

Stellenwert der Sentinellymphonodektomie beim Endometriumkarzinom

Status of Sentinel Lymph Node Biopsy in Endometrial Cancer



Autoren

Florin Andrei Taran, Lisa Jung, Julia Waldschmidt, Sarah Isabelle Huwer, Ingolf Juhasz-Böss

Institut

Klinik für Frauenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

Key words

endometrial cancer, sentinel lymph node, sentinel mapping, ultrastaging

Schlüsselwörter

Endometriumkarzinom, Sentinellymphknoten, Sentinel-Mapping, Ultrastaging

eingereicht 27. 7. 2020
angenommen nach Revision 1. 3. 2021

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2021; 81: 562–574

DOI 10.1055/a-1228-6189

ISSN 0016-5751

© 2021. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. I. Juhasz-Böss
Klinik für Frauenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetterstraße 55, 79106 Freiburg, Deutschland
ingolf.juhasz-boess@uniklinik-freiburg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Eine der größten Kontroversen im Management des Endometriumkarzinoms bleibt die Rolle der Lymphonodektomie im Rahmen des operativen Stagings. Das Konzept des Sentinel-

lymphknoten-Verfahrens beim Endometriumkarzinom wird bereits seit mehreren Jahren evaluiert – mit vielversprechenden Sensitivitätsraten und negativen Vorhersagewerten. Die Möglichkeit des adäquaten Stagings unter Verzicht auf eine systematische Lymphonodektomie führt zu einer wesentlichen Reduktion der peri- und postoperativen Morbiditätsrate. Dennoch ist der Stellenwert der Sentinellymphonodektomie beim Endometriumkarzinom bislang noch nicht gänzlich geklärt und wird international unterschiedlich bewertet. Gemäß den geltenden europäischen Leitlinien und Empfehlungen sollte die Sentinellymphonodektomie beim Endometriumkarzinom nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden. Im Rahmen dieser Übersichtsarbeit werden die Entwicklungen der letzten Dekade prägnant erläutert. Des Weiteren wird die aktuelle Datenlage hinsichtlich technischer Aspekte, Genauigkeit und prognostischer Relevanz der Sentinellymphonodektomie erläutert und kritisch bewertet.

ABSTRACT

The role of lymphadenectomy in surgical staging remains one of the biggest controversies in the management of endometrial cancer. The concept of sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer has been evaluated for a number of years, with promising sensitivity rates and negative predictive values. The possibility of adequate staging while avoiding systematic lymphadenectomy leads to a significant reduction in the rate of peri- and postoperative morbidity. Nevertheless, the status of sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer has not yet been fully elucidated and is variously assessed internationally. According to current European guidelines and recommendations, sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer should be performed only in the context of clinical studies. In this review article, the developments of the past decade are explored concisely. In addition, current data regarding the technical aspects, accuracy and prognostic relevance of sentinel lymph node biopsy are explained and evaluated critically.

Einleitung

Das Endometriumkarzinom stellt die fünfthäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die häufigste Krebserkrankung der weiblichen Genitalorgane in entwickelten Ländern dar; in Deutschland wurde für das Jahr 2020 eine Inzidenz von 11 200 Fällen von Endometriumkarzinomen prognostiziert [1]. Etwa 70% der Karzinome werden im Stadium FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) I diagnostiziert, eine lymphogene Metastasierung definiert eine fortgeschrittene Erkrankung und kann auch bei lokal frühem Stadium (z. B. pT1a) auftreten [1, 2]. 1988 führte die FIGO das Konzept des operativen Stagings beim Endometriumkarzinom ein, um verlässliche Informationen über die Morphopathologie des Primärtumors, den Lymphknotenstatus sowie die daraus resultierende Prognose und etwaige Indikation zur adjuvanten Therapie zu ermöglichen [3]. 2009 wurde das FIGO Staging-System für das Endometriumkarzinom revidiert und dadurch ein weiterer Versuch zur Optimierung und Weiterentwicklung des Staging-Systems unternommen [3].

Eine der größten Kontroversen im Management des Endometriumkarzinoms bleibt die Rolle der Lymphonodektomie im Rahmen des operativen Stagings. Das Konzept des Sentinellymphknoten-Verfahrens beim Endometriumkarzinom wird bereits seit mehreren Jahren evaluiert – mit vielversprechenden Sensitivitätsraten und negativen Vorhersagewerten [4]. Die Möglichkeit des adäquaten Stagings unter Verzicht auf eine systematische Lymphonodektomie (SLNE) führt zu einer wesentlichen Reduktion der peri- und postoperativen Morbiditätsrate. Dennoch ist der Stellenwert der Sentinellymphonodektomie (SLN) beim Endometriumkarzinom bislang noch nicht gänzlich geklärt und wird international unterschiedlich bewertet [5–9]. Eine aktuelle, internationale Umfrage unter 489 Ärzt*innen mit dem Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie hat gezeigt, dass die SLN beim Endometriumkarzinom bereits durch 50,3% der Befragten aus Europa und durch 69,5% der Befragten aus den USA implementiert wurde [9].

In der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)/Deutschen Krebshilfe (DKH)/Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) wird empfohlen, dass „die alleinige Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Endometriumkarzinom nur im Rahmen von kontrollierten Studien durchgeführt werden soll“ [5–7]. Die Konsensempfehlung der European Society Medical of Oncology (ESMO) – European Society of Gynecologic Oncology (ESGO) – European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) bewertet die SLN ebenfalls als experimentelles Vorgehen [10]. Im Gegensatz dazu wird in den Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) die SLN im Vergleich zur SLNE als selektive und maßgeschneiderte Vorgehensweise zur Vermeidung einer Übertherapie bewertet [8].

Dieser Artikel soll einen prägnanten Überblick bez. des gegenwärtigen Stellenwertes der SLN im Rahmen des operativen Stagings beim Endometriumkarzinom verschaffen und dabei historische, technische und prognostische Aspekte berücksichtigen.

Die Rolle der systematischen Lymphonodektomie im Rahmen des operativen Stagings

In den letzten Dekaden entwickelte sich das Stagingkonzept beim Endometriumkarzinom ständig, bis man 1988 von einem klinischen Staging in ein operatives Staging übergang [3]. Obwohl in letzter Zeit sehr viele Fortschritte im operativen Management des Endometriumkarzinoms erzielt werden konnten, die zu einer Reduktion der Morbidität geführt haben, kann aktuell nur das operative Staging exakte Informationen über eine mögliche intraabdominelle Tumorausbreitung, den Nachweis oder Ausschluss von Lymphknotenmetastasen sowie einen möglichen Befall der Nachbarorgane liefern [11]. In allen Stadien eines Endometriumkarzinoms liegt die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung bei ca. 15% [12]. Die Wertigkeit der Identifikation befallener Lymphknoten wurde insbesondere relevant, als nachgewiesen wurde, dass die Anwendung einer systemischen Therapie zu einer Verbesserung des Überlebens bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom verglichen mit der Radiotherapie führt [12, 13].

Verschiedene Studien untersuchten die Auswirkung und den Nutzen der SLNE im Hinblick auf das Überleben der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, darunter fanden sich allerdings nur 2 prospektiv randomisierte Studien. In der Studie von Benedetti Panici et al. wurden Patientinnen im präoperativen FIGO-Stadium I (1988) in einen SLNE-Arm und einen Kontrollarm ohne SLNE randomisiert [14]. Im SLNE-Arm konnte ein präziseres Staging erzielt werden, weil signifikant mehr Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen gefunden wurden als in der Gruppe ohne SLNE (13,3 vs. 3,2%) [14]. Eine Verbesserung des krankheitsfreien- oder Gesamtüberlebens durch die SLNE konnte aber nicht nachgewiesen werden [14]. Die ASTEC-Studie untersuchte ebenfalls den Einfluss der SLNE auf die Überlebensrate bei Patientinnen mit präoperativem FIGO-Stadium-I-Endometriumkarzinom (1988) [15]. Die Autoren fanden, dass es keinen Vorteil für die krankheitsfreie oder Gesamtüberlebensrate zugunsten der Durchführung der SLNE gibt, und schlussfolgerten, dass eine pelvine SLNE für die Behandlung von Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom im Frühstadium nicht als Routineverfahren empfohlen werden kann [15]. Drei retrospektive Studien zeigten bei „low-risk“-Patientinnen im FIGO-Stadium I (G1 und G2, sowie zusätzlich endometrioider Histologie und Tumordurchmesser < 2 cm) ein exzellentes Gesamtüberleben bei Verzicht auf SLNE [16–18]. Gleiche Ergebnisse fand auch eine Analyse der SEER-Datenbank mit über 50 000 Patientinnen mit Endometriumkarzinom [19].

Im Gegensatz zu Patientinnen mit „low-risk“-Endometriumkarzinomen könnten Patientinnen mit „intermediate-“ und „high-risk“-Endometriumkarzinomen von einer SLNE profitieren [10]. In der SEPAL-Studie wurde der Einfluss einer zusätzlichen paraaortalen SLNE zu der pelvinalen SLNE bei Patientinnen mit „intermediate-“ und „high-risk“-Endometriumkarzinomen auf das onkologische Outcome untersucht [20]. Die Patientinnen bei denen eine pelvine und paraaortale SLNE durchgeführt wurde, hatten ein signifikant besseres Überleben verglichen mit Patientinnen, die nur eine pelvine SLNE erhielten [20].

