

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**TOME XXXII
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Place du ganglion sentinelle dans les cancers de l'endomètre

G. DUBERNARD, P. DE SAINT-HILAIRE, I. RENAULT, R.-C. RUDIGOZ *
(Lyon)

INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre est le troisième cancer de la femme après les cancers du sein et colorectaux, avec environ 4500 cas par an et 1200 décès [1]. La probabilité pour une femme d'avoir un cancer de l'utérus pendant sa vie (80 ans) est de 1,7 %, soit une femme sur 57. Son incidence augmente avec l'âge pour atteindre 53 pour 100 000 chez les femmes de plus de 64 ans [2]. Les facteurs de risques du cancer de l'endomètre sont : l'obésité, le diabète et l'hypertension. Ces facteurs de risque sont en augmentation dans les pays industrialisés. On peut donc s'attendre à une augmentation de l'incidence de cette pathologie dans les années à venir avec des conséquences en termes de santé publique. Le diagnostic est le plus souvent suspecté devant des métrorragies post-ménopausiques avec à l'échographie, la présence d'une hypertrophie endométriale mesurée à plus de 5 mm [3].

* Service de Gynécologie Obstétrique - Hôpital de la Croix-Rousse - 103 Grande-Rue de la Croix-Rousse - 69317 Lyon cedex 04

Le diagnostic des cancers de l'endomètre repose sur la biopsie avec une analyse histologique. Le degré d'extension de la tumeur dans le myomètre ainsi que la dissémination extra-utérine (ganglionnaire, annexielle ou péritonéale) est au mieux appréciée par l'IRM. Chez 80 % des patientes, le diagnostic est fait à un stade précoce (I et II de la classification FIGO).

Le traitement chirurgical de référence est l'hystérectomie totale non conservatrice associée à une lymphadénectomie pelvienne iliaque bilatérale. La chirurgie permet l'exérèse et une stadification de la tumeur. Le pronostic est lié à l'atteinte ganglionnaire, elle-même corréllée au grade, à l'infiltration myométriale et à l'atteinte du col utérin.

STATUT GANGLIONNAIRE DANS LES CANCERS DE L'ENDOMÈTRE

L'évaluation du statut ganglionnaire a un intérêt majeur dans les cancers utérins, tant sur le plan diagnostique que pronostique. L'évaluation non chirurgicale du statut ganglionnaire des cancers utérins par le scanner, l'IRM ou la TEP-FDG n'est pas satisfaisante en termes de sensibilité [4-7]. Ce manque de sensibilité est dû au fait que ces examens ne permettent pas de déceler des métastases ganglionnaires qui ne sont pas associées à une augmentation de la taille des ganglions. Or, plus de 50 % des ganglions envahis mesurent moins de 1 cm de diamètre et 29 % des ganglions indemnes ont une taille supérieure à 1 cm de diamètre [8].

La présence d'un envahissement ganglionnaire modifie le pronostic et la stratégie thérapeutique postopératoire. Il n'existe pas de consensus sur la nécessité de réaliser un curage ganglionnaire dans les formes précoces supposées en préopératoire (stade IA grade 1 ou 2) car le risque d'envahissement ganglionnaire est faible. Tout stade I confondu, l'étude du GOG#33 retrouvait 11 % de patientes N+ [9, 10]. Chi et al., dans une série de 349 patientes opérées d'un cancer de l'endomètre de stade I, ont retrouvé 4 % de patientes N+ pour les stades Ia grade 2 et 28 % pour les stades Ic grade 3 [11]. Donc, ne pas faire les curages ganglionnaires à des patientes ayant un stade précoce supposé lors du bilan préopératoire, les exposant à un risque de poursuite évolutive avec un risque de métastases ou de récidence précoce. À l'inverse, environ 80 % des patientes vont avoir un curage ganglionnaire pelvien bilatéral dont elles vont ne tirer aucun bénéfice sur le

plan thérapeutique car N-. Ce geste les expose à un risque de surmorbidity.

