y estaba ubicado en la arteria ilíaca externa. Marcó para azul patente

y para radiofármaco. En esa misma paciente se identificó en la disección definitiva otro ganglio no centinela con metástasis en la misma hemipelvis.

No se identificó ninguna afectación metastásica ganglionar en el resto de los ganglios no centinelas disecados.

El porcentaje de falsos negativos fue de cero.

DISCUSIÓN

Sólo pocos estudios han evaluado la aplicación del ganglio centinela en cáncer de endometrio. Diversos problemas han surgido desde su implementación en estudios pilotos, como el material (azul vital, radiofármaco o ambos) sitio de inyección: cuello uterino, capa miometrial-subserosa, subendometrial-peritumoral (obligatoriamente a través de histeroscopia), dificultad de la inyección miometrial subserosa el día antes de la cirugía para la toma de gammagrafías, número de punciones, análisis histopatológico (HE, inmunohistoquímica), definición y factor pronóstico de la micrometástasis. Por otro lado la extensa y compleja distribución de linfáticos desde el endometrio dificulta no sólo la identificación del ganglio centinela, sino también su interpretación⁽¹⁴⁾.

La utilización de únicamente uno de los dos trazadores así como la inyección miometrial subserosa, han arrojado resultados no satisfactorios. Ecth⁽¹³⁾ utilizó sólo azul vital en inyección miometrial subserosa en 8 pacientes y no identificó ganglio centinela alguno. Burke⁽¹⁴⁾ siguiendo el mismo procedimiento con azul vital en 15 pacientes obtuvo una tasa de identificación de 67 % con una tasa de falsos negativos de 25 %.

Este estudio demuestra la factibilidad del ganglio centinela, utilizando azul patente y coloide de azufre marcado con tecnecio 99, en el carcinoma de endometrio temprano,

específicamente en aparente estadio I, utilizando el cuello uterino como medio de inoculación del trazador. En nuestro estudio detectamos el ganglio centinela en 10 de las 14 pacientes (71,4 %), con una tasa de falsos negativos de 0 %. En las pacientes en las que se logró la identificación de por lo menos un ganglio centinela, éste reflejó con exactitud el estado de la cuenca ganglionar pélvica. La obtención de una imagen gammagráfica preoperatoria facilitó en buena medida la ubicación del mismo y es un buen factor predictivo del éxito del procedimiento. De las 11 pacientes en las que se obtuvo un foco de radioactividad en la gammagrafía, en sólo 1 no se logró identificar ganglio centinela. En ninguno de los 3 casos en los que no se obtuvo imagen gammagráfica se logró identificar ganglio centinela alguno.

Sin embargo, nuestra tasa de identificación se encuentra por debajo del porcentaje hallado en la literatura cuando se combinan azul vital más radiofármaco utilizando el trazador a nivel del cuello uterino. Pelosi utilizó azul vital más radiofármaco en cuello uterino en 11 pacientes, con una tasa de identificación del 100 % y una tasa de falsos negativos del 0 %⁽¹⁵⁾. Lelievre trabajó en idéntica forma en 12 pacientes con 92 % de identificación y 0 % de falsos negativos⁽¹⁶⁾. Barranger en 17 pacientes, logró 93 % de identificación con tasa de falsos negativos de 0 %⁽⁶⁾. La ubicación del ganglio centinela en estas series era en casi 100 % de los pacientes exclusivamente pélvica. De manera similar, el presente estudio no identificó ningún ganglio centinela extrapélvico.

A partir del caso número 9, identificamos por lo menos un ganglio centinela. La adecuación de la técnica, como la profundidad exacta de inyección en el parénquima cervical, la angulación correcta de la gamma cámara en la cavidad pélvica, cambios en la cantidad de azul vital o de azufre coloidal instilado entre otros factores, como parte de la curva de aprendizaje de todo procedimiento novedoso, deberían llevar a una mayor tasa de

identificación del ganglio centinela en los casos que evaluemos a futuro.

El alto porcentaje de unilateralidad en los hallazgos del ganglio centinela podría ser explicado por varios factores: el drenaje linfático del cuello uterino no está bien establecido y probablemente no es simétrico y pudiera existir cierta variabilidad en la inyección del trazador a nivel del cérvix entre una paciente y otra.

El 80 % de los ganglios centinelas fueron obtenidos en el territorio de la arteria ilíaca externa, lo cual concuerda con el patrón de diseminación linfática del carcinoma de endometrio⁽⁶⁾. No se detectaron ganglios centinelas paraórticos. Sin embargo, investigaciones de reciente data en las que se está utilizando azul vital y radiofármaco en inyección subendometrial peritumoral a través de histeroscopia⁽¹⁹⁻²¹⁾, están identificando ganglios centinelas tanto en la pelvis como en el área paraórtica, con una tasa de identificación entre 82 % y 100 %. Los autores de estos estudios defienden la tesis de la diseminación dual pélvica paraórtica en el carcinoma de endometrio diferenciándola de la diseminación del cáncer cervical precoz, que es esencialmente pélvica. Justifican por tanto que la mejor técnica de identificación del ganglio centinela en endometrio es a través de la inyección peritumoral. Sin embargo, en la práctica clínica la afectación metastásica paraórtica sin afectación pélvica se ubica entre el 1 % -2 %⁽⁶⁾.

