

Identyfikacja węzła wartowniczego w inwazyjnym raku szyjki macicy: 5 lat doświadczeń

Sentinel node identification in cervical cancer patients: 5 years experiences

© GINEKOLOGIA I POŁOŻNICTWO 4 (6) 2007

Artykuł oryginalny/Original article

DARIUSZ WYDRA, SAMBOR SAWICKI, JANUSZ EMERICH

Ośrodek: Katedra i Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej AM w Gdańsku

Kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. Janusz Emerich

Adres do korespondencji/Address for correspondence

Katedra i Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej AM w Gdańsku

ul. Kliniczna 1 A, 80-402 Gdańsk, Poland

tel.: 509905500, e-mail: dwydra@amg.gda.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count	1760/2245
Tabele/Tables	5
Ryciny/Figures	9
Piśmiennictwo/References	35

Received: 08.11.2007

Accepted: 15.11.2007

Published: 20.11.2007

Streszczenie

Wstęp. Zgodnie z ostatnimi schematami postępowania wprowadzenie technik detekcji węzła wartowniczego (SLN) przyczynia się do oszczędzającego leczenia a tym samym zmniejszenia ilości powikłań.

Cel pracy. Ocena przydatności metody izotopowo-barwnikowej identyfikacji węzła wartowniczego we wczesnym inwazyjnym raku szyjki macicy na podstawie 5 lat doświadczeń.

Materiał i metodyka. Badaniem objęto 150 kobiet z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO od IB1 do IIA poddanych rozszerzonemu usunięciu macicy oraz usunięciu regionalnych węzłów chłonnych.

Wyniki. U 85,3% pacjentek SLN rozpoznano jednostronnie, a u 66% obustronnie. Częstość wykrywania SLN w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego przedstawiała się następująco: IB1-97,8%, IB2-66,7%, IIA-62,5% jednostronnie oraz 86%, 33,3%, 33,3% obustronnie. Częściej identyfikowano węzły wartownicze – 95,4 % w grupie, gdzie wielkość zmiany pierwotnej była ≤ 2 cm w porównaniu do 58,5% identyfikacji SLN w grupie zmian średnicy powyżej 2cm. U 23/34 SLN był jedynym węzłem przerzutowym. Odsetek wyników fałszywie ujemnych dla SLN wyniósł 3,3% (5/150). We wszystkich przypadkach fałszywie ujemnych węzłów wartowniczych zmiana pierwotna była średnicy ponad 2cm, a badanie histopatologiczne potwierdziło naciekanie ujścia wewnętrznego.

Wnioski. Metoda radioizotopowo-barwnikowa identyfikacji węzła wartowniczego znajduje zastosowanie w inwazyjnym raku szyjki macicy. Częstość detekcji węzła wartowniczego zależy od wielkości zmiany pierwotnej oraz stopnia zaawansowania klinicznego. Wprowadzenie identyfikacji węzła wartowniczego do schematów postępowania w operacyjnym raku szyjki macicy, poprzez odstąpienie od leczenia operacyjnego na korzyść radiochemioterapii może przyczynić się do zmniejszenia odsetka powikłań pooperacyjnych. W najbliższej przyszłości będzie możliwe wprowadzenie leczenia oszczędzającego, ograniczenia limfadenektomii po stronie ujemnego węzła wartowniczego. Zanim biopsja węzła wartowniczego stanie się rutynową procedurą należy ujednolicić metody wykrywania węzła wartowniczego i przeprowadzić szczegółową analizę otrzymanych wyników.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, węzeł wartowniczy, węzły chłonne, limfoscintygrafia

Summary

Introduction. In some present protocols the benefit of the sentinel node (SLN) procedure for the patient is the avoidance of overtreatment and reduction of morbidity.

Objectives. The aim of this study was to determine the feasibility of sentinel lymph node identification using radioisotopic lymphatic mapping with technetium-99m labelled nanocolloid and blue dye injection in patients with early-stage cervical cancer during 5 years of experiences.

