

LENFATİK HARİTALAMANIN SERVİKS KANSERİ YÖNETİMİNDEKİ ÖNEMİ

THE VALUE OF LYMPHATIC MAPPING IN THE MANAGEMENT OF CERVICAL CANCER

Samet TOPUZ, Ahmet Cem İYİBOZKURT, Süleyman AKHAN, Yavuz SALİHOĞLU,
Ergin BENGİSU, Sinan BERKMAN*

ÖZET

Serviks kanseri tüm dünyada 40 yaş altı kadınlar arasında görülen ikinci en sık kanserdir. Erken evre serviks kanserlerinde en sık uygulanan tedavi radikal histerektomi ve pelvik lenf adenektomidir. Radikal cerrahi uygulanan hastaların %90'ında lenf nodu (LN) metastazı bulunmamaktadır. Dolayısıyla pek çok hastada yapılan lenf adenektominin hastanın prognozuna olumlu katkısı olmaz, diğer yandan lenf adenektomiye bağlı morbiditenin artma riski vardır. Günümüzde preoperatif dönemde LN metastazını kesin olarak belirleyecek bir yöntem bulunmamaktadır. Ancak son yıllarda serviks kanseri olgularında lenfatik haritalama yöntemi kullanılarak seçilmiş hastalarda cerrahiye lenf adenektomi eklenip, diğer hastalarda lenf adenektomi komplikasyonlarından kaçınmayı amaçlayan çalışmalar yapılmıştır. Bu derlemede serviks kanseri yönetiminde lenfatik haritalamanın önemi araştırılmıştır. Değişik araştırmacılar lenfatik haritalama tekniğinde mavi boya, sintigrafi ve kombine yöntemler kullanılarak sentinel lenf nodu araştırılması yapmış en başarılı sonuçlar kombine yöntemde elde edilmiştir.

Teorik olarak SLN biyopsisi negatif ise lenf adenektomi yapılmamalı, radikal histerektomi yapılmalıdır. SLN biyopsisi pozitif ise lenf adenektomi yapılmalı, radikal histerektomi yapılmamalıdır.

Lenfatik haritalama ve SLN identifikasyonu uygulaması kolay ve iyi tolere edilen, erken evre serviks kanserlerinde uygulanabilir bir yöntem gibi gözükmektedir. Bu gruptaki hastalar LN metastaz oranları düşük olduğu için selektif nodların araştırılmasından yarar görebilirler.

Anahtar kelimeler: Lenfatik haritalama, serviks kanseri, yönetim

ABSTRACT

Cervical cancer is second most common cancer among women under the age of forty years in the world. Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy are the mostly used procedures in early stages of cervical cancer. In 90% of the patients undergone radical hysterectomy pelvic lymph node metastasis were negative. Therefore pelvic lymphadenectomy do not add any benefit to the survival of the patients, on the contrary the morbidity may increase due to procedure. Currently no method is present to detect accurately preoperative lymph node metastasis. But in the past years sentinel lymph node studies were performed, to perform lymphadenectomy in node positive patients and to avoid lymphadenectomy due to complications in node negative patients. In this paper the value of lymphatic mapping in the management of cervical carcinoma is reviewed. Various investigators studied patent blue, lymphoscintigraphy and combine methods to evaluate the sentinel lymph node metastasis and best results were obtained by combine methods.

Theoretically lymphadenectomy should be avoided and radical hysterectomy should be performed in sentinel node negative patients and lymphadenectomy should be performed and radical hysterectomy should be avoided in sentinel node positive patients. Lymphatic mapping and sentinel lymph identification seem feasible, well tolerated and applicable procedure in early stages of cervical carcinoma. Patients in this group might benefit from lymphatic mapping and sentinel lymph node identification due to low incidence of lymphatic metastasis.