Die „Real World“-Problematik der risikoadaptierten Indikation zur systematischen Lymphonodektomie

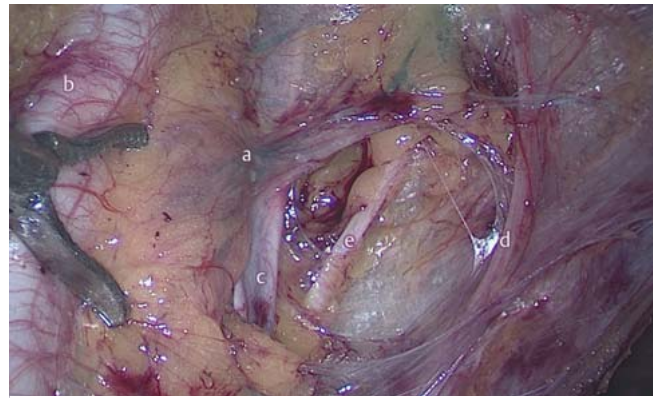
Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen verfolgen die bisherige klinische Praxis und die geltenden europäischen Leitlinien- und Konsensusempfehlungen (DKG-DKH-AWMF, ESMO-ESGO-ESTRO) eine risikoadaptierte Indikation zur SLNE; uterine Risikofaktoren für eine Lymphknotenmetastasierung und Prognose bestimmen, ob eine SLNE indiziert ist („high-risk“-Kollektiv) oder nicht („low-risk“-Kollektiv) [5, 10]. Für Patientinnen mit einem „intermediate-risk“-Endometriumkarzinom (e. g. pT1a, G3, pT1b, G1/2) besteht eine aus klinischer Sicht mehr oder weniger problematische „kann durchgeführt werden“- („can be considered“-)Empfehlung [5, 10]. Dieses risikoadaptierte Konzept kann zahlreiche Limitationen nachweisen: das bestehende Risiko einer Über- oder Untertherapie der Patientinnen; die uterinen Risikofaktoren können erst am endgültigen Präparat akkurat bestimmt werden; kein Nachweis eines Überlebensvorteils für die SLNE in prospektiv randomisierten Studien; die chirurgische Systematik und Qualität der SLNE können bei fehlender Standardisierung nicht objektiv beurteilt werden; das molekularpathologische Risikoprofil des Endometriumkarzinoms für die Indikation zur adjuvanten Therapie wird nicht berücksichtigt aufgrund fehlender, prospektiver Studiendaten.

Hinsichtlich der Morbidität bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom, bei denen eine SLNE durchgeführt wurde, beschreiben zahlreiche Studien eine signifikante Anhäufung sowohl von frühen als auch späten postoperativen Komplikationen (e. g. Lymphödembildung, Neuropathie) [21, 22]. Auf der anderen Seite führt der Verzicht auf eine SLNE bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom nicht zu einer kompletten Reduktion der peri- und postoperativen Morbidität aufgrund der Tatsache, dass die Wahrscheinlichkeit der Indikation von potenziell nebenwirkungsreichen, adjuvanten Therapieformen (systemische Therapie, Radio) ansteigt [11].

Das SLN-Verfahren könnte somit einen Kompromiss zwischen dem Verzicht auf eine SLNE (Untertherapie des kleinen Anteils der Patientinnen mit positiven Lymphknoten) und die Durchführung einer SLNE (Übertherapie für Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen) darstellen.

Das Sentinellymphknoten-Konzept beim Endometriumkarzinom

Das Sentinellymphknoten-Konzept im Rahmen von onkologischen Eingriffen wurde erstmalig 1977 von Cabanas beim Peniskarzinom eingeführt [23]. Wie in der Folge bereits beim Mammakarzinom, Melanom und Vulvakarzinom innerhalb von Studienansätzen etabliert und mittlerweile routinemäßig eingesetzt, besteht für das Endometriumkarzinom in gleicher Weise die Möglichkeit, über Tracer- und/oder Farbstoffanreicherungen innerhalb der primär den Tumor drainierenden Lymphknotenregion eine „Sentinel-Node“-Region darzustellen und diese gezielt nach intraoperativer Lokalisation mittels Gammasonden und/oder direkter Visualisierung zu



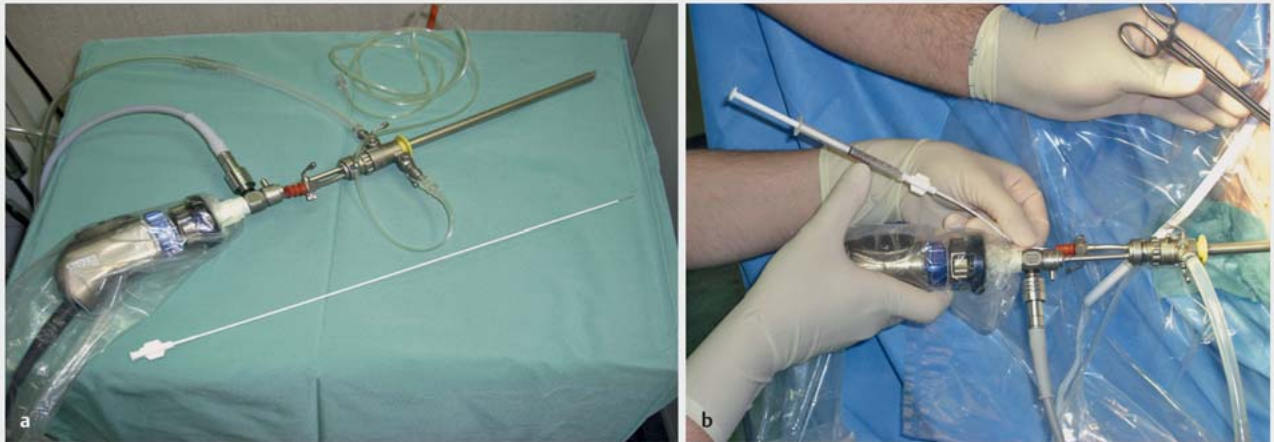
► **Abb. 1** Darstellung der blaugefärbten Lymphbahnen mittels Patentblau sowie des Sentinellymphknotens nach Eröffnung des Retroperitoneums pelvin links. a = Sentinellymphknoten und Lymphbahn; b = A. iliaca externa; c = V. iliaca externa; d = Lig. umbilicale laterale; e = N. obturatorius.

extirpieren (► **Abb. 1**) [11, 24]. Die Detektionsrate der Sentinellymphknoten beim Endometriumkarzinom ist abhängig von mehreren anatomischen und technischen Faktoren: Applikationsort, Injektionsmenge und Konzentration der Substanz sowie die Art der injizierten Substanz: radioaktive Tracer, fluoreszierende/blau Farbstoffe (z. B. Indocyaningrün [ICG], Isosulfan-Blau, Methyleneblau, Patentblau) und den Techniken, die zur Darstellung, Lokalisation und Identifizierung der SLN verwendet werden (direkte Visualisierung, Gammasonde Lymphszintigrafie, Single-Photon-Emissions-Computertomografie [SPECT-CT]) [24, 25].

Technische Aspekte der Sentinellymphonodektomie: Applikationsort und Applikationsmethode

Die methodischen Fragen hinsichtlich des Applikationsortes bei der SLN-Technik stellen eine Besonderheit des Endometriumkarzinoms dar und sind dementsprechend herausfordernder in der Einführung und Anwendung als bei fokalen Neoplasien mit direkter Lymphdrainage, wie das Mammakarzinom und das Vulvakarzinom. Für das lymphatische Mapping des Endometriumkarzinoms wurden 3 Injektionsstellen beschrieben: die subseröse/myometranale Injektion in den Fundus uteri, die hysteroskopisch gesteuerte peritumorale Applikation in das Endometrium, und die Applikation in die Zervix/isthmozervikale Injektion [26–28].

Die fundale, subseröse Injektionstechnik wurde vor allem im Rahmen von offenen Staging-Operationen durchgeführt und in den Anfängen der Implementierung der Sentinellymphknoten-Technik propagiert [29]. Die wichtigsten Argumente für die Anwendung dieser Injektionstechnik waren die postulierte Nähe zum Tumor und die Vorstellung, dass dadurch eine exakte Abbildung des lymphatischen Abflusses des Uterus erreicht werden kann, insbesondere im Bereich der paraaortalen Lymphknotenregion [30]. Die Gesamtdetektionsraten variierten in diesen Studien allerdings erheblich (zwischen 0–92%), wobei eine Steige-



► **Abb. 2** Sentinelmethodik. **a** operatives Hysteroskop mit Injektionsnadel zur Tracer-Applikation, **b** Technetium-99 (farbloser Tracer in der Spritze).

► **Tab. 1** Detektionsraten Sentinellymphknoten in Abhängigkeit des Applikationsortes (peritumoral/Fundus uteri vs. Zervix)/der Applikationsmethode (hysteroskopisch gesteuerte Injektion) (modifiziert nach [11]).

Studie (Jahr)	n	Tracer/Farbstoff	Applikationsort/ Applikationsmethode	Gesamtdetektionsrate (%)	Detektionsrate paraaortal (%)
Perrone et al. (2008) [26]	17	Tc99	peritumoral (HSK)	65	18
	23		Zervix	70	0
Rossi et al. (2013) [11]	17	ICG	peritumoral (HSK)	33	71
	20		Zervix	82	75
Niikura et al. (2013) [34]	55	Patentblau + Tc99	peritumoral (HSK)	78	56
	45		Zervix	99	0
Sawicki et al. 2015 [35]	82	Patentblau	Fundus uteri	74,4	9,8
	82	Tc99	Zervix	91,5	5
Sahbai et al. (2016) [36]	70	Patentblau + Tc99	peritumoral (HSK)	69	60
	70	Patentblau + Tc99	Zervix	83	38
Zuo et al. (2018) [37]	50	CNB	Fundus uteri	92	16
	65		Zervix	100	7,6

ICG: Indocyaningrün, Tc99: Technetium-99, HSK: hysteroskopisch gesteuerte Injektion, CNB: Carbon-Nanopartikel

Die Anzahl der Applikationsstellen eine höhere Gesamtdetektionsrate ermöglichte [29,31–33]. Darüber hinaus fand in den letzten 2 Dekaden eine Verlagerung der Staging-Operationen beim Endometriumkarzinom in den minimalinvasiven Bereich statt, und somit rückte die fundale Injektion zur Sentinellymphknoten-Darstellung mehr und mehr in den Hintergrund.