Material and methods. 150 patients with FIGO stage IB1 to IIA primary carcinoma undergoing radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy were investigated. Results. At least one SN was found in 85,3% on one side and in 66% on both sides. The sentinel detection rate according to the stages was as follows: unilaterally IB1-97,8%, IB2-66,7%, IIA-62,5% and bilaterally 86%, 33,3%, 33,3%. Successful identification of SLN was less likely in patients with tumors >20 cm (58,5 % of SLN) compared with those with tumors ≤2 cm (95,4 % of SN). The false negative rate for the SLN procedure was 3,3% (5/150). In all false negative SLNs the primary cervical tumour was above 2 cm and there was an isthmus infiltration.

Conclusion. Sentinel node mapping for cervical cancer patients undergoing primary surgical therapy is a feasible option. The sentinel node detection rate is relatively high and depends on FIGO stage and the tumour size. Where a decision is made to refrain from surgery in favour of radiochemotherapy, the detection of SN in cervical cancer would seem to be very suitable as part of the strategy in deciding treatment. We believe that in the near future we are likely to perform less aggressive surgery in cases of negative SLN, however SLN should be evaluated per side. It is recognized that before SLN biopsy becomes a routine procedure there needs to be some improvement in detection rates and analysis of the results.

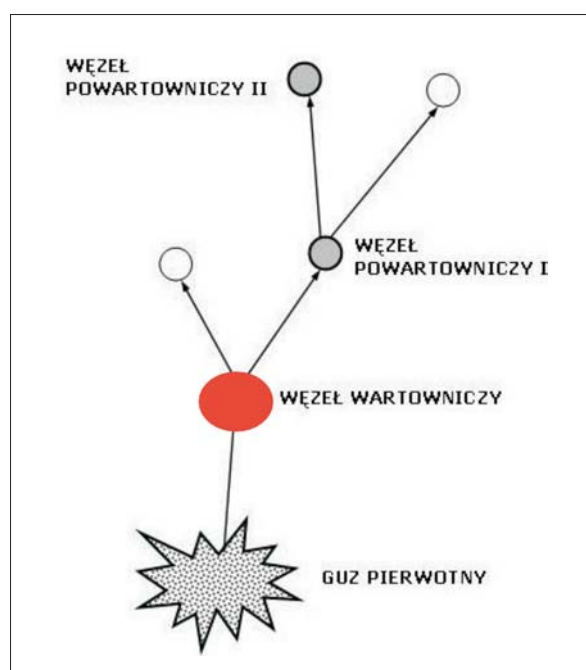
Key words: cervical cancer, sentinel node, lymph nodes, lymphoscintigraphy

WSTĘP

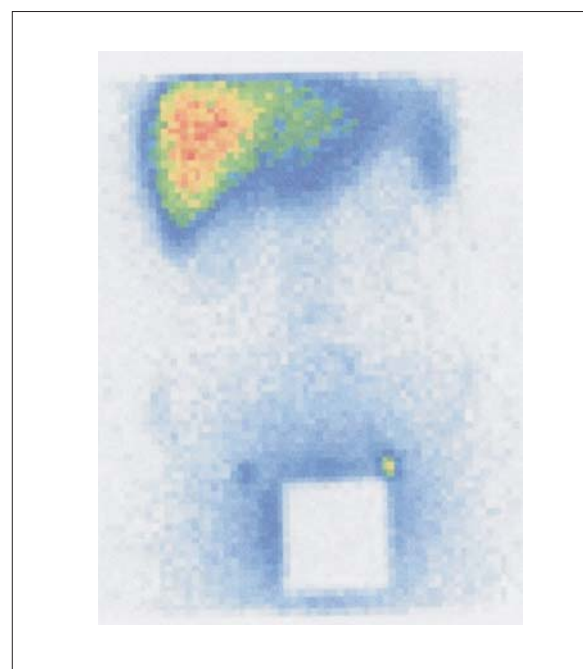
Pierwsze doniesienie wprowadzające pojęcie „węzła wartowniczego” (ang. „sentinel node”) zostało opublikowane w roku 1977 [1]. Od tego momentu obserwujemy ciągły rozwój koncepcji węzła wartowniczego (SLN). Metoda ta jest wykorzystywana jako element postępowania w operacyjnym leczeniu czerniaka złośliwego oraz raka piersi [2, 3]. Pozwala ona na określenie obecności przerzutów w obrębie węzłów chłonnych. Zgodnie z definicją węzłem wartowniczym nazywany jest pierwszy węzeł chłonny na drodze spływu chłonki z obszaru objętego procesem nowotworowym. Zakłada się obecnie, że w tym węźle jako pierwszym