Un certain nombre de complications ont été décrites et ce, d'autant plus que cette chirurgie est réalisée chez des patientes volontiers âgées et en surcharge pondérale. Les complications les plus fréquemment rapportées dans la littérature sont : les lésions des nerfs obturateurs [12], les plaies vasculaires, les lymphocèles pelviens [13] et les lymphœdèmes des membres inférieurs [14]. Cette morbidité est d'autant plus majorée en cas de prescription d'une radiothérapie adjuvante [15].

Il n'existe également pas de consensus sur l'indication d'une lymphadénectomie lombo-aortique chez les patientes N+ en pelvien. Le GOG recommande la réalisation des curages pelviens et lombo-aortique systématique [16], alors que la FIGO privilégie les curages pelviens exclusifs [17]. En France, les SOR ont adopté la position de la FIGO et réservent la réalisation d'un curage lombo-aortique, après une décision concertée, aux stades avancés ou dans les formes non endométrioïdes des cancers de l'endomètre (notamment carcinomes papillaires séreux et à cellules claires). Ce geste est idéalement réalisé par voie cœlioscopique.

Le repérage du GS dans les cancers de l'endomètre aurait pour objectifs d'améliorer le staging ganglionnaire tout en réduisant la morbidité. Mais sa réalisation dans le cancer de l'endomètre pose un certain nombre d'interrogations comme : le site d'injection, la nécessité d'une simple ou d'une double technique d'identification du ganglion sentinelle, à quel stade proposer le ganglion sentinelle, est-ce que le GS améliore le staging des patientes, et enfin quelle conduite à tenir en cas de positivité du GS.

RAPPEL SUR LE CONCEPT DU GANGLION SENTINELLE

Le ganglion sentinelle est une technique peu invasive, permettant de prédire le statut ganglionnaire sur la base d'un prélèvement ganglionnaire sélectif avec une morbidité moindre que celle engendrée par une lymphadénectomie complète. Le concept du ganglion sentinelle a été défini par Gould en 1960 dans les tumeurs parotidiennes [18, 19]. Il consiste à identifier le premier relais ganglionnaire de drainage d'un organe et donc d'une tumeur. Le statut du GS est le reflet de l'envahissement des autres ganglions. Ainsi, si ce premier ganglion

ne présente pas de cellules tumorales, on peut suspecter que le reste des ganglions de drainage sera également indemne et inversement, en cas de positivité du ganglion sentinelle, on pourra redouter un envahissement des autres ganglions du territoire lymphatique de drainage.

La validation de la technique du GS dépend du taux de détection (pourcentage de patientes avec au moins un GS identifié) et du taux de faux négatifs (pourcentage de cas avec des métastases ganglionnaires non sentinelles et GS négatif). Pour valider la technique, on considère qu'il est nécessaire d'obtenir un taux de détection supérieur à 90 % et le taux de faux négatifs inférieur à 5 %. Afin d'obtenir ces résultats, il est recommandé de pratiquer une double technique de détection : radioactive et colorimétrique. La technique du ganglion sentinelle est aujourd'hui validée dans différentes indications telles que les mélanomes [20], les cancers de la vulve [4] et les cancers du sein [21], et est en cours de validation dans le cancer du col de l'utérus.

L'analyse histologique du ou des ganglion(s) sentinelle(s) est plus fine, avec quatre niveaux de coupe pour chaque ganglion identifié. En cas de négativité du ganglion en coloration standard (hematoxiline-éosine-safran), sur chaque coupe seront réalisées des colorations spécifiques en immunohistochimie (pancytokératine AE1-AE3).

QUEL SITE D'INJECTION DANS LES CANCERS DE L'ENDOMÈTRE ?

Il s'agit de la principale difficulté dans la validation du GS dans le cancer de l'endomètre. Trois sites d'injection ont été proposés : péri-tumoral, intramyométrial et péricervical et sous-séreuse (article Delpéch et coll. 2008). Lecuru et al. ont étudié le drainage lymphatique de l'utérus et ils ont confirmé que le col de l'utérus avait un drainage iliaque externe et que ce territoire de drainage était également le principal pour le corps utérin, même si dans un certain nombre de cas un drainage lymphatique direct dans le territoire lombo-aortique était possible, mais que cela restait toujours un territoire de drainage secondaire [22].