Die Technik der hysteroskopisch gesteuerten Applikation des radioaktiven Markers zur Darstellung der Sentinellymphknoten wurde bereits in mehreren Studien analysiert. Es wurden Detektionsraten von 30 bis 100% beschrieben (► **Abb. 2**, **Tab. 1**) [26, 34–37]. Die Detektionsraten im Bereich der paraaortalen Lymphknoten sind für die hysteroskopische Injektionstechnik höher, verglichen mit der zervikalen Applikation (► **Tab. 1**). Dennoch scheint die peritumorale hysteroskopische Injektion niedrigere und weniger beständige Gesamtdetektionsraten – verglichen mit der zervikalen Applikationsform – aufzuweisen (► **Tab. 1**) [11].

Die Detektionsraten mit der zervikalen Applikation des Tracers/Farbstoffs liegen zwischen 70 und 100% (► **Tab. 1** und **2**). Ballester et al. verwendeten eine Kombination von Tc99m-Kolloid (Injektion in der Zervixstroma bei 3, 6, 9 und 12 Uhr) und Patentblau (Injektion in der Zervixstroma bei 3 und 9 Uhr) und fanden eine Detektionsrate von 89% [2]. Abu-Rustum et al. berichteten mit einer ähnlichen Technik (Tc99m-Kolloid-Injektionen bei 3 und 9 Uhr, Patentblau-Injektionen bei 3 und 9 Uhr) eine Detektionsrate von 86% [38]. Mögliche Bedenken bez. der zervikalen Applikationsform könnten unterschiedlichen Lymphabflussmuster der Zervixkarzinome und der Endometriumkarzinome liefern, deswegen wurde zunächst infrage gestellt, ob diese Applikationsform verlässliche Informationen bez. des Lymphabflusses beim Endometriumkarzinom liefern kann [24]. Allerdings konnten Abu-Rustum et al. nachweisen, dass eine zusätzliche Injektion im Bereich des Fundus uteri keine höheren Detektionsraten erbringen kann [39]. Darüber hinaus

► **Tab. 2** Detektionsraten Sentinellymphknoten: Gesamt- und bilaterale Detektionsraten (modifiziert und ergänzt nach [11]).

Studie (Jahr)	n	Injektionsstelle	Tracer/Farbstoff (-Kombination)	Gesamtdetektionsrate (%)	bilaterale Detektionsrate (%)
Holloway et al. (2012) [45]	37	Zervix	ICG	100	97*
			Patentblau	100	77
			Patentblau + ICG	100	100
Sinno et al. (2014) [46]	71	Zervix	ICG	92,1*	78,9*
			Patentblau	72,7	42,4
How et al. (2015) [47]	100	Zervix	ICG	87*	65*
			Patentblau	71	43
			Tc99	88	71
Buda et al. (2016) [48]	163	Zervix	ICG	100	85*
			Tc99 + Patentblau	97	58
			Patentblau	89	54
Papadia et al. (2017) [49]	147 195	Zervix	ICG	96,9	84,1*
			Patentblau + Tc99	97,3	73,9
Eriksson et al. (2017) [50]	312 160	Zervix	ICG	95*	85*
			Patentblau	81	54
Holloway et al. (2017) [51]	200 180	Zervix	Patentblau	76*	40*
			ICG + Patentblau	96,1	83,9
Frumowitz et al. (2018) [58]	176	Zervix	ICG	96*	78*
			Patentblau	74	31
Rozenholc et al. (2019) [52]	132	Zervix	ICG	90,9*	–
			Patentblau	64,4	
Backes et al. (2019) [53]	204	Zervix	ICG	92*	83*
			Isosulfan-Blau	78	64
Kessous et al. (2019) [42]	80 77	Zervix	ICG + Tc99	97,5	81,3
			ICG + Tc99 + Patentblau	93,5	80,5
Cabrera et al. (2020) [43]	49 35	Zervix	Methylenblau + Tc99	94	41
			ICG + Tc99	91	69*

ICG: Indocyaningrün, Tc99: Technetium-99

* signifikanter Unterschied zwischen Tracer/Farbstoff(-Kombination)

demonstrieren tiefe zervikale Injektionen (entsprechend den parazervikalen und parametranen Lymphabflusswegen) mittels Patentblau unmittelbar vor der Hysterektomie einen adäquaten Verlauf und Möglichkeit der Visualisierung der parauterinen Lymphabflusswege, des Areal des Abflusses der Uteringefäße und somit der größten Lymphabflussroute des Uterus [24]. Obwohl nach wie vor kein allgemeiner Konsens bez. des optimalen Applikationsortes und Applikationsmethode herrscht, führt die zervikale Applikation des Tracers/Farbstoffs zu höheren Detektionsraten und weist eine beständigere Durchführbarkeit auf. Besonderes Augenmerk sollte allerdings nach der zervikalen Applikation für die Sentinellymphknoten-Darstellung insbesondere in „high-risk“-Patientinnen auf die paraaortale Region gelegt werden [11].

Technische Aspekte der Sentinellymphonodektomie: welcher Tracer/welcher Farbstoff?

Es liegen zahlreiche Studien vor, welche verschiedene blaue Farbstoffe (Isosulfan-Blau, Methylenblau, Patentblau), Kombinationen

von blauen Farbstoffen und radioaktiven Tracern (vor allem Technetium-99m [Tc99m]-Nanokolloid) oder ICG (fluoreszierender Farbstoff) für die Darstellung der Sentinellymphknoten beim Endometriumkarzinom untersucht haben [4, 11]. Die blauen Farbstoffe werden unmittelbar vor Beginn des operativen Eingriffes appliziert, die farblich markierten Lymphknoten und Lymphbahnen werden intraoperativ durch direkte Visualisierung identifiziert. Die Implementierung und Durchführung der Sentinellymphknoten-Markierung und -Detektion mittels eines kombinierten Verfahrens von blauem Farbstoff und radioaktivem Tracer erfordert hingegen eine komplexere Logistik und eine besondere Qualitätskontrolle bei jedem Schritt des Prozesses.

Die hysteroskopisch gesteuerte, peritumorale Applikation (Endometrium) oder zervikale Applikation des radioaktiven Tracers (Tc99m-Nanokolloid) erfolgt idealerweise am präoperativen Tag und wird anhand einer Lymphabflussszintigrafie oder Single-Photon-Emissions-Computertomografie (SPECT-CT) nach 4–5 h dokumentiert [36]. Intraoperativ erfolgt die zusätzliche Lokalisation der markierten Lymphknoten über eine Gamma-Handsonde [36]. Verglichen mit der Lymphabflussszintigrafie, verbessert die

SPECT-CT-Untersuchung nach Tracer-Applikation die Möglichkeit der Lokalisation und die Detektionsrate der Sentinellymphknoten [25]. Die Kombination der Farbstoffe mit einem radioaktiven Tracer hat zu besseren Detektionsraten verglichen mit der alleinigen Injektion eines blauen Farbstoffs geführt, allerdings ist der logistische (Koordination Gynäkologie – Nuklearmedizin) und wirtschaftliche Aufwand (zusätzliche Personalkosten, Verbrauchsmaterialien und Apparatur) größer und bringt zudem auch für die Patientinnen Nachteile mit sich: die Unannehmlichkeit einer Injektion am präoperativen Tag und die zusätzliche bildgebende Untersuchung in Form einer Lymphabflusszintigrafie oder SPECT-CT [11, 35].

ICG ist eine fluoreszierende, farbige Verbindung, die im Rahmen zahlreicher diagnostischer Verfahren (z. B. photometrische Leberfunktionsdiagnostik, Fluoreszenzangiografie) angewendet wird. 2018 hat die Federal Drug Administration (FDA) die Zulassung für die interstitielle Injektion von ICG erteilt; das Indikationsspektrum der Substanz wurde auf die Visualisierung der Lymphbahnen und Lymphknoten während der lymphatischen Darstellung von Endometrium- und Zervixkarzinomen erweitert [40].

Die Ergebnisse der FILM-Studie, eine offene, prospektiv randomisierte, internationale, multizentrische Phase-III-Studie haben zur FDA-Zulassung für die interstitielle Injektion von ICG geführt [41]. Frumovitz et al. haben im Rahmen dieser Studie den Einsatz von ICG durch Nahinfrarot-Fluoreszenz-Darstellung mit dem Einsatz von Patentblau (definiert als Therapiestandard) zur Detektion von Sentinellymphknoten in Patientinnen mit Endometriumkarzinom FIGO-Stadium I verglichen [41]. Das gesamte Patientinnenkollektiv hatte beide Farbstoffe erhalten, die Hälfte des Kollektivs wurde zunächst zur ICG-Analyse randomisiert und die andere Hälfte wurde zur initialen Analyse des Patentblaus randomisiert [41]. Die „intention-to-treat“-Analyse von 176 Patientinnen (87 Patientinnen nach initialer ICG-Applikation und 89 Patientinnen nach initialer Patentblau-Applikation) zeigte, dass die Gesamtdetektionsrate (96 vs. 74%) und die bilaterale Detektionsrate (78 vs. 31%) der Sentinellymphknoten signifikant höher für die ICG-Darstellung verglichen mit der Patentblau-Darstellung war [41].

Eine Kombination von ICG mit Tc99m-Nanokolloid zur Darstellung und Detektion der Sentinellymphknoten bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom ist erst vor Kurzem in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Kessous et al. berichteten in ihrer Studie mit 157 Patientinnen mit Endometriumkarzinom, dass eine 3-fache Tracer-Kombination (ICG, Tc99m und Patentblau) verglichen mit einer 2-fachen Tracer-Kombination (ICG und Tc99m) nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Gesamtdetektionsrate (93,5 vs. 97,5%) und bilateralen Detektionsrate (80,5 vs. 81,3%) führt [42]. Cabrera et al. haben in einem Kollektiv von 84 Patientinnen mit Endometriumkarzinom die Detektionsrate der Sentinellymphknoten nach Darstellung mittels einer Kombination von ICG und Tc99m (35 Patientinnen) mit der Kombination von ICG und Methylenblau (49 Patientinnen) verglichen [43]. Bezüglich der Gesamtdetektionsrate (93 vs. 94%) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den 2 Gruppen, allerdings war die bilaterale Detektionsrate signifikant höher (69 vs. 41%) in der Gruppe von Patientinnen nach Darstellung mittels einer Kombination von ICG und Tc99m [43].