Key words: Lymphatic mapping, cervical cancer, management

GİRİŞ

Serviks kanseri tüm dünyada 40 yaş altı kadınlar arasında görülen ikinci en sık kanserdir. Her yıl yaklaşık 450,000 yeni olguya tanı koyulmaktadır. Bu olguların %25'i radikal cerrahiye adaydır (25). Erken evre serviks kanserlerinde en sık uygulanan tedavi radikal histerektomi ve pelvik lenf adenektomidir. Radikal cerrahi uygulanan hastaların %90'ında lenf nodu (LN) metastazı bulunmamaktadır (23). Dolayısıyla pek çok hastada yapılan lenf adenektomisinin hastanın prognozuna olumlu katkısı olmaz, diğer yandan lenf adenektomiye bağlı morbiditenin artma riski vardır. Günümüzde preoperatif dönemde LN metastazını kesin olarak belirleyecek bir yöntem bulunmamaktadır. Ancak son yıllarda serviks kanseri olgularında lenfatik haritalama yöntemi kullanılarak seçilmiş hastalarda cerrahiye lenf adenektomi eklenip, diğer hastalarda lenf adenektomi komplikasyonlarından kaçınmayı amaçlayan çalışmalar yapılmıştır (6,8,21,24,28). Bu derlemede serviks kanseri yönetiminde lenfatik haritalamanın önemi araştırılmıştır.

Serviks Kanseri Yayılma Yolları ve Etkilenen Lenf Nodları

Lenfatik haritalama yöntemine geçmeden önce serviks kanserinin yayılma yolları, LN tutulumunun önemi ve evrelere göre tedavisi ile ilgili bilgileri gözden geçirmekte fayda vardır. Serviks kanseri temel olarak üç yolla yayılır.

Direkt

Vagina

Endometrium

Parametrium

Komşu organlar

Hematojen

Lenfatik

Lenfatik yayılımda paraservikal, üretral, obturuar, hipogastrik, eksternal iliak ve sakral lenf nodları primer lenf nodlarını oluştururken, iliak kommunis, inguinal ve paraaortik lenf nodları sekonder lenf nodlarını oluşturur. Tümörün büyüklüğü, tümörün parametriuma ilerlemesi, lenfovasküler invazyon varlığı, stromal invazyon varlığı gibi faktörler lenfatik yayılımı artırır.

Serviks Kanserinde LN Tutulumunun Prognostik Önemi

Serviks kanserinde LN metastazı en önemli prognostik faktörlerden biridir. Adjuvan tedavinin planlanmasında kesin rol oynar. LN ve cerrahi sınırların negatif olduğu hastalarda prognoz çok iyidir. Bu hastalarda nüks olasılığı az olup, pelvik rekürrens yaklaşık %10 dur (8). Muhtemelen histolojik olarak saptanamayan veya lenfatik sistemdeki gizli kalan mikrometastazlar hastaliksız geçen farklı sürelerden sonra rekürrenslere neden olmaktadır (11). Evre I-IIA serviks kanserli radikal histerektomili ve lenf adenektomi uygulanan kadınlarda 5 yıllık sağkalım LN negatif ise %91, LN pozitif ise %65 tir (4).

Serviks Kanseri Tedavisi ve Lenf Adenektomi Komplikasyonları

Serviks kanseri tedavi prensipleri diğer malignitelerle aynıdır. Hem primer lezyonlar hem potansiyel yayılma alanları tedavi

Tablo 1. Serviks kanserinde evrelere göre pelvik ve para-aortik LN tutulumu (3).

Evre	Pelvik LN	Para-aortik LN
IA1 (1-3mm / <7 mm)	<1	0
IA2 (3-5mm / <7mm)	5	<1
IB	16	2
II	25	14
III	45	30
IVA	55	40

Tablo 2. Serviks kanserinde evrelere göre rekürrens oranları (27).