Maccauro et al. ont évalué l'injection péri-tumorale de traceurs radioactifs et colorimétriques chez 26 patientes [23]. L'hystérocopie avait été réalisée le jour de l'intervention. Soixante-cinq ganglions sentinelles ont été identifiés dont 21 % en lombo-aortique. Le taux de détection était de 100 %. Quatre patientes sur 26 étaient métastatiques (15 %).

Une seule patiente avait un ganglion sentinelle métastatique en lombo-aortique et la tumeur était un carcinome papillaire séreux du péritoine qui est une forme histologique particulièrement agressive et lymphophile. L'injection pérítumorale a donc l'avantage de reproduire au mieux le drainage lymphatique de la tumeur, mais nécessite la réalisation d'une hystérocopie avec injection du traceur radioactif la veille ou le jour de l'intervention. Ce geste peut être réalisé sans anesthésie, mais pose des difficultés pour se procurer les traceurs radioactifs qui ne doivent pas sortir des services de médecine nucléaire.

L'injection intramyométriale et sous-séreuse du traceur pour le dépistage du GS a été évaluée chez 25 patientes par Algassen et al. [24]. Ils ont utilisé une seule technique de dépistage colorimétrique mais en multipliant les sites d'injection (quatre points sur la face antérieure et quatre points sur la face postérieure). Le taux de détection était de 92 %, la sensibilité de 62,5 % et la valeur prédictive négative de 92,5 %. Parmi les 15 patientes ayant eu un curage lombo-aortique, deux patientes (15 %) avaient des GS et aucun n'était métastatique. Dans cette étude, la sensibilité de détection est relativement mauvaise malgré ce site d'injection qui pourtant paraissait intéressant. Ce faible taux peut s'expliquer par l'utilisation d'une simple technique de détection colorimétrique.

Le dernier site d'injection évalué est l'injection péricervicale. C'est une technique qui a l'avantage d'être facile, reproductible et peu douloureuse. L'injection se fait aux quatre points cardinaux du massif cervical sur le versant exocervical. Elle permet sans difficulté de réaliser l'injection du traceur radioactif la veille de l'intervention dans le service de médecine nucléaire et du traceur colorimétrique le jour de l'intervention, lorsque la patiente est sous anesthésie générale. Barranger et al. ont réalisé une étude préliminaire évaluant ce site d'injection chez 17 patientes. Avec une double technique de détection, le taux de détection était de 94 % (16 patientes sur 17). La localisation des GS était au niveau iliaque externe dans 92,5 % des cas, iliaque commun dans 5 % des cas et dans 2,5 % des cas (une patiente) au niveau de la bifurcation lombo-aortique. Les dix GS positifs étaient tous localisés au niveau des territoires de drainages iliaques externes. Aucun GS n'était positif en lombo-aortique.

Holub et al. ont publié une série de 25 patientes, visant à comparer deux sites d'injection de bleu (péricervicale et myométriale), en utilisant la voie coelioscopique [19]. Le premier groupe incluait 13 patientes avec quatre injections intracervicales de 2 ml de bleu patenté dilué, puis en début d'intervention, trois autres injections myométriales superficielles (fond utérin, face antérieure et postérieure). Le

second groupe, 12 patientes, recevait uniquement les trois injections myométriales en début d'intervention. Le taux d'identification global était de 75 %. Dans le premier groupe, il était de 83 %, dans le deuxième groupe, de 61,5 %. Les auteurs en concluaient que l'association d'injection de bleu dans le col et le myomètre permettait d'améliorer le taux de détection du GS dans les cancers de l'endomètre. Le site d'injection intracervicale est décrit, mais sa sensibilité de détection semble supérieure par rapport à l'injection intramyométriale. Il est important de rappeler que dans le concept du GS, le GS est le premier ganglion où se draine l'organe avant d'être un drainage de la tumeur. Ce drainage d'organe a d'ailleurs été confirmé dans le sein par l'étude FRANSENODE [25]. Donc peu importe le site d'injection, ce qui compte c'est que ce site soit facilement accessible pour que l'injection soit de bonne qualité.