Ein Vorteil in der Kombination von mehreren Tracern besteht in der Reduktion der Rate an frustranen Identifikationen der Sentinellymphknoten beim Endometriumkarzinom bzw. das Vermeiden des sogenannten „empty node packet“-Phänomens, das in Zusammenhang mit der alleinigen Applikation von ICG beschrieben wird [43]. Die FILM-Studie berichtete über „empty node packets“ in 5% der Proben und Thomaier et al. beschrieben „empty node packets“ in 7% der Proben nach Darstellung der Lymphknoten mit ICG [41, 44]. Die Kombination von ICG mit Tc99m könnte durch Hinzunahme von weiteren präoperativen Bildgebungsmodalitäten zur Verbesserung der Detektion und Lokalisation (z. B. SPECT-CT) zu einer Reduktion der Rate an „empty node packets“ führen [43].

Die Gesamtdetektionsrate und die bilaterale Detektionsrate der Sentinellymphknoten im Spiegel der Literatur

Die Anwendbarkeit des jeweiligen Tracers oder Farbstoffs, der zur Darstellung der Sentinellymphknoten verwendet wurde, wird durch die Detektionsrate (Gesamtdetektionsrate und bilaterale Detektionsrate) der Sentinellymphknoten bestimmt. Für das Mittellinienorgan Uterus ist sowohl eine beidseitige Detektion von pelvinen Lymphknoten als auch eine Detektion der paraaortalen Lymphknoten erforderlich, um ein adäquates Staging zu ermöglichen [11]. In ► **Tab. 2** ist ein Vergleich der Gesamt- und bilateralen Detektionsraten der Sentinellymphknoten nach zervikaler Applikation von unterschiedlichen Farbstoffen und Farbstoff-Tracer-Kombinationen dargestellt.

Möglichkeiten der Standardisierung des Sentinellymphknoten-Konzepts: Applikationsort, Farbstoff/Tracer, intraoperativer Algorithmus

Eine Standardisierung der Operationsverfahren und -techniken ist in der gynäkologischen Onkologie unumgänglich, um Komplikationen auch bei schwierigen intraoperativen Verhältnissen zu vermeiden und die Operationsdauer so kurz wie möglich zu halten. Ein operatives Training ist umso einfacher, je standardisierter ein Verfahren ist, und die wissenschaftliche Vergleichbarkeit von Operationstechniken ist erst dann realisierbar und sinnvoll [54]. Zur Standardisierung eines operativen Eingriffes gehören, neben der korrekten Indikationsstellung, die Standardisierung der Operationsschritte und des dafür notwendigen Instrumentariums sowie die Standardisierung des Settings. Bezogen auf die Standardisierung der SLN beim Endometriumkarzinom müssten folgende Aspekte berücksichtigt bzw. genau definiert werden: Applikationsort, Tracer/Farbstoff, intraoperativer Algorithmus (Evaluation, Ausdehnung Lymphknoten-Staging: SLN vs. SLNE).

Die Arbeitsgruppe aus dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) hat die Entwicklungen im Bereich des Sentinellymphknoten-Konzepts beim Endometriumkarzinom maßgeblich vorangetrieben und empfiehlt eine zervikale Injektion (1–3 mm

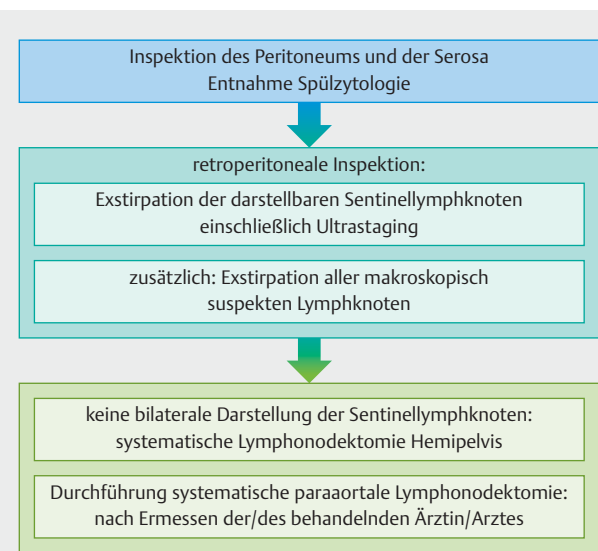
submukös und 1–2 cm tief in das Zervixstroma) des jeweiligen Markers/Marker aus mehreren Gründen:

1. Der Hauptanteil des lymphatischen Abflusses zum Corpus uteri leitet sich meistens von den Parametrien ab.
2. Der Applikationsort sollte schnell und leicht zugänglich sein.
3. Die Applikation sollte nicht durch anatomische Variationen beeinflusst werden können (die Zervix ist bei den meisten Patientinnen mit Endometriumkarzinom nicht tumorinfiltriert).
4. Der lymphatische Abfluss sollte nicht durch vorausgegangene Eingriffe (z. B. Konisation) oder Tumorinfiltration gestört sein.
5. Injektionen in die Fundusserosa berücksichtigen nicht den lymphatischen Abfluss der Parametrien; darüber hinaus infiltriert die große Mehrheit der Endometriumkarzinome nicht die Fundusserosa [24, 55].

Hinsichtlich einer Standardisierung des Farbstoffs/Tracers scheint ICG alleine oder eine kombinierte Applikation von ICG und radioaktivem Tracer/Patentblau die beste Option für die Detektion von Sentinellymphknoten zu sein (► **Tab. 2**). Ein eingeschränkter Zugang zu Systemen für die Darstellung der Sentinellymphknoten nach ICG- (Nahinfrarot-Fluoreszenz) oder Tc99m-Markierung (SPECT-CT, Gamma-Handsonde) könnte allerdings die verfügbaren Optionen limitieren. Falls die Möglichkeit von Fluoreszenz-Bildgebung im Nahinfrarot-Bereich besteht, wird die alleinige Detektion von Sentinellymphknoten mit ICG bez. der Anwendbarkeit und Patientinnenzufriedenheit eindeutig favorisiert [11].

Das Ziel des NCCN-(National-Comprehensive-Cancer-Network-)Sentinellymphknoten-Algorithmus ist es, mittels SLN die Lymphknoten mit dem höchsten Risiko der Metastasierung zu identifizieren, um eine SLNE und die damit assoziierte Morbidität zu limitieren (► **Abb. 3**). Die korrekte Anwendung des Algorithmus reduziert die falsch negative Rate auf weniger als 2% [55]. Der NCCN-Algorithmus legt fest, dass eine unilaterale pelvine SLNE immer dann erfolgen soll, wenn auf der entsprechenden Seite kein Sentinellymphknoten detektiert wird (► **Abb. 1**). Weiterhin kann die Morbidität der Patientinnen mit Endometriumkarzinom durch die Anwendung des NCCN-Algorithmus signifikant reduziert werden [56]. Es wird von einer Reduktion der operativen Morbidität (weniger Blutverlust, weniger Lymphödemen und einer kürzeren Operationsdauer) berichtet [56].

Persson et al. haben im Rahmen der SHREC-Studie die Effektivität eines anatomisch basierten Sentinellymphknoten-ICG-Algorithmus für das roboterassistierte Staging von „high-risk“-Endometriumkarzinomen analysiert [57]. Es konnte gezeigt werden, dass durch eine Anwendung des Sentinellymphknoten-ICG-Algorithmus durch erfahrene Operateure (> 100 Staging-Operationen beim Endometriumkarzinom) ein allgemeiner Lymphknotenbefall in 99% der Fälle ausgeschlossen werden kann und das Verfahren somit eine SLNE in „high-risk“-Endometriumkarzinomen ersetzen kann [57]. Beide Algorithmen haben das Potenzial, die SLN als ein universell anwendbares Konzept für den klinischen Alltag, sowohl für „low-“ und „intermediate-risk“ als auch für „high-risk“-Endometriumkarzinome, zu etablieren. Eine neue Version der DKG-DKH-AWMF-Leitlinie könnte hiermit die Bewertung des NCCN-Algorithmus (für „low-“ und „intermediate-risk“-Fälle) und des SLN-ICG-Algorithmus („high-risk“-Fälle) beinhalten. Prospektive Studien zum Vergleich der aktuellen DKG-DKH-AWMF-Leit-



► **Abb. 3** Grundsätze der intraoperativen Evaluation der Ausdehnung und des operativen Stagings beim Endometriumkarzinom unter Einbezug des Sentinellymphknotens. Algorithmus des National Comprehensive Cancer Network (NCCN), modifiziert nach [8].

linie vs. NCCN-Algorithmus und vs. SLN-ICG-Algorithmus sind aufgrund der notwendigen hohen Fallzahlen nicht zu erwarten.

Die Genauigkeit der Sentinellymphonodektomie beim Endometriumkarzinom

Die Anwendbarkeit der SLN beim Endometriumkarzinom in der täglichen klinischen Routine und die großflächige Einführung dieser Technik ist in erster Linie von 2 Faktoren abhängig: der Detektionsrate und der Falsch-negativ-Rate. Die Detektionsrate ist der Anteil der Fälle, in denen ein Sentinellymphknoten identifiziert wird, ein frustranes Mapping ist das Gegenteil und bezieht sich auf die Fälle, bei denen kein Lymphknoten detektiert wurde. Zahlreiche Studien haben in der letzten Dekade gezeigt, dass die SLN beim Endometriumkarzinom zuverlässig bez. des negativen Vorhersagewertes und der Sensitivität in Kombination mit einem Ultrastaging ist.