Sólo logramos identificar 1 ganglio centinela por paciente. La identificación de más de un ganglio centinela está directamente asociada a una menor tasa de falsos negativos⁽²¹⁾. En promedio el número de ganglios centinelas identificados por paciente, varía de 0 a 3,7 en todas las series publicadas hasta el 2007⁽²¹⁾. Se debe por tanto aumentar los esfuerzos

para optimizar la técnica y obtener una mayor cantidad de ganglios centinelas. En cuanto al estudio histopatológico, la implementación de inmunohistoquímica con anticuerpos anticitoqueratinas es necesaria para ayudar a la identificación de focos de micrometástasis. Barranger definió micrometástasis en carcinoma de endometrio como un foco único de enfermedad metastásica no mayor de 2 mm. en el ganglio estudiado⁽⁶⁾. Esta definición no ha sido estandarizada. Yabushita demostró que la presencia de micrometástasis detectada por inmunohistoquímica es un factor predictivo de recurrencia en pacientes con carcinoma de endometrio ganglios negativos⁽²¹⁾. Es necesaria la obtención de recursos para establecer dicho procedimiento.

En conclusión, la obtención del ganglio centinela en cáncer de endometrio utilizando azul patente y radiofármaco, a través de inyección pericervical es factible y en las pacientes en las que se logre su identificación, el estado ganglionar del resto de la pelvis es 100 % predecible. No obstante, la experiencia en ganglio centinela en cáncer de endometrio sigue siendo mínima y es considerada preliminar. No hay hasta la fecha suficiente información que permita modificar los protocolos actuales de trabajo. La utilización de la vía miometrial-subserosa es considerada no apropiada. No existe suficiente evidencia que indique si la técnica peritumoral por histeroscopia es superior a la pericervical. Debemos continuar investigando las condiciones óptimas (sitio de inyección, cantidad de trazador, estudio histopatológico del ganglio), en las cuales este procedimiento produzca sus mejores resultados. El fin a seguir es evitar las disecciones ganglionares innecesarias, obteniéndose al mismo tiempo una adecuada estadificación de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Greenlee RT, Hill Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin. 2001;(51):15-36.
2. Ministerio del Poder Popular para la Salud (Venezuela). Anuario de Epidemiología y Estadística Vital. Caracas: MSDS; 2003. Disponible en: URL: <http://www.>

- msds.gov/ve/msdsnew/direccionesmsds/Epidemiologia/Estadistica/Archivos/Anuarios.htm
3. FIGO. Corpus Cancer Staging. *Int J Gynecol Obstet.* 1989;(28):90.
 4. Barakat R, Lev G, Hummer A, Sonoda Y, Chi D, Alektiar K, et al. 20 year experience in the management of endometrial cancer. A change in surgical and postoperative radiation approaches. *Gyn Oncol.* 2007;(105):150-156.
 5. Benedetti-Panizzi P, Maneschi F, Cutillo G. Linfadenectomía pélvica y paraórtica. En: Peñalver M, Méndez L, Angioli R, editores. *Oncología ginecológica. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica.* México: Mc Graw Hill Latinoamericana; 2001.p. 865-884.
 6. Barranger E, Cortez A, Grahek D, Callard P, Uzan S, Darai E. Laparoscopic sentinel procedure using a combination of patent blue and radiocolloid in women with endometrial cancer. *Ann Surg Oncol.* 2004;11(3):344-349.
 7. Abu Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Sonoda S, Aghajanian C. 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):714-718.
 8. De Hullu JA, Hollema H, Piers DA, Verheijen RH, van Diest PJ, Mourits MJ, et al. Lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol.* 2000;(18):2811-2816.
 9. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Bodurka-Bevers D, Wolf JK, Gershenson DM. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;(83):276-281.
 10. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Erdman W, Deavers M, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol.* 2002;(20):688-693.
 11. Barranger E, Grahek D, Cortez A, Uzan S, Darai E. Laparoscopic sentinel node procedure in patients with cervical cancer. *J Clin Oncol.* 2002;(20):2602-2603.
 12. Barranger E, Grahek D, Cortez A, Talbot JN, Uzan S, Darai E. Laparoscopic sentinel lymph node procedure using a combination of patent blue and radioisotope in women with cervical carcinoma. *Cancer.* 2003;(97):3003-3009.
 13. Echt ML, Finan MA, Hoffman MS, Kline RC, Roberts WS, Fiorica JV. Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine, and vulvar malignancies. *J South Med.* 1999;92:204-208.
 14. Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gerhenson D. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with high risk endometrial cancer: Results of a pilot study. *Gynecol Oncol.* 1996;62:169-173.
 15. Pelosi E, Arena V, Baudino B, Bellò M, Gargiulo T, Giusti M, et al. Preliminary study of sentinel node identification with ^{99m}Tc colloid and blue dye in patients with endometrial cancer. *Tumori.* 2002;88(Suppl):9-10.
 16. Lelievre L, Cammate S, le Frere MA, Kerrou K, Froissant S, Taurelle R, et al. Sentinel node biopsy in cervix and corpus uteri cancers. *Int J Gynecol Cancer.* 2004;14:271-278.
 17. 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;92:669-674.
 18. Maccauro M, Lucignani G, Aliberti G, Villano C, Castellani MR, Solima E, et al. Sentinel lymph node detection following peritumoral injection of 99 m-Tc labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Imaging.* 2005;32:569-574.
 19. Delaloye J, Pampallona S, Chardonnens E, Fiche M, Lehr I, De Grandi P, et al. A. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node biopsy using hysteroscopy in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;106:89-93.
 20. Wong S, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes R, Carlson DJ, et al. Sentinel lymph nodes biopsy of breast cancer. Impact of the number of SN removed on the false negative rate. *J Am Coll Surg.* 2001;192:684-689.
 21. Yabushita H, Shimazu M, Yamada H, Sawaguchi K, Nogushi M, Nakanishi M. Occult lymph node metastases detected by cytokeratin immunohistochemistry predict recurrence in node-negative endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;72:453.