DOUBLE TECHNIQUE DE DÉTECTION DU GS

Il ne fait actuellement aucun doute qu'une double technique de détection (isotopique et colorimétrique) augmente la sensibilité de détection des GS. Les premières études sur la détection du GS dans le cancer de l'endomètre ont été effectuées par des méthodes colorimétriques seules après injection intramyométriale. La première série a été rapportée par Burke et al. en 1996 sur 15 patientes opérées par laparotomie avec des injections sous-séreuses. Le taux d'identification était de seulement 67 % [26]. Il semble que la technique isotopique seule est plus sensible que la technique colorimétrique. Nikura et al. retrouvaient un taux de détection de 82 % après une injection isotopique en sous-séreux [27]. Avec une double technique de détection, la sensibilité de détection est comprise, selon les études, entre 92 et 100 % [19, 23, 28, 29]. Dans l'étude de Ballester et al. incluant 46 patientes avec une injection intracervicale, le taux global de détection était de 87 % (40 sur 46 patientes) [30]. Parmi les 7 patientes qui avaient eu une simple détection colorimétrique, le taux de détection était de 57 % contre 91 % en cas de double détection avec une différence statistiquement significative ($P = 0,01$). Il convient donc de réaliser une double technique de dépistage comme cela est par ailleurs recommandé dans les autres indications.

À QUELLES PATIENTES PROPOSER UN GS ?

Mariani et al. ont proposé de ne pas réaliser de lymphadénectomie chez les patientes avec un cancer de l'endomètre et une absence d'invasion myométriale (sans tenir compte du grade), ainsi que pour les tumeurs de grade 1 ou 2 avec une invasion myométriale inférieure à 50 %, d'une taille inférieure à 2 cm et sans signe de localisation en dehors du corps utérin [31]. La difficulté est de déterminer ce stade de façon précise en préopératoire. Ballester et al. ont montré une très mauvaise corrélation entre le stade supposé en préopératoire par l'IRM et le stade histologique définitif [30]. Parmi les 6 patientes de stade Ia supposé à l'IRM en préopératoire, l'examen histologique définitif a retrouvé 1 stade Ia, 2 stades Ib, 2 stades Ic et 1 stade IIb. Pour les 16 patientes de stade Ib supposé en préopératoire, il s'agissait à l'examen histologique final de 6 stades Ia, 8 stades Ib, 1 stade Ic et 1 stade IIIc. Enfin, pour les 14 patientes supposées Ic en préopératoire, il s'agissait au final de 3 stades Ib, 2 stades Ic, 1 stade IIa et 8 stades IIIc. Donc seulement 26 % des patientes avaient été correctement stadiées par l'IRM.

De plus, il paraît difficile de se baser uniquement sur l'examen extemporané pour préciser le grade et le degré d'infiltration myométriale en per-opératoire, pour décider ou non de la réalisation d'un curage ganglionnaire complémentaire.

LE GANGLION SENTINELLE AMÉLIORE LE STAGGING DES PATIENTES

Il semble que le GS améliore le staging des patientes. En effet, dans l'étude de Ballester et al., sept des dix patientes avec une atteinte ganglionnaire métastatique avaient en réalité des micrométastases et près de 60 % de ces micrométastases ont été diagnostiquées à l'issue de l'examen anatomo-pathologique avec une étude immunohistochimique [30]. Ces patientes ont donc été upgradées en stade IIIc. À l'inverse, l'examen histologique classique aurait sans doute ignoré ces ganglions métastatiques. Et pour sept patientes N+, la décision d'une radiothérapie adjuvante a été décidée sur la seule présence de micrométastases ganglionnaires.