2011 haben Ballester und Kollegen die Ergebnisse der weltweit ersten prospektiven multizentrischen Studie über die Detektionsrate und diagnostische Genauigkeit der SLN beim Endometriumkarzinom (SENTI-ENDO-Studie) veröffentlicht [2]. Alle teilnehmenden Patientinnen hatten eine zervikale Applikation von Tc99m am präoperativen Tag, sowie eine zervikale Applikation von Patentblau unmittelbar vor dem operativen Eingriff erhalten. In dieser Studie wurden insgesamt 125 Patientinnen aus neun Zentren analysiert, die präoperative Lymphabflusszintigrafie detektierte Sentinellymphknoten in 94 von 118 Patienten (80%) [2]. Eine perioperative Detektion der Sentinellymphknoten erfolgte in 77% (95%-KI 69–83) der Sentinellymphknoten aus der rechten Beckenhälfte und in 76% (95%-KI 68–83) der Sentinellymphknoten aus der linken Beckenhälfte; die Gesamt-Sentinellymphkno-

ten-Detektionsrate pro Patient lag bei 89% (95%-KI 82–93). Bei 5 Patientinnen (4%) wurden paraaortale Sentinellymphknoten detektiert; im paraaortalen Bereich wurden im Median 2 Sentinellymphknoten identifiziert und entfernt. Drei Patienten hatten falsch negative Ergebnisse, was zu einem negativen Vorhersagewert von 97% (95%-KI 91–99) und einer Sensitivität von 84% (95%-KI 62–95) führte [2].

In der FIRES-Studie (eine prospektive, multizentrische Studie) wurden 344 Patientinnen mit Endometriumkarzinom analysiert, bei denen sowohl eine SLN als auch eine SLNE nach dem NCCN-Algorithmus durchgeführt wurden [58]. Unter den 293 eingeschlossenen Patientinnen, bei denen mindestens ein Sentinellymphknoten dargestellt werden konnte, wurden 37 Patientinnen mit einem Lymphknotenbefall gefunden. Eine Patientin von diesen 37 hatte negative Sentinellymphknoten, aber positive Lymphknoten nach SLNE, was zu einem falsch negativen Ergebnis führte [58]. Die Studie ergab eine Sensitivität der SLN von 97,2%, einen negativen Vorhersagewert von 99,7% und eine Falsch-negativ-Rate von 2,8% [58]. Eine Limitation der Studie war die geringe bilaterale Detektionsrate von 52%, was durch die Autoren als Folge einer geringen Erfahrung mit der SLN der teilnehmenden Zentren am Anfang der Studie erklärt wurde. Die Ergebnisse der FIRES-Studie können allerdings nur auf Patientinnen mit Endometriumkarzinom extrapoliert werden, bei denen mindestens ein Sentinellymphknoten dargestellt werden kann [58]. Insgesamt konnten in der FIRES-Studie bei 47 Patientinnen keine Sentinellymphknoten dargestellt werden, und 5 von diesen Patientinnen (11%) hatten Lymphknotenmetastasen. Diese Ergebnisse unterstreichen den Nutzen des NCCN-Sentinellymphknoten-Algorithmus für die Identifikation aller Patientinnen mit Endometriumkarzinom und Lymphknotenmetastasen [11].

Die Ergebnisse der SENTI-ENDO- und FIRES-Studien werden durch eine Metaanalyse von 55 Studien mit insgesamt 4915 Patientinnen mit Endometriumkarzinom unterstrichen [59]. Die Sensitivität der SLN für die Detektion von metastasierten Lymphknoten erreichte in der Metaanalyse 96% mit einem kombinierten negativen Vorhersagewert von 99,7% [59]. Die geringen falsch negativen Raten beim Endometriumkarzinom sind vergleichbar mit den Detektionsraten beim Mammakarzinom. Bei Patientinnen mit Mammakarzinom wird empfohlen, dass auf eine axilläre Lymphonodektomie verzichtet werden kann, wenn die Detektionsrate der Sentinellymphknoten >90% liegt und eine Falsch-negativ-Rate <5% nachgewiesen werden kann [60]. Khoury-Collado et al. fanden heraus, dass eine Sentinellymphknoten-Detektionsrate von >90% beim Endometriumkarzinom nach 30 Fällen erreicht werden kann, mit einer falsch negativen Rate von 0% [61].

Atypische Lokalisation der Sentinellymphknoten und isolierte Metastasierung im Bereich der paraaortalen Lymphknoten

Ein weiterer Vorteil der SLN ist die Möglichkeit, atypisch lokalisierte Lymphknoten zu identifizieren [62]. In einer Studie mit 436 Patientinnen wurden 7,9% der Sentinellymphknoten an Stellen identifiziert, die nicht im Bereich einer Routine-SLNE beim Endometri-

umkarzinom zugeordnet werden (Lokalisation im Bereich der V. iliaca interna, präsakral, parametran) [62]. Die Sentinellymphknoten waren die einzigen befallenen Lymphknoten in 46,1% der Fälle mit erfolgreicher Darstellung, einschließlich 3 Fällen, in denen die atypisch lokalisierten Lymphknoten die einzigen befallenen Lymphknoten waren [62].

Die Rate an isolierten paraaortalen Metastasen nach operativem Staging bei nicht befallenen pelvinen Lymphknoten beträgt zwischen 1–4% und ist beständig für „low-“ und „high-risk“-Endometriumkarzinome [39, 63, 64]. Die Unfähigkeit, eine extrapelvine Manifestation der Erkrankung zu diagnostizieren, limitiert somit die Genauigkeit der SLN. Die Anwendung eines SLN-Algorithmus könnte durch ein exaktes Mapping und Einschluss eines Ultrastagings zu einem Rückgang der Rate an „echten“ isolierten paraaortalen Metastasen führen [57].

Die Sentinellymphonodektomie in „high-risk“-Endometriumkarzinomen

Die Autoren der SENTI-ENDO-Studie schlussfolgerten bereits vor 10 Jahren, dass die SLN beim Endometriumkarzinom einen Kompromiss zwischen SLNE und Verzicht auf Lymphonodektomie in Patientinnen mit „low-“ oder „intermediate-risk“-Endometriumkarzinomen darstellen kann [2]. In jüngster Zeit haben die Ergebnisse der FIRES-Studie die annehmbare Genauigkeit der SLN beim Endometriumkarzinom im klinischen Alltag unterstrichen [56]. Dennoch wurden Bedenken bez. des Extrapolierens der Ergebnisse von „low-“ und „intermediate-risk“-Endometriumkarzinomen auf Patientinnen mit „high-risk“-Endometriumkarzinomen und einem höheren prognostischen Risiko für einen pelvinen und paraaortalen Lymphknotenbefall geäußert [11]. Die Fragestellung bez. der Sicherheit einer SLN bei Patientinnen mit „high-risk“-Endometriumkarzinomen wurde bereits in mehreren Beobachtungsstudien und prospektiven Studien untersucht.

Die bisher größte Studie, die sich der Fragestellung der SLN in „high-risk“-Endometriumkarzinomen gewidmet hat, ist die prospektive, multizentrische (2 „high volume“-Zentren) SCHREC-Studie aus Schweden [57]. Von den insgesamt 257 Patientinnen mit FIGO I–II „high-risk“-Endometriumkarzinomen, die in der Studie eingeschlossen und analysiert wurden, hatten 54 Patientinnen pelvine Lymphknotenmetastasen, hiervon wurden 52 der Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen durch den angewandten SLN-Algorithmus richtig identifiziert [57]. Die Studie ergab eine Sensitivität des angewandten SLN-Algorithmus von 100% und einen negativen Vorhersagewert von 100%, die bilaterale Detektionsrate betrug 95% [57]. Bei 2 Patientinnen (1%) wurden isolierte paraaortale Lymphknotenmetastasen diagnostiziert [57]. Die Rate an einer paraaortalen SLNE lag bei 81% [57].

Die Ergebnisse der SHREC-Studie sind vergleichbar mit den Ergebnissen der „high-risk“-Subgruppe (102 aus 356 Patientinnen, 28,6%) aus der Kohorte der FIRES-Studie [56]. Unter den 102 Patientinnen mit „high-risk“-Endometriumkarzinomen wurde ein falsch negativer Sentinellymphknoten gefunden. Die Rate an einer paraaortalen SLNE in diesem Studienkollektiv war in dieser Studie ebenfalls hoch und wurde bei 74% der Patientinnen mit „high-risk“-Endometriumkarzinomen durchgeführt [56].

In einer prospektiven Studie mit 101 Patientinnen mit „high-risk“-Endometriumkarzinomen konnte der NCCN-Algorithmus als sicheres Verfahren, mit einer Gesamtdetektionsrate von 89% und einer bilateralen Detektionsrate von 58%, angewandt werden [65]. Ein falsch negativer Sentinellymphknoten wurde unter 20 Patientinnen gefunden, bei denen mindestens ein Sentinellymphknoten dargestellt werden konnte. Hieraus resultierte eine 5%ige falsch negative Rate und eine Sensitivität von 95% in diesem „high-risk“-Kollektiv [65]. Damit konnte erneut bestätigt werden, dass das SLN-Verfahren befallene Lymphknoten identifizieren kann, wenn es mit einer seitenspezifischen SLNE nach dem NCCN-Algorithmus kombiniert wurde [8]. Touhami et al. berichteten in ihrem Kollektiv von 128 Patientinnen mit „high-risk“-Endometriumkarzinom eine Gesamtdetektionsrate der Sentinellymphknoten von 89,8% und eine bilaterale Detektionsrate von 63,2%. Unter den Fällen mit bilateraler Detektion wurde nur ein falsch negativer Fall diagnostiziert, was eine Sensitivität von 95,8% und einen negativen Vorhersagewert von 98,2% ergab [66].

Ducie et al. haben in einer retrospektiven Studie von 412 Patientinnen mit „intermediate-“ und „high-risk“-Endometriumkarzinomen die Detektionsraten nach SLN (202 Patientinnen) und SLNE (210 Patientinnen) verglichen [67]. In der SLN-Gruppe wurde das NCCN-Algorithmus angewendet. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der SLN-Gruppe und SLNE-Gruppe hinsichtlich der Detektionsrate an FIGO-IIIC-Stadien und Diagnose einer paraaortalen Lymphknotenmetastasierung gezeigt werden [67]. Die Anwendung des NCCN-Algorithmus führt in Patientinnen mit „intermediate-“ und „high-risk“-Endometriumkarzinomen nicht zu einer Beeinträchtigung der Gesamtdetektionsrate von Lymphknotenmetastasen nach SLN verglichen mit SLNE [67].