INTRODUCTION

The first report that introduced the term “sentinel node” was published in 1977 [1]. From this moment an ongoing development of the concept of sentinel node (SLN) may be observed. This method is used as an element guiding the course of surgical treatment of malignant melanoma and breast cancer [2, 3]. It has allowed to ascertain the presence of metastases into the lymph nodes. In accordance with its definition a sentinel lymph node is the first node to receive lymphatic drainage from the region affected by the cancer process. Currently, it is believed that this lymph node will be the first place of localization of a metastasizing tumor – it



Ryc. 1. Guz pierwotny, węzeł wartownicz (SLN), węzły powartownicze
Fig. 1. Primary tumor, sentinel node, second echelon



Ryc. 2. Obustronnie radioaktywne węzły wartownicze w limfoscintygrafii
Fig. 2. Lymphoscintigraphy reveals bilaterally intensive radioactive sentinel nodes

lokalizować się będą przerzuty nowotworowe – reprezentuje on tym samym status histopatologiczny węzłów chłonnych danego regionu (rycina 1) [1, 4, 5].

Obecnie w dziedzinie ginekologii onkologicznej trwają badania mające na celu uściślić zastosowanie tej metody w leczeniu operacyjnym chorych z nowotworami sromu i szyjki macicy [6-9]. Pomimo, że wielu autorów przedstawia obiecujące wyniki identyfikacji węzła wartowniczego w raku szyjki macicy, usuwanie węzłów chłonnych jest w dalszym ciągu rutynowo wykonywane [10-14].

Celem pracy jest przedstawienie 5-letnich doświadczeń oznaczania węzła wartowniczego metodą skojarzoną: izotopowo-barwnikową w grupie 150 kobiet, u których przeprowadzono rozszerzone usunięcie macicy sposobem Wertheima-Meigsa z powodu inwazyjnego raka szyjki macicy.

MATERIAŁ I METODYKA

Chore

W okresie od stycznia 2002 roku do maja 2007 roku, 150 kobiet z rakiem szyjki w stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO IB1-IIA, zostało poddanych skojarzonej metodzie identyfikacji węzła wartowniczego w Klinice Ginekologii AM w Gdańsku. Wszystkie chore wyraziły świadomą, pisemną zgodę na udział w badaniu, które uzyskało zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej.

Limfoscynntygrafia przedoperacyjna

Przedoperacyjną limfoscynntygrafię wykonano u 60 kobiet. Powierzchniowo doszyjkowo na granicy zmiany, w makroskopowo niezmienioną tkankę podawano 1ml radiokoloidu - ^{99m}Tc net (Nycomed, Amersham

is a representation of the histopathological status of the lymph nodes in a given region (figure 1) [1, 4, 5].

Presently oncological gynecology is the arena where studies are conducted in the application of this method in surgical treatment of patients with vaginal and cervical cancers [6-9]. Despite the fact that many authors present very optimistic and promising results of sentinel node identification in cervical cancer, removal of lymph nodes continues to be routine practice [10-14].

The aim of this work is to present 5 years of experimental efforts to identify the sentinel lymph node using the compound isotope-dye method in a group of 150 women, subjected to extended hysterectomy using the Wertheim-Meigs method due to invasive cancer of the cervix.