La présence de micrométastases dans les ganglions de patientes opérées d'un cancer de l'endomètre semble avoir des conséquences en termes de survie sans récurrence et survie globale. Yabushita et al., dans une étude rétrospective incluant 36 patientes de stade I, ont recherché, a posteriori, la présence d'un immuno-marquage positif à la cyto-kératine dans les ganglions et corrélé cet immuno-marquage avec le risque de récurrence [32]. Quatorze patientes avaient un immuno-marquage positif et parmi ces patientes, cinq ont récidivé. À l'inverse, parmi les 22 patientes sans immuno-marquage, aucune n'a récidivé. Une analyse multivariée a été réalisée évaluant différents critères de récurrence tels que : l'immuno-marquage ganglionnaire à la cyto-kératine, la profondeur d'infiltration myométriale, le grade histologique et la présence d'embolie lympho-vasculaire. Seule la présence d'un immuno-marquage positif ganglionnaire était significativement liée avec le risque de récurrence ($P = 0,0096$). De plus, Havrilesky et al. ont démontré l'intérêt de dépister et de réséquer chirurgicalement ces micrométastases [33]. Dans leur étude rétrospective, ils ont inclus 96 patientes N+ dont 45 avec des micrométastases. La survie à 5 ans était de 63 % dans le groupe micrométastases contre 50 % dans le groupe macrométastases sans résidu tumoral macroscopique et 43 % dans le groupe macrométastases avec résidu ($P = 0,009$).

CONCLUSION

Le GS dans le cancer de l'endomètre est une technique peu invasive qui pourrait permettre d'améliorer le staging des patientes sans augmenter la morbidité. Cette technique n'est pas validée dans le cancer de l'endomètre et sa réalisation ne doit pas être réalisée en dehors d'essais cliniques. Une étude multicentrique nationale est en cours pour valider la technique du GS dans le cancer de l'endomètre. Une double technique de détection combinant un traceur radioactif et un colorimétrique est réalisée pour augmenter le taux de détection. Le site d'injection qui a été retenu est l'injection intracervicale des traceurs car c'est la technique la plus reproductible. En fonction des résultats de cette étude, de la possibilité d'un drainage lymphatique direct en lombo-aortique du corps utérin et pour diminuer les risques de faux négatifs, il sera peut être intéressant de combiner une injection intracervicale et corporelle le jour de l'intervention.

Mais cette technique de dépistage pose de nouvelles questions : que faire des patientes N+ avec simplement la présence de micro-métastases, faut-il réaliser un curage lombo-aortique systématique chez les patientes N+ en pelvien ? En ce qui concerne les micrométastases, nous avons pris le parti de les traiter comme des patientes N+ et de réaliser une irradiation adjuvante. Nous ne réalisons pas de curage lombo-aortique systématique sauf pour les patientes massivement métastatiques en pelvien ou ayant une forme histologique particulièrement agressive, comme par exemple des carcinomes papillaires séreux du péritoine (discutable à nuancer).

Résumé

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent dans les pays industrialisés et il affecte les femmes en période post-ménopausique. Son incidence dans la population générale va s'accroître dans les années à venir en raison de l'incidence élevée des facteurs prédisposants (obésité, diabète et hypertension). Le traitement est chirurgical dans un premier temps et consiste classiquement à réaliser une hystérectomie extra-faciale, une annexectomie bilatérale et des curages ganglionnaires iliaques externes sous-veineux bilatéraux.

Plus de 50 % des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués à un stade précoce, sans diffusion extra-utérine (stade I). À ces stades, le bénéfice du curage ganglionnaire est discuté. En effet, positif chez environ 10 % des patientes, cela signifie que pour 90 % des autres patientes, ce curage est réalisé sans bénéfice pour les patientes et les expose même à une morbidité per- et postopératoire accrue. C'est devant ces constatations que certaines équipes ont voulu développer la technique du ganglion sentinelle dans cette pathologie. Cette technique est en cours de validation, mais pose de nombreuses difficultés sur le site d'injection (péricervical, péritumoral ou intramyométrial et sous-séreux), sur l'utilisation d'une simple ou double technique de détection, sur la conduite à tenir en cas de positivité du ganglion sentinelle (curages ganglionnaires iliaques primitifs et/ou lombo-aortique complémentaire ou extension des champs d'irradiation). Ces différents points sont abordés dans ce chapitre et seront discutés lors des prochaines Journées du Collège.