Die prognostische Bedeutung der isolierten Tumorzellen und Mikrometastasen

Hinsichtlich der histopathologischen Evaluierung der Sentinellymphknoten beim Endometriumkarzinom empfehlen Delpech et al. aufgrund des geringen Gewebevolumentums, das für die Untersuchung vorhanden ist, das sogenannte „Ultrastaging“-Protokoll: eine Kombination von Hämatoxylin-Eosin-(H&E)-Färbung und immunhistochemischer Färbung mit einem Anti-Zytokeratin-Antikörper-Gemisch (typischerweise AE3 und AE4) [68]. Die Anwendung des Ultrastaging-Protokolls für die histopathologische Aufarbeitung der Sentinellymphknoten erhöht die Detektionsrate von isolierten Tumorzellen (einzelne Tumorzellen oder Zellcluster mit maximal 0,2 mm Durchmesser) oder Mikrometastasen (Zellverbände in einer Größe von 0,2 bis 2 mm) bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Vergleich zu den Routine-H&E-Befunden erheblich [69,70]. Der Anteil an isolierten Tumorzellen und Mikrometastasen macht mehr als 30% der metastatisch befallenen Lymphknoten aus und wird insbesondere in Patientinnen mit Endometriumkarzinom und einem geringen Risiko einer Lymphknotenmetastasierung diagnostiziert [71].

In der SENTI-ENDO-Studien hatten von den 16 Patientinnen mit positiven Sentinellymphknoten nur 7 Patientinnen Lymphknotenmetastasen, die durch konventionelle H&E-Färbung diagnostiziert wurden; bei 9 Patientinnen wurden die Lymphknotenmetas-

tasen durch Ultrastaging diagnostiziert [2]. Die Hinzunahme eines Ultrastagings der Sentinellymphknoten entdeckte denjenigen Anteil an Patientinnen mit Mikrometastasen auch in der Subgruppe der Patientinnen mit „low-risk“-Endometriumkarzinomen [2,72].

In einer multizentrischen, retrospektiven Studie von 304 Patientinnen mit „low-“ und „intermediate-risk“-Endometriumkarzinomen konnten durch das SLN-Verfahren und mittels Ultrastaging signifikant mehr (SLN-Gruppe 16,2% vs. SLNE-Gruppe 5,1%) befallene Lymphknoten gefunden werden, die Falsch-negativ-Rate der SLN war 0% [68]. Durch die Anwendung des Ultrastagings wurden die Indikationen für eine adjuvante Therapie für Patientinnen mit Mikrometastasen erweitert, die Durchführung einer SLN hatte keinen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben [68].

In der bisher größten Studie zur prognostischen Bedeutung der isolierten Tumorzellen und Mikrometastasen beim Endometriumkarzinom wurden in einem Kollektiv von insgesamt 844 Patientinnen 23 (2,7%) Patientinnen mit isolierten Tumorzellen, 21 (2,5%) Patientinnen mit Mikrometastasen und 47 (5,6%) Patientinnen mit Makrometastasen in den Lymphknoten beschrieben [73]. Davon erhielten 83% der Patientinnen mit isolierten Tumorzellen, 81% der Patientinnen mit Mikrometastasen und 89% der Patientinnen mit Makrometastasen eine adjuvante Chemotherapie [73]. Das rezidivfreie 3-Jahres-Überleben war für Patientinnen mit isolierten Tumorzellen (86%) und Patientinnen mit Mikrometastasen (86%) signifikant besser verglichen mit Patientinnen mit Makrometastasen (71%) und vergleichbar mit dem Outcome nodal negativer Patientinnen (90%) [73].

Die Fragestellung einer kürzlich veröffentlichten Studie fokussierte insbesondere auf den Einfluss einer adjuvanten Therapie auf isolierte Tumorzellen in Sentinellymphknoten von Patientinnen mit Endometriumkarzinom [74]. In einem Kollektiv von 519 Patientinnen wurden nach Ultrastaging 31 (36%) Patientinnen mit isolierten Tumorzellen beschrieben. Elf (35%) Patientinnen erhielten eine adjuvante Therapie in Form von Chemotherapie und perkutaner Radiatio, 10 (32%) Patientinnen erhielten eine perkutane Radiatio und 10 (32%) Patientinnen eine Brachytherapie oder die alleinige onkologische Nachsorge [74]. Auch in dieser Studie war das rezidivfreie 3-Jahres-Überleben für Patientinnen mit isolierten Tumorzellen (96%) und Patientinnen mit Mikrometastasen (88%) signifikant besser verglichen mit Patientinnen mit Makrometastasen (59%) und vergleichbar mit dem Outcome nodal negativer Patientinnen (86%) [74]. In der Gruppe von Patientinnen mit isolierten Tumorzellen, die eine Brachytherapie oder die alleinige onkologische Nachsorge erhalten hatten, wurden keine Rezidive registriert [74].

Die Kombination der SLN mit dem Ultrastaging-Protokoll verbessert die Sensitivität des Stagings beim Endometriumkarzinom und ermöglicht eine individuelle Anpassung der adjuvanten Therapie. Patientinnen mit Endometriumkarzinom und isolierten Tumorzellen in den Sentinellymphknoten haben eine ähnlich gute Prognose wie Patientinnen ohne Lymphknotenbefall. Die Indikation zur adjuvanten Therapie sollte in diesen Fällen in Abhängigkeit von uterinen Risikofaktoren festgelegt werden [71,74]. Patientinnen mit isolierten Tumorzellen in den Sentinellymphknoten und einem „low-risk“-Endometriumkarzinom profitieren wahrscheinlich nicht in hohem Maße von einer zusätzlichen adjuvanten Komponente. Die prognostische Bedeutung der isolierten Tu-

morzellen und Mikrometastasen beim Endometriumkarzinom bleibt allerdings weiterhin unklar [75]. Die bisherige Datenlage unterstützt die adjuvante Behandlung der Patientinnen mit Mikrometastasen in ähnlicher Weise wie Patientinnen mit Makrometastasen, insbesondere weil die meisten dieser Läsionen durch konventionelle histopathologische Methoden nicht identifiziert werden [11].

Der prognostische Stellenwert der Sentinellymphonodektomie

Der prognostische Stellenwert der alleinigen SLN verglichen mit einer SLNE im Rahmen des operativen Stagings beim Endometriumkarzinom ist bislang noch nicht hinreichend definiert.

In einer Studie mit Patientinnen, die an einem uterinen Karzinom erkrankten, wurden die SLN (gemäß NCCN-Algorithmus) und die SLNE miteinander verglichen [76]. Insgesamt wurden 136 Patientinnen untersucht, davon erhielten 48 Patientinnen ein Staging mit SLN und 88 Patientinnen eine pelvine und/oder paraaortale SLNE. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im medianen progressionsfreien Überleben zwischen den beiden Gruppen [76]. Im Rahmen einer Nachfolgeanalyse der multizentrischen SENTI-ENDO-Studie wurden „low-“ und „intermediate-risk“-Patientinnen ebenfalls auf Langzeitverläufe und den Einfluss einer SLN auf das Überleben untersucht [77]. In den 111 Patientinnen, bei denen ein Sentinellymphknoten detektiert werden konnte, konnte kein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben aufgezeigt werden, unabhängig davon, ob ein Lymphknotenbefall vorlag oder nicht [77].

In einer weiteren Studie wurden retrospektiv Staging-Ergebnisse von Patientinnen mit einer SLNE (n = 661) und Patientinnen mit einer SLN gefolgt von einer SLNE (n = 119) verglichen [69]. Trotz ähnlicher Risikofaktoren fanden sich in der SLN-Gruppe signifikant mehr Lymphknotenmetastasen (30,3 vs. 16,4%), und es erhielten mehr Patientinnen eine adjuvante Therapie (28,6 vs. 16,3%) als in der SLNE-Gruppe. Der Sentinellymphknoten war in 18 (50%) Fällen die einzige Metastase und zeigte letztendlich, dass die SLN verbunden mit einer SLNE die Detektionsrate von pelvinen Lymphknotenmetastasen signifikant erhöht [69].

In einem aktuellen systematischen Review wurden insgesamt 3536 Patientinnen (1249 Patientinnen mit SLN und 2287 Patientinnen mit SLNE) aus 6 Studien eingeschlossen [78]. Verglichen mit der SLNE-Gruppe wurden in der SLN-Gruppe signifikant mehr befallene Lymphknoten diagnostiziert (9,9 vs. 14,7%); bezüglich der Detektion von befallenen paraaortalen Lymphknoten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den 2 Gruppen nachgewiesen werden [78]. Der Unterschied der Gesamtrezidivrate war zwischen den 2 Gruppen nicht signifikant und betrug 4,3% nach erfolgter SLN und 7,3% nach SLNE; die Rate an Lymphknotenrezidiven unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den 2 Gruppen (1,2% nach SLN vs. 1,7% nach SLNE) [78].