MATERIAL AND METHODS

Patients

During the period from January 2002 to May 2007 one hundred fifty women with cervical cancer with FIGO clinical staging of IB1-IIA, were subjected to sentinel node combined identification method at the Gynecology Clinic of the Medical Academy in Gdansk. All patients gave their consent to participate in this study, which itself obtained a positive opinion of the Independent Ethics Committee.

Pre-operative lymphoscintigraphy

Pre-operative lymphoscintigraphy was performed on 60 women. One ml of the radiocolloid - ^{99m}Tc net (Nycomed, Amersham Sorin) tracer was administered intracervically superficially at a dose of 35-70 MBq, at the edge of the lesion into macroscopically normal tissue, in accordance with standard clinical practice

Fot. 1. Chora w trakcie przedoperacyjnej limfoscynntygrafii w Zakładzie Medycyny Nuklearnej w Gdańsku

Pic. 1. Patient during preoperative lymphoscintigraphy in Dept. of Nuclear Medicine in Gdansk



Sorin) w dawce 35-70 MBq zgodnie z przyjętą w klinice techniką [15]. Radiokoloid wprowadzano techniką 4 wkłuć, każde podane w obręb jednego kwadrantu szyjki macicy, odpowiednio na godz. 12, 3, 6, 9. Następnie w 30 i 60 minucie wykonywano limfoscintyografię statyczną gamma kamerą Diacam (Siemens, Erlangen, Niemcy) (fotografia 1). Radioaktywne pola oznaczano na skórze pacjentek markerem ^{57}Co (rycina 2). Ze względu na fakt, iż $T_{1/2}$ technetu wynosi 6 godzin w przypadku, gdy od podania znacznika minęło więcej niż 18 godzin, procedurę powtarzaliśmy od 1 do 4 godzin przed zabiegiem.

Identyfikacja śródoperacyjna

Po wprowadzeniu pacjentki w znieczulenie ogólne analogicznie do radiokoloidu podawano 4 ml barwnika (4 x 1ml) (Methylenblau Vitis; Neopharma GmbH & Co. KG) (rycina 2).

Przed przystąpieniem do usuwania węzłów chłonnych przykładano ręczny detektor promieniowania gamma (Gamma Ray Prospector GRP2) wzdłuż dróg chłonnych celem identyfikacji węzłów wartowniczych. Po otwarciu przestrzeni pozaotrzewnowej notowano położenie SLN (fot. 2,3,4,5).

Wybarwione oraz radioaktywne węzły były usuwane oddzielnie i poddane ponownej ocenie ręcznym detektorem promieniowania. Następnie przeprowadzano rutynowo usunięcie węzłów chłonnych miedniczych i/lub okołoaortalnych. Wszystkie usunięte węzły chłonne zostały poddane ponownej ocenie wizualnej oraz ręcznym detektorem promieniowania gamma. Wybarwione węzły chłonne i/lub posiadające sygnał 10-krotnie wyższy od tła oznaczano jako SLN. W przypadku większej ilości wybarwionych lub radioaktywnych węzłów chłonnych po jednej stronie, jako SLN oznaczono posiadający najwyższy sygnał, a kolejne jako węzły powartownicze (z ang. second echelon).

[15]. The radiocolloid tracer was introduced using the 4 puncture technique, each administered within a single quadrant of the cervix at 12, 3, 6, and 9 hours, respectively. Next, lymphoscintigraphy was performed in the 30th and 60th minute using static gamma camera (Siemens, Erlangen, Germany) (picture 1). Radioactive areas were labeled on patient's skin using the ^{57}Co marker (figure 2). Due to the fact that $T_{1/2}$ of the technet is 6 hours, if more than 18 have elapsed, the procedure was repeated from 1 to 4 hours prior to the surgery.