Mots clés : cancer de l'endomètre, ganglion sentinelle, chirurgie, curage ganglionnaire

Bibliographie

- [1] Hill C, Doyon F. [The frequency of cancer in France: all ages and under age 15, mortality in 2003 and trends since 1968]. *Bull Cancer* 2007;94:7-13.
- [2] Cancer de l'endomètre. Stades non métastatiques. Paris, John Libbey ed, 2001.
- [3] 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;24:558-65.
- [4] 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;83:276-81.
- [5] Chao A, Chang TC, Ng KK, Hsueh S, Huang HJ, Chou HH, Tsai CS, Yen TC, Wu TI, Lai CH. 18F-FDG PET in the management of endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:36-44.
- [6] Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Hagiwara S, Fukasawa I, Inaba N, Kaji Y, Sugimura K. Performance of FDG-PET/CT in the diagnosis of recurrent endometrial cancer. *Ann Nucl Med* 2008;22:103-9.
- [7] Chung HH, Kang WJ, Kim JW, Park NH, Song YS, Chung JK, Kang SB. The clinical impact of [(18)F]FDG PET/CT for the management of recurrent endometrial cancer: correlation with clinical and histological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1081-8.
- [8] Follen M, Levenback CF, Lyer RB, Grigsby PW, Boss EA, Delpassand ES, Fornage BD, Fishman EK. Imaging in cervical cancer. *Cancer* 2003;98:2028-38.
- [9] Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60:2035-41.
- [10] Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55-65.
- [11] Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, Levine DA, Sonoda Y, Alektiar K, Brown CL, Abu-Rustum NR. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:269-73.
- [12] Rafii A, Querleu D. Laparoscopic obturator nerve neurolysis after pelvic lymphadenectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13:17-9.
- [13] Benoit L, Boichot C, Cheyrel N, Arnould L, Chauffert B, Cuisenier J, Fraisse J. Preventing lymphedema and morbidity with an omentum flap after ilioinguinal lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2005;12:793-9.
- [14] Logmans A, Kruyt RH, de Bruin HG, Cox PH, Pillay M, Trimbos JB. Lymphedema and lymphocysts following lymphadenectomy may be prevented by omentoplasty: A pilot study. *Gynecol Oncol* 1999;75:323-7.
- [15] Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L, Mangioni C. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997 350:535-40.
- [16] International Federation of Gynecology and Obstetrics. Corpus cancer staging. 1989; 28:189-90.
- [17] American Joint Committee on Cancer, 4th. Philadelphia, ed Lippincott, 1992.
- [18] Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77-8.
- [19] Holub Z, Jabor P, Kliment L. Comparison of two procedures for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer: a pilot study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:53-7.
- [20] Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
- [21] Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1994;220:391-8.
- [22] Lécuru F, Neji K, Robin F, Darles C, de Bièvre P, Taurelle R. [Lymphatic drainage of the

uterus. Preliminary results of an experimental study]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997;26: 418-23.

[23] Maccauro M, Lucignani G, Aliberti G, Villano C, Castellani MR, Solima E, Bombardieri E. Sentinel lymph node detection following the hysteroscopic peritumoural injection of ^{99m}Tc-labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:569-74.

[24] Altgassen C, Pagenstecher J, Hornung D, Diedrich K, Hornemann A. A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:457-61.

[25] Rodier JF, Velten M, Wilt M, Martel P, Ferron G, Vaini-Elies V, Mignotte H, Bremond A, Classe JM, Dravet F, Routiot T, de Lara CT, et al. Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3664-9.

[26] 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;62:169-73.

[27] Niiikura H, Okamura C, Utsunomiya H, Yoshinaga K, Akahira J, Ito K, Yaegashi N. Sentinel lymph node detection in patients with en-

dometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004;92:669-74.

[28] Barranger E, Cortez A, Grahek D, Callard P, Uzan S, Darai E. Laparoscopic sentinel node procedure using a combination of patent blue and radiocolloid in women with endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11:344-9.

[29] Fersis N, Gruber I, Relakis K, Friedrich M, Becker S, Wallwiener D, Wagner U. Sentinel node identification and intraoperative lymphatic mapping. First results of a pilot study in patients with endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:339-42.

[30] Ballester M, Dubernard G, Rouzier R, Barranger E, Darai E. Use of the sentinel node procedure to stage endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1523-9.

[31] Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1506-19.

[32] Yabushita H, Shimazu M, Yamada H, Sawaguchi K, Noguchi M, Nakanishi M, Kawai M. Occult lymph node metastases detected by cyto-keratin immunohistochemistry predict recurrence in node-negative endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80:139-44.

[33] Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;99: 689-95.