Evre	%
I	1-7
II	5-23
IIIA	10-40
IIIB	17-45

edilmelidir. Primer tedavide cerrahi ve radyoterapi olmak üzere iki seçenek vardır. Radyoterapi hastalığın tüm evrelerinde uygulanabilirken, cerrahi evre IB1 aşamasına kadar olan olgularda uygulanabilir. Evre I serviks kanserinde radyoterapi ve cerrahi tedaviden sonra 5 yıllık sağ kalım oranları birbirine yakın olup % 85 civarındadır. Özellikle overlerin korunması gereken genç hastalarda cerrahi tedavinin radyoterapiye üstünlükleri vardır. Radyasyon tedavisi uygulanan hastaların %8'inde tıbbi veya cerrahi girişim gerektirecek düzeyde kronik mesane ve barsak problemleri ortaya çıkabilmektedir (1). Erken evre serviks kanseri cerrahi tedavisinde radikal histerektomi ve pelvik lenf adenektomi yapılır. Ancak lenf adenektomisinin hasta morbiditesini artıran bazı komplikasyonları vardır (1,15).

Vasküler hasar

Nöral hasar

Lenfokist oluşumu

Adezyon oluşumu

Kanama

Enfeksiyon

Barsak hasarı

Adjuvan RT uygulananlarda

Lenf ödem

Radyoterapiye bağlı komplikasyonlar

İmmun sistem olumsuz etkilenebilir

Oysa cerrahi uygulanan erken evre serviks kanseri olgularında LN tutulumu nadir değildir (Tablo 1). Dolayısıyla lenf adenektomisinin morbiditesini hastaya yüklememek için lenfatik haritalama yöntemi kullanılarak seçilmiş olgularda lenf adenektomi yapmak mümkündür

Lenfatik Haritalama Tarihiçesi ve Mantığı

Yaklaşık 10 seneden beri lenfatik haritalama yöntemi malign

melanom, meme kanseri, kolorektal kanserler, akciğer küçük hücre dışı kanserler, baş ve boyun yassı epitel hücreli kanserler ve vulva kanseri tedavisinde başarıyla uygulanmakta ve komplet lenf adenektomiye önleyerek cerrahiye bağlı morbiditeyi azaltmaktadır (Tablo 3) (7-9,12,14,16,19,20,26). Bu teknikle primer tümörün hemen yanındaki doku vital boya maddesi veya radyo-izotop süspansiyonu enjeksiyonu yapılmaktadır. Materyal bölgesel lenfatikler tarafından alınarak bir veya daha fazla sentinel lenf nod tarafından toplanmaktadır. Lenfatik drenajın olduğu alanlarda bu spesifik nodun veya nodların patolojik durumu çok önemli olup ilk bölgesel lenfatik drenaj alanının durumunu yansıtmaktadır. Klinik olarak LN negatif olan hastadan SLN biyopsisi alınır. Sonuç lenf adenektominin gerekli olup olmadığını belirler. Bu teknik genellikle erken meme kanserlerinde ve cilt melanomlarında uygulanmıştır. Jinekolojide de vulva, endometriyum ve serviks kanserlerinde intraoperatif lenfatik haritalama yapma gündeme gelmiştir.

Tablo 3. Lenfatik haritalamanın uygulandığı solid tümörler.

Jinekolojik olmayan kanserler	Jinekolojik kanserler
Malıgn melanom	Vulva
Meme	Endometrium
Kolorektal	Serviks
Akciğer küçük hücre dışı kanserler	
Baş ve boyun yassı epitel hücreli kanserler	