Intraoperative SLN identification

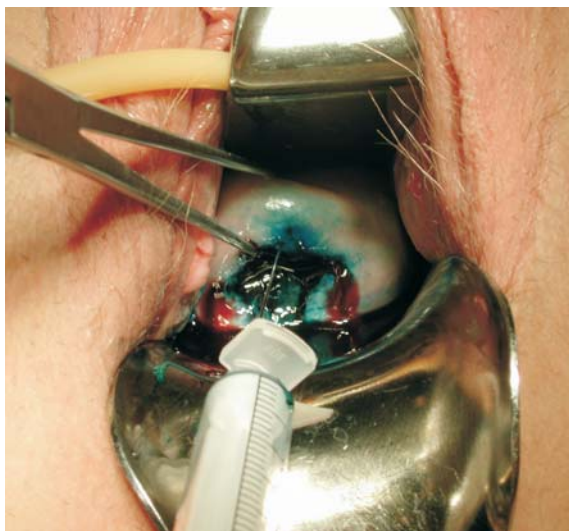
Following general anesthesia of the patient, 4 ml of dye (4 x 1ml) (Methylenblau Vitis; Neopharma GmbH & Co. KG) were introduced simultaneously with the radiocolloid tracer (figure 2).

Prior to initiating lymph node excision a handheld gamma radiation detector (Gamma Ray Prospector GRP2) was passed along lymph pathways in order to identify sentinel nodes. The localization of SLN was noted following opening of the retroperitoneal space (picture 2,3,4,5).

The stained as well as radioactive nodes were excised separately and subjected to repeated assessment with the handheld radiation detector. Next, a routine removal of pelvic and/or periaortic lymph nodes was performed. All of the excised lymph nodes were again subjected to visual assessment and using the handheld radiation detector. The stained lymph nodes and/or nodes that had a signal 10-fold greater than background were identified as SLN. In case of a greater number of stained or radioactive lymph nodes located to one side the SLN identification was given to ones with the biggest signal, whereas subsequent nodes were identified as second echelon.

Fot. 2. Śródoperacyjne podanie barwnika wokół zmiany pierwotnej

Pic. 2. Intraoperative blue dye injection around the primary tumor



Badanie histopatologiczne

W pierwszej kolejności SLN i powartownicze, dalej miedniczne i/lub okołoaortalne były poddane rutynowemu barwieniu Hematoksyliną i Eozyną i ocenie histopatologicznej. W przypadku otrzymania negatywnego wyniku wykonywano badanie metodą ultrastaging (frakcjonowanie węzła w odstępach 250 mm) oraz badanie immunohistochemiczne (AE1-AE3, Dako Corporation, Dania). Ocena SLN została przeprowadzona przez 2 niezależnych patomorfologów.

Zebrane wyniki poddano analizie statystycznej w oparciu o test χ^2 .