Die Problematik der onkologischen Outcomes nach SLN verglichen mit SLNE war in den letzten Jahren insbesondere im Fokus einer Forschungskoooperation zwischen der Mayo Clinic, (Rochester, MN) und dem Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (New York, NY). Im Rahmen dieser Kooperation wurden

2 Kohorten von Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die an beiden Institutionen behandelt worden sind, miteinander verglichen: Aus dem MSKCC wurden die Patientinnen nach SLN entsprechend dem NCCN-Algorithmus (zwischen den Jahren 2006 und 2013) in den jeweiligen Analysen eingeschlossen, aus der Mayo Clinic wurde eine Kohorte von Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die zwischen den Jahren 2004 und 2008 eine SLNE erhalten hatten, eingeschlossen. Zahl Eriksson et al. untersuchten in einer Studie den Vergleich zwischen SLN und SLNE bei Patientinnen mit einem „low-risk“-Endometriumkarzinom [79]. Insgesamt konnten 1135 Patientinnen in dieser Studie eingeschlossen werden, 642 Patientinnen haben eine SLN erhalten und 493 eine SLNE erhalten. In der SLN-Gruppe wurden signifikant mehr Patientinnen mit pelvinen Lymphknotenmetastasen diagnostiziert, verglichen mit der SLNE-Gruppe (5,1 vs. 2,6%), die Rate an paraaortalen Lymphknotenmetastasen war in den 2 Gruppen vergleichbar (0,8 vs. 1%) [79]. Die rezidivfreie 3-Jahres-Überlebensrate war zwischen den 2 Kohorten nicht statistisch signifikant und betrug 94,9% in der SLN-Gruppe und 96,6% in der SLNE-Gruppe [79]. Schlappe et al. untersuchten in einer weiteren Studie die onkologischen Outcomes nach SLN verglichen mit SLNE bei Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom und einer myometranen Invasionsstiefe > 50%. Insgesamt wurden 176 Patientinnen eingeschlossen, 82 erhielten eine SLN und 94 eine SLNE [80]. 9,8% der Patientinnen aus der SLN-Gruppe und 29,8% Patientinnen aus der SLNE-Gruppe hatten keine adjuvante Therapie erhalten. Die Autoren fanden in einer multivariaten Analyse keinen Unterschied zwischen der Staging-Methode und einem Rezidivgeschehen und keinen Einfluss der Staging-Methode (SLN vs. SLNE) auf das Gesamtüberleben in der gesamten Kohorte [80]. Bezogen ausschließlich auf die nodal negativen Patientinnen konnte auch bez. des progressionsfreien Überlebens kein Unterschied zwischen den 2 Gruppen nachgewiesen werden [80]. Eine weitere aktuelle Studie analysierte ebenfalls das Outcome nach SLN vs. SLNE bei Patientinnen mit klarzelligem und serösen Endometriumkarzinomen [81]. Insgesamt wurden 214 Patientinnen in dieser Studie eingeschlossen, 118 erhielten eine SLN und 96 eine SLNE. Der Anteil an Patientinnen, die eine adjuvante Therapie erhalten hatten, war signifikant höher in der SLN-Gruppe, 84 vs. 40% [81]. Das rezidivfreie 3-Jahres-Überleben war signifikant geringer in der SLN-Gruppe (69%) vs. SLNE-Gruppe (80%), das 3-Jahres-Gesamtüberleben war allerdings zwischen den 2 Gruppen nicht statistisch signifikant (88% SLN vs. 77% SLNE) [81]. Auch im Rahmen dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Durchführung der SLN keinen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patientinnen mit Endometriumkarzinom hat, verglichen mit der SLNE. Schließlich analysierten Multinu et al. das Outcome nach SLN vs. SLNE in Patientinnen mit Endometriumkarzinomen im Stadium FIGO IIIC ohne „bulky disease“ [82]. Die Anwendung des NCCN-SLN-Algorithmus hatte in Patientinnen mit befallenen Lymphknoten ohne „bulky disease“ keinen negativen Einfluss auf das Überleben, verglichen mit der SLNE, die bestimmenden Faktoren für die Prognose stellten die aggressiven histopathologischen Charakteristika des Primärtumors dar [82]. Ein weiterer kontroverser Aspekt in der Diskussion bez. SLN ist die Frage, ob die Patientinnen mit positiven Sentinellymphknoten von einer Komplettierung des Stagings durch eine SLNE profitie-

ren. In der vorliegenden Studie von Multinu et al. gab es keinen Unterschied bez. eines Progresses im Bereich der Lymphknoten zwischen der SLN bzw. der SLNE-Gruppe. Somit könnte eine komplettierende SLNE alleine keine adäquate Therapie für die Verhinderung einer lymphatischen Dissemination darstellen [82]. Eine adjuvante Therapie (Chemotherapie und/oder Radiatio) scheint zumindest teilweise einen positiven Effekt auf verbliebene Tumorresiduen im Bereich der Lymphknoten zu besitzen nach einem limitierten Staging im Bereich der Lymphknoten [82]. Falls diese Ergebnisse in prospektiven Studien bestätigt werden, könnte dieser therapeutische Effekt der adjuvanten Therapie eine wichtige Rolle in der zukünftigen Entscheidung bez. der Ausdehnung des Lymphknotenstagings beim Endometriumkarzinom spielen [82].

Buda et al. haben in einer retrospektiven Analyse aus 2 Zentren aus Italien den Einfluss auf das Überleben einer algorithmusbasierten SLN und der SLNE untersucht [75]. Insgesamt umfasste die Studie 802 Patientinnen mit Stadium-FIGO-I-Endometriumkarzinom. Im Rahmen dieser Studie konnte ebenfalls kein Unterschied im rezidivfreien Überleben zwischen 3 Staging-Strategien (SLN, SLNE, SLN und SLNE) nachgewiesen werden [75]. Allerdings gelang durch die SLN die Detektion von mehr pelvinen Lymphknotenmetastasen (16,7% nach SLN vs. 7,3% nach SLNE) [75].

Schlussfolgerung

Das operative Staging der Lymphknoten ist einer der wichtigsten Faktoren zur Festlegung der adjuvanten Therapie für Patientinnen mit Endometriumkarzinom. Der Einsatz der SLN hat die operative Therapie der Patienten mit Mammakarzinom und Melanom revolutioniert, die potenziellen Vorteile des Einsatzes der SLN beim Endometriumkarzinom sind somit unzählige. Die Möglichkeit des Lymphknotenstagings mittels SLN mit Verzicht auf eine SLNE führt zu einer wesentlichen Reduktion der peri- und postoperativen Morbiditätsrate.

Die Anzahl der klinischen Studien, die das Rezidivmuster und das Überleben der Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom nach SLN oder pelviner und paraaortale SLNE vergleichen, ist relativ gering. Bezüglich des prognostischen Stellenwertes der SLN scheint die algorithmusbasierte SLN der SLNE bez. der Detektion von befallenen paraaortalen Lymphknoten und den spezifischen Rezidivraten (Gesamtrezidivrate und Lymphknotenrezidive) nicht unterlegen. Hinsichtlich der Detektion von befallenen pelvinen Lymphknoten scheint, nach vorliegender Datenlage, die SLN der SLNE überlegen. Die prognostische Bedeutung der isolierten Tumorzellen und Mikrometastasen beim Endometriumkarzinom bleibt weiterhin unklar.

Weitere prospektiv randomisierte Studien, auch unter Berücksichtigung des molekularpathologischen Risikoprofil des Endometriumkarzinoms, sind unabdingbar, um die Langzeiteffektivität der SLN insbesondere bei Patientinnen mit „high-risk“-Karzinomen besser einordnen zu können. Nach Empfehlung der aktuellen DKG-DKH-AWMF-S3-Leitlinie ist die alleinige SLN beim Endometriumkarzinom nur in kontrollierten Studien durchzuführen [5]. Aufgrund der aktuellen Datenlage könnte eine neue Version der DKG-DKH-AWMF-Leitlinie die Bewertung bez. der Anwendbarkeit der vorliegen SLN-Algorithmen (für „low“- „intermediate“- und „high-risk“-Endometriumkarzinome) beinhalten.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Online (Stand: 29.12.2020): https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c54_c55_gebaermutterkoerper.pdf?__blob=publicationfile
- [2] Ballester M, Dubernard G, Lecuru F 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: 469–476
- [3] Abu-Rustum NR, Zhou Q, Iasonos A et al. The revised 2009 FIGO staging system for endometrial cancer: should the 1988 FIGO stages IA and IB be altered? *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 511–516
- [4] Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ 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: 405–415
- [5] Emons G, Steiner E, Vordermark D et al. Interdisciplinary Diagnosis, Therapy and Follow-up of Patients with Endometrial Cancer. Guideline (S3-Level, AWMF Registry Nummer 032/034-OL, April 2018) – Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Screening, Diagnosis and Hereditary Factors of Endometrial Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 949–971
- [6] Emons G, Steiner E, Vordermark D et al. Interdisciplinary Diagnosis, Therapy and Follow-up of Patients with Endometrial Cancer. Guideline (S3-Level, AWMF Registry Nummer 032/034-OL, April 2018) – Part 2 with Recommendations on the Therapy and Follow-up of Endometrial Cancer, Palliative Care, Psycho-oncological/Psychosocial Care/Rehabilitation/Patient Information and Healthcare Facilities. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 1089–1109
- [7] Online (Stand: 05.01.2021): https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-034OL_S3_Endometriumkarzinom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-04.pdf
- [8] Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16: 170–199
- [9] Casarin J, Multinu F, Abu-Rustum N et al. Factors influencing the adoption of the sentinel lymph node technique for endometrial cancer staging: an international survey of gynecologic oncologists. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 60–67
- [10] Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al. ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. *Ann Oncol* 2016; 27: 16–41
- [11] Rossi EC. Current state of sentinel lymph nodes for women with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 613–621
- [12] Sueoka K, Umayahara K, Abe A et al. Prognosis for endometrial cancer patients treated with systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy followed by platinum-based chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 81–86
- [13] Randall ME, Filiaci VL, Muss H 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: 36–44
- [14] Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: Randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1707–1716
- [15] Kitchener H, Swart AM, Qian Q et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): A randomised study. *Lancet* 2009; 373: 125–136