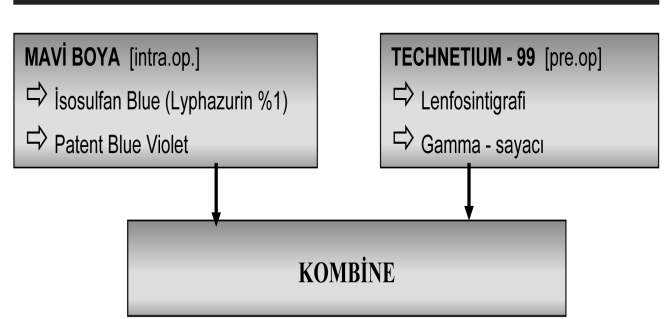
Serviks Kanseri Lenfatik Haritalama

Serviks kanseri çeşitli nedenlerden dolayı lenfatik haritalama için uygun bir hastalıktır. Erken evrelerde bile LN metastaz oranları yüksektir (Evre IB1 ~%15) (29,30). Bu hastaların %80'den fazlasının lenf adenektomiden fayda görmediği buna karşılık operasyon zamanının uzaması, kan kaybının artması, lenfokist ve lenfödem oluşma riskinin artması gibi komplikasyonlarla yüz yüze geldikleri bilinmektedir. Serviks orta hatta bulunan bir organ olup lenfatik drenajı karışıktır. Tüm lenf nodlarının çıkarıldığına emin olmak için çok kapsamlı bir pelvik diseksiyon gerekir. Tümörün büyüklüğü, morfolojisi veya lokalizasyona bakarak ile pozitif LN lokalizasyonu tanımlamak mümkün değildir. LN pozitif saptanan hastalarda radikal pelvik cerrahi uygulanmadan radyoterapi veya kemo-radyasyon uygulayarak tedavi imkanı vardır. Radikal cerrahi uygulanacak olan hastalarda lenfatik haritalama ve sentinel nod identifikasyonunun mantıklı olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (6,8,10,21,23,25,28). Güvenli bir lenfatik haritalama stratejisi erken evre serviks kanserinde cerrahi yaklaşımı değiştirebilir. Böylelikle agresif lenf adenektominin olası komplikasyonlarının önüne geçmek mümkün olabilecektir.

Lenfatik Haritalamada Yöntemler ve Teknik

Lenfatik haritalamada temel olarak iki yöntem kullanılmakta-

dır. Boyama, sintigrafik yöntemler veya bu ikisinin kombinasyonu (Şekil 1).



Şekil 1. Lenfatik haritalamada kullanılan temel yöntemler

Preoperatif lenfosintigrafi: Tümör çevresinde dört kadrana 1-1.5 ml teknesyum-99 enjekte edilir. Pek çok hasta bu esnada hafif bir ağrıdan yakınır, ancak ağrı çabuk geçer. Enjeksiyon, vaginaya kaçığı önlemek için 25 gauge'lık bir iğne ile sabit bir basınçla zorlamadan yapılmalıdır. İlk sintigrafiler 30 dakika sonra alınır ve sentinel nod saptanması için 3 saate kadar uzatılabilir. Anatomik belirteçler konarak anterior, posterior ve oblik görüntüler elde edilir. Teknesyum-99'un ömrü 6 saattir. Enjeksiyondan operasyona kadar geçen süre 18 saati geçerse operasyondan 1-6 saat önce radyonüklid enjeksiyonu tekrarlanmalıdır.

Intra-operatif lenfatik haritalama: Hasta jinekolojik pozisyonunda yatırılır. Batına girmek için laparotomi veya laparoskopi kullanılabilir. Retroperitoneal alan diseke edilip lenf nodları açığa çıkartılır. Boyanın verilmesi ile parametrial lenfatiklere ve pelvik lenf nodlarına geçmesi arasında 5-10 dakikalık bir pencere dönemi vardır. Bu nedenle boya enjekte edilmeden önce retroperitoneuma girip ilgili lenfleri ortaya çıkarmakta fayda vardır. Vaginal spekulumlar takılarak 1,5-4 ml izosulfan blue (Lyphazurin %1) veya patent blue violet lezyonun hemen yanındaki stromaya saat 3, 6,9 ve 12 hizasında olmak üzere 4 kadrandan enjekte edilir. Açığa çıkan lenf nodlarının mavi boya ile boyanıp boyanmadığı kontrol edilir. Kombine yöntem uygulanacaksa, diğer yandan bir el gama sayacı ile radyoaktif lenf nodları saptanır. Çıkartılan LN aktivitesi vücut dışında ölçülür. Lenf nodunun aktivitesi zemindeki aktiviteden 10 kat fazla ise sentinel lenf nodu (SLN) kabul edilir. Saptanan sentinel nodlardan biyopsi yapılır. Biyopsi sonucu (+) ise lenf adenektomiye devam edilir, (-) ise lenf adenektomiye son verilir. Lenfatik haritalama yöntemin başarılı olması için servikal stromanın boyutu önem taşımaktadır. Tümörün boyutu çok fazla ise tümör lenfatik kanalları invaze edeceği için boya absorpsiyonunda problemler olabilir. Konizasyonlu hastalarda stroma azalmıştır, verilen boyanın retroperitoneuma ve rektuma gitme riski vardır. Büyük egzofitik tümörü olanlarda enjeksiyon için lateral retraktörler gerekebilir veya açılı iğneler kullanılabilir.