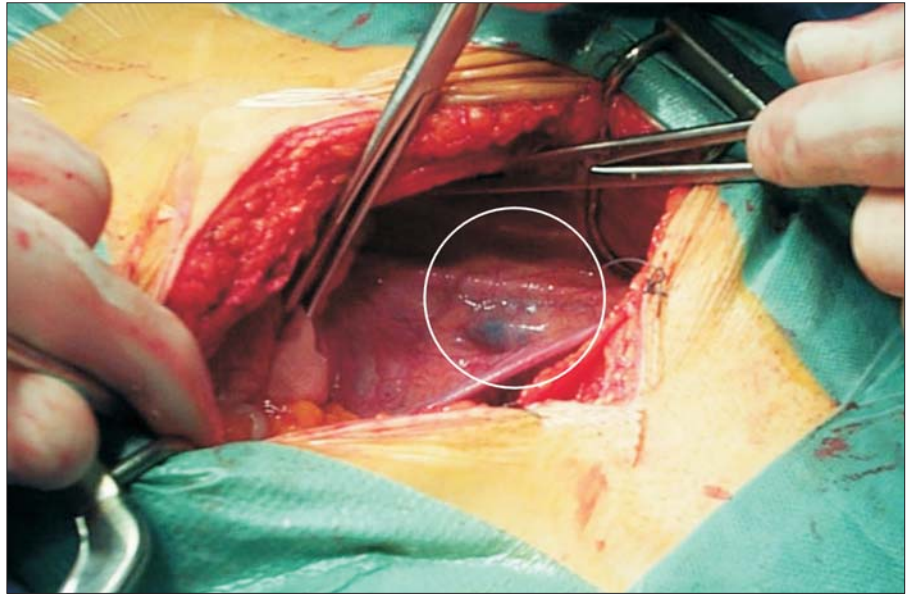
Histopathological examination

The SLN and second echelon nodes were subjected to the routine staining with Hematoxyline and Eosine as well as to a histopathological evaluation, followed by pelvic and/or periaortal nodes. A negative result was followed by a test using the ultrastaging method (node fractionation at intervals of 250 mm) as well as an immunohistochemical test (AE1-AE3, Dako Corporation, Denmark). The SLN evaluation was carried out by two independent patomorphologists.

The collected results were subjected to statistical analysis using the χ^2 test.

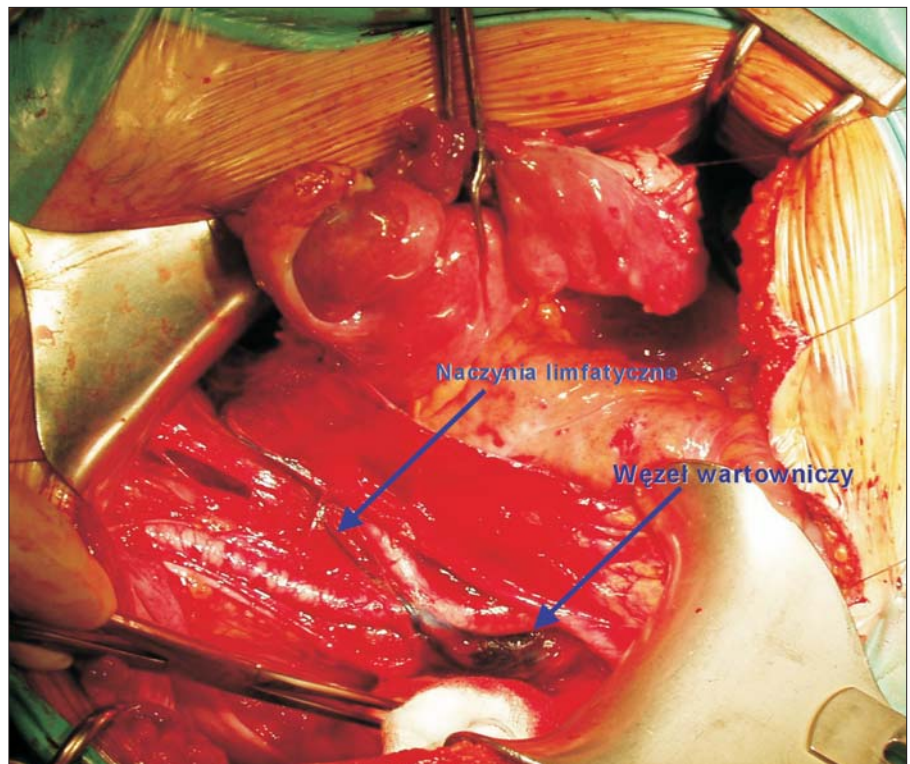
Fot. 3. Wybarwiony węzeł wartowniczy

Pic. 3. Blue-dyed sentinel node



Fot. 4. Wybarwione naczynia limfatyczne i węzeł wartowniczy biodrowy wspólny lewy

Pic. 4. Blue-dyed lymphatic vessel and iliac common sentinel node



WYNIKI

Charakterystyka pacjentek

Średni wiek operowanych kobiet wyniósł 51,1 lat (od 26 do 82 rż). Średnia ilość usuniętych węzłów chłonnych w trakcie zabiegu wyniosła 19,2 (od 9 do 31). Dane kliniczne grupy operowanych 150 kobiet zestawiono w tabeli 1.