- [16] Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE et al. Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 373–380
- [17] Mariani A, Webb MJ, Keeney GL et al. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1506–1519
- [18] Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN et al. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 5–10
- [19] Bendifallah S, Koskas M, Ballester M et al. The survival impact of systematic lymphadenectomy in endometrial cancer with the use of propensity score matching analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 500.e1–500.e11
- [20] Todo Y, Kato H, Kaneuchi M et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375: 1165–1172
- [21] Kuroda K, Yamamoto Y, Yanagisawa M et al. Risk factors and a prediction model for lower limb lymphedema following lymphadenectomy in gynecologic cancer: a hospital-based retrospective cohort study. *BMC Womens Health* 2017; 17: 50
- [22] Polan RM, Rossi EC, Barber EL. Extent of lymphadenectomy and postoperative major complications among women with endometrial cancer treated with minimally invasive surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220: 263.e1–263.e8
- [23] Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456–466
- [24] Zivanovic O, Khoury-Collado F, Abu-Rustum NR et al. Sentinel lymph node biopsy in the management of vulvar carcinoma, cervical cancer, and endometrial cancer. *Oncologist* 2009; 14: 695–705
- [25] Sahbai S, Fiz F, Taran F et al. Influence of 99m-Tc-Nanocolloid Activity Concentration on Sentinel Lymph Node Detection in Endometrial Cancer: A Quantitative SPECT/CT Study. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10: 700
- [26] Perrone AM, Casadio P, Formelli G et al. Cervical and hysteroscopic injection for identification of sentinel lymph node in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 62–67
- [27] Robova H, Charvat M, Strnad P et al. Lymphatic mapping in endometrial cancer: Comparison of hysteroscopic and subserosal injection and the distribution of sentinel lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 391–394
- [28] Mücke J, Klapdor R, Schneider M et al. Isthmocervical labelling and SPECT/CT for optimized sentinel detection in endometrial cancer: Technique, experience and results. *Gynecol Oncol* 2014; 134: 287–292
- [29] Burke TW, Levenback C, Tornos C et al. 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: 169–173
- [30] Holub Z, Kliment L, Lukác J et al. Laparoscopically-assisted intraoperative lymphatic mapping in endometrial cancer: preliminary results. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001; 22: 118–121
- [31] Echt ML, Finan MA, Hoffman MS et al. Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine, and vulvar malignancies. *South Med J* 1999; 92: 204–208
- [32] Altgassen C, Pagenstecher J, Hornung D et al. A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 457–461
- [33] Li B, Li XG, Wu LY et al. A pilot study of sentinel lymph nodes identification in patients with endometrial cancer. *Bull Cancer* 2007; 94: E1–E4
- [34] Niikura H, Kaiho-Sakuma M, Tokunaga H et al. Tracer injection sites and combinations for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 299–303
- [35] Sawicki S, Lass P, Wydra D. Sentinel Lymph Node Biopsy in Endometrial Cancer—Comparison of 2 Detection Methods. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 1044–1050
- [36] Sahbai S, Taran FA, Fiz F et al. Pericervical Injection of 99mTc-Nanocolloid Is Superior to Peritumoral Injection for Sentinel Lymph Node Detection of Endometrial Cancer in SPECT/CT. *Clin Nucl Med* 2016; 41: 927–932
- [37] Zuo J, Wu LY, Cheng M 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: 1125–1132
- [38] Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol* 2009; 113: 163–163
- [39] Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2009; 115: 236–238
- [40] Online (Stand: 07.01.2021): <https://www.fda.gov/media/124115/download>
- [41] Frumovitz M, Plante M, Lee PS et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1394–1403
- [42] Kessous R, How J, Abitbol J et al. Triple tracer (blue dye, indocyanine green, and Tc99) compared to double tracer (indocyanine green and Tc99) for sentinel lymph node detection in endometrial cancer: a prospective study with random assignment. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 1121–1125
- [43] Cabrera S, Bebia V, Franco-Camps S et al. Technetium-99m-indocyanine green versus technetium-99m-methylene blue for sentinel lymph node biopsy in early-stage endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 311–317
- [44] Thomaier L, Jager L, Stone R et al. Risk of empty lymph node packets in sentinel lymph node mapping for endometrial cancer using indocyanine green. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 513–517
- [45] Holloway RW, Bravo RA, Rakowski JA 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: 25–29
- [46] Sinno AK, Fader AN, Roche KL et al. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 134: 281–286
- [47] How J, Gotlieb WH, Press JZ et al. Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 137: 436–442
- [48] Buda A, Crivellaro C, Elisei F et al. Impact of Indocyanine Green for Sentinel Lymph Node Mapping in Early Stage Endometrial and Cervical Cancer: Comparison with Conventional Radiotracer (99m)Tc and/or Blue Dye. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2183–2191
- [49] Papadia A, Zapardiel I, Bussi B et al. Sentinel lymph node mapping in patients with stage I endometrial carcinoma: a focus on bilateral mapping identification by comparing radiotracer Tc99m with blue dye versus indocyanine green fluorescent dye. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 475–480
- [50] Eriksson AG, Beavis A, Soslow RA et al. A Comparison of the Detection of Sentinel Lymph Nodes Using Indocyanine Green and Near-Infrared Fluorescence Imaging Versus Blue Dye During Robotic Surgery in Uterine Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 743–747
- [51] Holloway RW, Ahmad S, Kendrick JE et al. A prospective cohort study comparing colorimetric and fluorescent imaging for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 1972–1979

- [52] Rozenholc A, Samouelian V, Warkus T et al. Green versus blue: Randomized controlled trial comparing indocyanine green with methylene blue for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2019; 153: 500–504
- [53] Backes FJ, Cohen D, Salani R et al. Prospective clinical trial of robotic sentinel lymph node assessment with isosulfane blue (ISB) and indocyanine green (ICG) in endometrial cancer and the impact of ultrastaging (NCT01818739). *Gynecol Oncol* 2019; 153: 496–499
- [54] Schreuder HW, Oei G, Maas M et al. Implementation of simulation in surgical practice: minimally invasive surgery has taken the lead: the Dutch experience. *Med Teach* 2011; 33: 105–115
- [55] Khoury-Collado F, St Clair C, Abu-Rustum NR. Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer: An Update. *Oncologist* 2016; 21: 461–466
- [56] Casarin J, Multinu F, Tortorella L et al. Sentinel lymph node biopsy for robotic-assisted endometrial cancer staging: further improvement of perioperative outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 41–47
- [57] Persson J, Salehi S, Bollino M et al. Pelvic Sentinel lymph node detection in high-risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *Eur J Cancer* 2019; 116: 77–85
- [58] Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J 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: 384–392
- [59] 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: 459–476
- [60] Simmons RM. Review of sentinel lymph node credentialing: how many cases are enough? *J Am Coll Surg* 2001; 193: 206–209
- [61] Khoury-Collado F, Glaser GE, Zivanovic O et al. Improving sentinel lymph node detection rates in endometrial cancer: how many cases are needed? *Gynecol Oncol* 2009; 115: 453–455
- [62] How J, Boldeanu I, Lau S et al. Unexpected locations of sentinel lymph nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017; 147: 18–23
- [63] Altay A, Toptas T, Dogan S et al. Analysis of Metastatic Regional Lymph Node Locations and Predictors of Para-aortic Lymph Node Involvement in Endometrial Cancer Patients at Risk for Lymphatic Dissemination. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 657–664
- [64] Salehi S, Avall-Lundqvist E, Legerstam B et al. Robot-assisted laparoscopy versus laparotomy for infrarenal paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: a randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2017; 79: 81–89
- [65] Soliman PT, Westin SN, Dioun S et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017; 146: 234–239
- [66] Touhami O, Grégoire J, Renaud MC et al. Performance of sentinel lymph node (SLN) mapping in high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017; 147: 549–553
- [67] Ducie JA, Eriksson AGZ, Ali N et al. Comparison of a sentinel lymph node mapping algorithm and comprehensive lymphadenectomy in the detection of stage IIIc endometrial carcinoma at higher risk for nodal disease. *Gynecol Oncol* 2017; 147: 541–548
- [68] Delpech Y, Cortez A, Coutant C et al. The sentinel node concept in endometrial cancer: histopathologic validation by serial section and immunohistochemistry. *Ann Oncol* 2007; 18: 1799–1803
- [69] Holloway RW, Gupta S, Stavitzski NM et al. Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis. *Gynecol Oncol* 2016; 141: 206–210
- [70] Raimond E, Ballester M, Hudry D 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: 506–511
- [71] Bogani G, Mariani A, Paolini B et al. Low-volume disease in endometrial cancer: The role of micrometastasis and isolated tumor cells. *Gynecol Oncol* 2019; 153: 670–675
- [72] Kim CH, Soslow RA, Park KJ et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 964–970
- [73] St Clair CM, Eriksson AG, Ducie JA et al. Low-Volume Lymph Node Metastasis Discovered During Sentinel Lymph Node Mapping for Endometrial Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1653–1659
- [74] Plante M, Stanleigh J, Renaud MC et al. Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: Does adjuvant treatment matter? *Gynecol Oncol* 2017; 146: 240–246
- [75] Buda A, Di Martino G, Restaino S et al. The impact on survival of two different staging strategies in apparent early stage endometrial cancer comparing sentinel lymph nodes mapping algorithm and selective lymphadenectomy: An Italian retrospective analysis of two reference centers. *Gynecol Oncol* 2017; 147: 528–534
- [76] Schiavone MB, Zivanovic O, Zhou Q et al. Survival of patients with uterine carcinosarcoma undergoing sentinel lymph node mapping. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 196–202
- [77] Darai E, Dubernard G, Bats AS et al. Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: Long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 54–59
- [78] Bogani G, Murgia F, Ditto F et al. Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2019; 153: 676–683
- [79] Zahl Eriksson AG, Ducie J, Ali N 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: 394–399
- [80] Schlappe BA, Weaver AL, Ducie JA et al. Multicenter study comparing oncologic outcomes between two nodal assessment methods in patients with deeply invasive endometrioid endometrial carcinoma: A sentinel lymph node algorithm versus a comprehensive pelvic and paraaortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2018; 151: 235–242
- [81] Schlappe BA, Weaver AL, McGree ME et al. Multicenter study comparing oncologic outcomes after lymph node assessment via a sentinel lymph node algorithm versus comprehensive pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with serous and clear cell endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2020; 156: 62–69
- [82] Multinu F, Ducie JA, Eriksson AGZ et al. Role of lymphadenectomy in endometrial cancer with nonbulky lymph node metastasis: Comparison of comprehensive surgical staging and sentinel lymph node algorithm. *Gynecol Oncol* 2019; 155: 177–185