Tablo 4. Malur ve ark.'larının boyama, radyonüklid ve kombine yöntemle ilgili sonuçları.

	Vital bota	Teknesyum 99	Kombine	Toplam
Hasta sayısı	9	21	20	50
SLN	(5/9) %55.5	(16/21) %76.2	(18/20) %90	(39/50) %78
Sensitivite	(1/2) %50	(0/0)	(4/4) %100	(5/6) %83.3
Spesivite	(3/3) %100	(16/16) %100	(14/14) %100	(33/33) %100
Pozitif prediktif değer	(1/1) %100	(0/0)	(5/5) %100	(6/6) %100
Negatif prediktif değer	(3/4) %75	(16/16) %100	(14/14) %100	(33/34) %97
Doğruluk	(4/5) %80	(16/16) %100	(18/18) %100	(38/39) %97
Yanlış negatiflik oranı	(1/2) %50	(0/0)	(4/4) %100	(1/6) %16.6

Tablo 5. Değişik çalışmacıların boya, radyonüklid ve kombine yöntemle SLN yakalama oranları.

	Saptanan SLN sayısı / Hasta sayısı yüzde (%)			
Dargent ve ark(6)	(14/26) %54			(14/26) %54
O'Boyle ve ark (24)	(12/20) %60			(12/20) %60
Van Dam ve ark (29)		(21/25) %84		(21/24) %84
Verheijen ve ark(30)		(8/10) %80		(8/10) %80
Levenback ve ark(19)	(34/39) %87	(39/39) %100	(39/39) %100	(37/39) %94
Malur ve ark (21)	(5/9) %56	(16/21) %76	(18/20) %90	(39/50) %78

Serviks Kanserinde Lenfatik Haritalama ile SLN İdentifikasyonu

Malur ve ark. (21) 50 hastalık serilerinde SLN saptama oranını, boyama yönteminde %55,5, radyoizotop kullanımında %76,2, kombine yöntemde ise %90 olarak saptamışlar (Tablo 4). SLN yakalamada olduğu gibi sensitivite, spesivite pozitif belirleyicilik değeri ve negatif belirleyicilik değerleri kombine yöntemde en yüksek bulunmuş.

Verheijen ve ark. (30) kombine yöntem kullanarak 10 hastanın sekizinde (%80) sentinel nod saptamışlar. Diğer çalışmacıların sonuçlarına (6,8,21,24,29) Vbaktığımızda (Tablo 5), SLN yakalama oranı sadece mavi boya yönteminde tatmin edici olmaktan uzaktır ve %60 civarındadır. İntraoperatif sintigrafi kullanıldığında SLN yakalama oranı artmış (%70), kombine yöntemde ise en iyi sonuçlar (%90<) elde edilmiştir.

Kushner ve ark. (17) laparoskopi kullanarak serviks kanserinde lenfatik haritalama yöntemini kullanmışlar. Mavi boya kullandıklarında sensitivite %67,7 iken kombine yöntem ile sensitivitenin %100'e çıktığını saptamışlar. Lambaudie ve ark. (18) laparoskopi kullanarak yaptıkları çalışmada kombine yöntem ile sentinel lenf nodu yakalama başarılarını sensitivite= %66, spesivite=%100 olarak bulmuşlar.