Limfoscyntygrafia

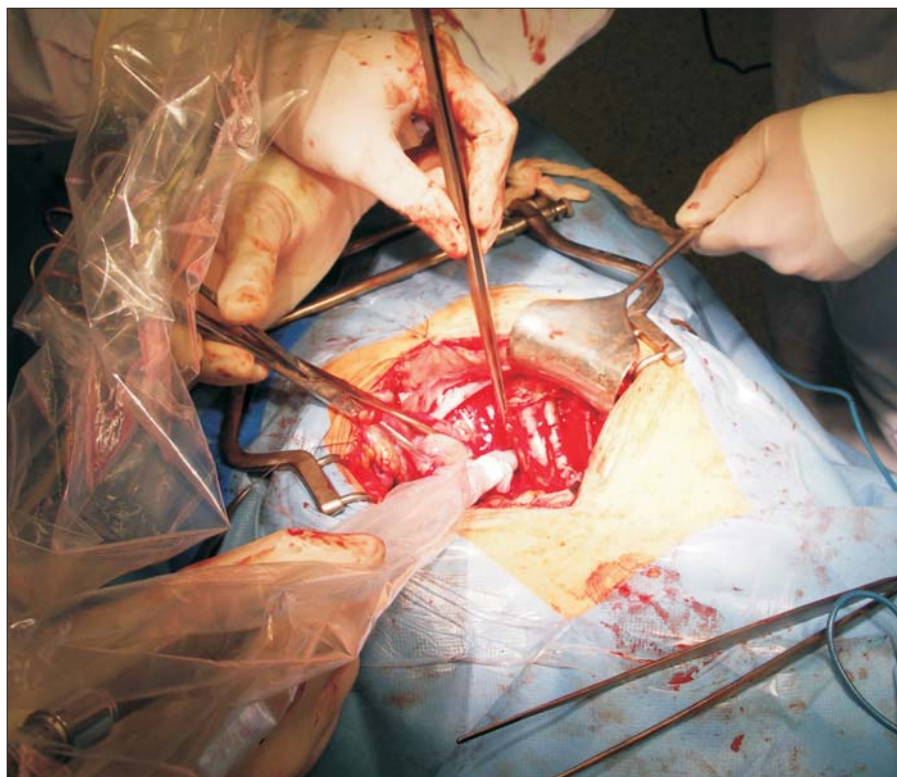
W trakcie podawania znacznika nie zaobserwowaliśmy reakcji anafilaktycznych. Jednak 18 chorych zgłaszało krótkotrwałe dolegliwości, które samoistnie ustępowały w czasie od 1 do 2 minut. Przedoperacyjna limfoscyntygrafia, wykonana w grupie 60 kobiet umożliwiła rozpoznanie SLN u 51 (85%) kobiet. U dwóch chorych zobrazowano również węzły okołoaortalne. W tym u jednej chorej były to węzły chłonne przerzutowe powartownicze.

Śródoperacyjna identyfikacja węzła wartowniczego

Wszystkie widoczne w trakcie przedoperacyjnej limfoscyntygrafii węzły chłonne zostały zidentyfikowane ręcznym detektorem promieniowania gamma. Zidentyfikowano 405 węzłów chłonnych, wśród których wyodrębniono 227 węzłów wartowniczych i 178 powartowniczych, średnio 2,7 węzła. U 128 (85,3%) chorych SLN rozpoznano jednostronnie, a u 99 (66%) obustronnie. Dane przedstawiające wpływ stopnia zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy oraz wielkości zmiany pierwotnej na odsetek identyfikacji SLN zebrano w tabeli 2.

Fot. 5. Śródoperacyjna detekcja węzła wartowniczego przy pomocy ręcznego detektora promieniowania gamma

Pic. 5. Intraoperative sentinel node detection by gamma probe



RESULTS

Patient profile

The average age of the operated women was 51.1 years (from 26 to 82 years). The average number of lymph nodes removed during the surgery was 19.2 (from 9 to 31). Clinical data of the 150 operated women is compared in table 1.