Pelvik sentinel lenf nodları daha çok uterin arter çıkışında veya kommon iliak arter bifurkasyonu civarında bulunurlar. Dargent ve ark. (6) sentinel lenf nodlarının daha çok interiliak alanda olduğunu bildirmişlerdir. Diğer yandan pelvik LN metastazları daha çok eksternal iliak (%22,9), internal iliak (%17,4), kommon iliak (%12,7) ve parametriumda

(%11,1) bulunur (6,8,21,23,24,28). Serviks kanserinde tümör hücrelerinin ilk drene olduğu alanları bilmek özellikle mavi boya kullanarak yapılan lenfatik haritalama yönteminde kolaylık sağlar.

Medial ve parametrial nodları lenfosintigrafi ile saptamak, enjeksiyon alanında çok yüksek aktivite varlığı nedeniyle zordur. Aynı nedenden dolayı medial, parametrial lenf nodlarını mavi boya yöntemi ile de saptamak zordur. Bader ve ark.(2) 619 olguluk radikal histerektomi serilerinde 61 hastada tek lenf nodunu, 59 hastada iki lenf nodunu pozitif bulmuşlar. Tek lenf nodu pozitif olanlarda dağılım eksternal iliak %43, obturator %26, parametrium %21, iliak %7, presakral %1 ve paraortik şeklindedir. Dolayısıyla tek lenf nodu pozitif ise sentinel lenf nodu çalışmalarında öncelikle eksternal iliak, obturator ve parametrial nodların öncelikle bakılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir

Levenback ve ark. (19) preoperatif sintigrafinin klinik karar vermede çok az etkisi olduğunu dolayısıyla lenfatik haritalamada standart bir işlem olmasının yararının olmayacağını savunmaktadırlar. Pozitron emisyon tomografisinin lenfatik haritalama ile birleştirildiğinde erken metastazları yakalamada daha başarılı sonuçların elde edilebileceğini ileri sürmektedirler.

SLN Saptanamama Nedenleri

Özellikle mavi boya kullanılarak elde edilen sentinel nod saptama oranları çok tatminkar değildir. Sentinel nod saptanamamasının çeşitli nedenleri olabilir. Aşağıda olası nedenler sıralanmıştır.

Enjekte edilen vital boya miktarı yetersiz olabilir. Boya miktarı 1,5 - 4 ml olmalıdır.

Boya miktarı yeterli olsa bile bazen verilen boya vagina ya da peritona kaçabilir.

İnjesiyon özellikle büyük tümörlerde doğru yere yapılmamış olabilir.

Medial parametrial nodlar küçük olmaları nedeniyle radyokolloid (Tc - 99) ve vital boyalar ile saptanmalarını güç olabilir.

Diseksiyon sırasında lenfatik kanalların zarar görebilir, boya dışarıya kaçabilir

Tümör büyük ise lenfatik kanallar tümör ile tıkanarak boyanın absorpsiyonunda problemler olabilir büyük olması

Tıpkı primer tümör kitlesinde olduğu gibi LN büyük olursa lenfatik haritalamada başarılı olma şansı azalmaktadır. Meme kanseri ve melanomada preoperatif olarak büyük LN (3 santim civarında) saptanan hastalar SLN uygulamasının dışında tutulmuşlardır (16,31) . Bu kriter gelecekte de serviks kanseri olgularında lenfatik haritalama açısından muhtemel bir dışlama sebebi olabilir.

Lenfatik Haritalamada Kullanılan

Yöntemlerin Yan Etkileri

Lenfatik haritalamada kullanılan yöntemlerin nadir de olsa bazı yan etkileri mevcuttur (5).

Postoperatif ilk 24 saatte idrarın yeşil renge boyanması

Enjesiyon yerinde kısa süreli ağrı

Oksijen satürasyonunda geçici düşme (Bu gerçek bir düşme-yi değil absorbe edilen boya maddesinin hemoglobin konsantrasyonunu ölçen spektroskopide oluşturduğu dalga boyu etkileşiminden kaynaklanan bir yanılısamadır).

Anaflaktik reaksiyon

Sonuç

Lenfatik haritalama ve SLN identifikasyonu uygulaması kolay ve iyi tolere edilen, erken evre serviks kanserlerinde uygulanabilir bir yöntem gibi gözükmektedir. Bu gruptaki hastalar LN metastaz oranları düşük olduğu için selektif nodların araştırılmasından yarar görebilirler. Teorik olarak SLN biyopsisi negatif ise lenf adenektomi yapılmamalı, radikal histerektomi yapılmalıdır. SLN biyopsisi pozitif ise lenf adenektomi yapılmalı, radikal histerektomi yapılmamalıdır.

Küçük tümörlerde SLN identifikasyon oranı daha yüksektir. Araştırmaların henüz başlangıcında bile yanlış negatif oranları düşüktür. Ancak eldeki tekniklerle SLN tanımlama oranı %100 değildir. SLN yakalama oranını yükseltmek için kombine yöntemler kullanılmalıdır (intraoperatif radyokolloid + vital boya). Preoperatif lenfosintigrafinin yararı yok gibidir. PET gibi yeni görüntüleme yöntemleri lenfatik haritalama işlemine kombine edilebilir. Standart patolojik yöntemlerle (H&E) mikroskopik LN metastazları tanımlanamayabilir. Sentinel lenf nodlarındaki mikro metastazları saptamak için moleküler biyolojik ve sitokeratin immun histokimyasal yöntemler kullanılarak ileri evreleme yapılmalıdır

Günümüzde teknolojiye paralel olarak gereksiz agresif kanser cerrahisinden uzaklaşmaya başlanılmıştır. Lenfatik haritalama ve SLN tanımlanması araştırmaları umut vericidir. Bu konuda multisentrik çalışmalara gereksinme var-

dır. Uygulamanın sensitivitesi %100 olduğunda lenfatik haritalamanın erken evre serviks kanserlerinde rutin prosedür olmaması için hiçbir neden yoktur.

KAYNAKLAR

1. Ayhan A, Tuncer ZS, Yarali H. Complications of radical hysterectomy in women with early stage cervical cancer: clinical analysis of 270 cases. Eur J Surg Oncol. 1991; 17:492-494.
2. Bader AA, Winter R, Hass J, Tamussino KF. Where to look for sentinel lymph node in cervical cancer. Am J Obstet Gynecol. 2007;197:1 -7.
3. Benedet J, Odicino F, Maisoneuve P, Beller U, Creasmen WT, Heinzt AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2003;1:41-78.
4. Burgharth E, Baltzer J, Tulusan AH, Haas J. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied volumetry . Cancer 1992;70:648-655.
5. Coleman RL, Whitten CW, O'Boyle J, Sidhu B. Unexplained decrease in measured oxygen saturation by pulse oximetry following injection of lymphazurin %1 (isosulfan blue) during a lymphatic mapping procedure. J Surg Oncol 1999;70:126-129.
6. Dargent D, Martin X, Roy M, Mathevet P. Identification of sentinel node with laparoscopy in cervical cancer 31. Meet Soc Gynecol Oncol Abst. 2000;41:241-244.
7. Delgado G, Bundy BN, Fowler EC, et al. A prospective surgical pathological study of stage 1 squamous carcinoma of cervix: A Gynecologic Oncology Study Group. Gynecol Oncol 1989;36:314-320.
8. Di Stefano AB, Acquaviva G, Garozza G, Barbic M, Cvjeticanin B, Meglic L, Kobal B, Rakar S. Lymph node mapping and sentinel node detection in patients with cervical carcinoma: a 2-year experience. Gynecol Oncol. 2005;99:671-679.
9. Finan M, DeCesera S, Fiorica J et al. Radical hysterectomy for stage 1B1 vs 1B2 carcinoma of the cervix: Does the new staging system predict morbidity and survival? Gynecol Oncol 1996;62:139-147.
10. Frumowitz M, Coleman RL, Gayed IW, Ramirez PT, Wolf JK, Gershenson DM, Levenback JF. Usefulness of preoperative lymphoscintigraphy in patients who undergo radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for cervical cancer. Am J Obstet Gynecol , 2007;197:116.
11. Hacker NF, Wain GF, Niklin JF. Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. Int J Gynecol Cancer 1995;5:250-256.
12. Hill AD, Mann GB, Borgen PI, Cody HS 3rd: Sentinel lymphatic mapping in breast cancer. J AM Coll Surg 1999;188:545-549.
13. Inoue T, Morita K. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA and IIB. Cancer 1990;65:1923-1927.
14. Joosten JJ, Strobbe LJ, Wauters CA, Pruszczynski M, Wobbes T, Ruers TJ. Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma. Br J Surg 1999;86:482-486.
15. Kinney WK, Hodge DO, Egorshin EV, Ballard DJ, Podratz KC. Surgical treatment of patients with stages IB and IIA carcinoma of the cervix and palpably positive pelvic lymph nodes. Gynecol Oncol. 1995;57:145-149.
16. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Kimberg VS, Shiriver

- C, Feldman S, Kusmimsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-946.
17. Kushner DM, Connor JP, Wilson MA, Hafez GR, Chappell RJ, Sarah L, Stewart and Ellen M, Hartenbach. Laparoscopic sentinel lymph node mapping for cervix cancer-A detailed evaluation and time analysis. *Gynecologic Oncology* 2007;106:507-512
 18. Lambaudie E, Collinet P, Narducci F, Sonoda Y, Papageorgiou T, Carpentier P, Leblanc E, Querleu D. Laparoscopic identification of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: Prospective study using a combination of patent blue dye injection and technetium radiocolloid injection. *Gynecologic Oncology*, 2003;89: 84-87
 19. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Erdman W, Deavers M, Delpassand ES. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2002;15:20-26.
 20. Little AG, DeHoyos A, Kirgan DM, Arcomano TR, Murray K. Intraoperative lymphatic mapping for non-small cell cancer: The sentinel node technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:220-234.
 21. Malur S, Krause N, Köhler C, Schneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80:254-257.
 22. Morton DL, Wen DR, Foshag IJ, Essner R, Cochran A. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early stage melanoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1993;11:1751-1756.
 23. Noguchi H, Shiozawa I, Sakai Y, Yamazaki T, Fukuta T. Pelvic lymph node metastasis of uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1987; 27:150-158.
 24. O'Boyle JD, Coleman RL, Bernstein SG, Liffhitz S, Muller CY, Miller DS. Intraoperative Lymphatic Mapping in Cervix Cancer Patients Undergoing Radical Hysterectomy: A Pilot Study. *Gynecol Oncol* 2000; 79:238-243.
 25. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997; 47:810.
 26. Pitman KT, Jonhson JT, Edington H, Barnes EL, Day R, Wagner RL, Myers EN. Lymphatic mapping with isosulfan blue dye in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arc Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:790-793.
 27. Samlal RA, Van Der Velden J, Van Eerden T, Schilthuis MS, Gonzales Gonzales D, Lammes FB. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy: an analysis of clinical aspects and prognosis. *Int J Gynecol Cancer* 1998;8:78-84.
 28. Trappen POV, Gyselman VG, Lowe DG, Ryan A, Oram DH, Bosze P, Weekes AR, Shepherd JH, Dorudi S, Bustin SA, Jacops IJ. Molecular quantification and mapping of lymph node micrometastases in cervical cancer. *The Lancet* 2001;357:15-20.
 29. Van Dam PA, Hauspy J, Vanderheyden T, Sonnemans H, Spaepen A, Eggenstein G, Dirix L, Verkinderen L. Intraoperative sentinel node identification with Technetium-99m-nanocolloid labeled in patients with cancer of the uterine cervix: a feasibility study. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:182-186.
 30. Verheijen RH, Pijpers R, van Diest PJ, Burger CW, Buist MR, Kenemans P. Sentinel node detection in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2000;96:135-137.
 31. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349:1684-1687.