Lymphoscintigraphy

When administering the tracer no anaphylactic reactions were noted. However, 18 patients did report short term discomfort, which subsided on their own within 1 to 2 minutes. Pre-operative lymphoscintigraphy, performed on a group of 60 women, enabled the identification of SLN in 51 (85%) women. Also, periaortic nodes were visualized in two patients. In one patient these were metastatic second echelon nodes.

Intraoperative identification of sentinel lymph nodes

All of the lymph nodes visualized during pre-operative lymphoscintigraphy were identified using the handheld gamma radiation detector. Four hundred five (405) lymph nodes were identified, from which 227 were identified as sentinel nodes and 178 as second echelon, 2.7 node on the average. In 128 (85.3%) of the patients SLN was identified unilaterally, and bilaterally in 99 (66%) of the patients. The data showing the affect of clinical stage of cervical cancer as well as size of the primary lesion upon the percentage SLN identifications is presented in table 2.

Najczęściej SLN był umiejscowiony w regionie naczyń biodrowych zewnętrznych 106 (46,7%), następnie w dołach zasłonowych 80 (35,2%), przymaciczach 20 (8,8%), regionie naczyń biodrowych wspólnych 12 (5,3%), regionie naczyń biodrowych wewnętrznych 7 (3%) oraz okolicy przedkrzyżowej 2 (0,8%) (tabela 3, rycina 3). Spośród 20 węzłów wartowniczych przymacicz, żaden nie został wykryty w trakcie przedoperacyjnej limfoscintygrafii, ich identyfikację umożliwiło głównie zastosowanie metody barwnikowej oraz pomiar aktywności *ex vivo*.

Wyniki histopatologiczne

U 34 (22,7%) chorych histopatologicznie rozpoznano komórki nowotworowe w węzłach chłonnych. U 29 (85,3%) z nich były to węzły wartownicze, w tym u 24

In most cases SLN was localized to the region of external pelvic vessels – 106 (46.7%), next to the fossa obturata 80 (35.2%), parametrium 20 (8.8%), region of the common pelvic vessels 12 (5.3%), region of the pelvic internal vessels - 7 (3%) as well as the presacral region 2 (0.8%) (table 3, figure 3). From among the 20 periuterine sentinel nodes none were detected during the pre-operative lymphoscintigraphy. Their identification was made possible mainly through the use of the staining method as well as activity measurements taken *ex vivo*.

Histopathological results

In 34 (22.7%) of the patients cancer cells within the lymph nodes were histopathologically identified. In 29 (85.3%) patients these nodes were SLN (including 24

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy

Table 1. Patient characteristics

Charakterystyka <i>Characteristics</i>	Liczba pacjentek <i>Number of patients</i>
Stopień zaawansowania klinicznego (FIGO) <i>FIGO stage</i>	
IB1	93 (62%)
IB2	24 (16%)
IIA	33 (22%)
Wielkość zmiany pierwotnej <i>Size of primary tumor</i>	
≤ 20 mm	109 (72,7%)
>20 mm	41 (27,2%)
Stan po konizacji <i>Prior conisation</i>	
Nie <i>No</i>	144 (96%)
Tak <i>Yes</i>	6 (4%)
Typ histologiczny <i>Histological type</i>	
Carcinoma planoepitheliale	139 (92%)
Adenocarcinoma	9 (6%)
Carcinoma adenosquamous	3 (2%)

Tabela 2. Identyfikacja SLN w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego oraz wielkości zmiany pierwotnej

Table 2. Summary of sentinel nodes identified according to FIGO stage and tumor characteristic

Oceniana cecha <i>Characteristics</i>		Węzeł wartowniczy <i>Sentinel node</i>		<i>Chi-square test</i>
Stopień wg FIGO <i>FIGO stage</i>	Liczba <i>N</i>	jednostronnie <i>unilaterally</i> Liczba <i>N</i>	obustronnie <i>bilaterally</i> Liczba <i>N</i>	
IB1	N	91 (97,8%)	80 (86%)	p<0,01
IB2	24	12 (66,7%)	7 (33,3%)	
IIA	33	15 (62,5%)	9 (33,3%)	
Wielkość zmiany <i>Tumor size</i>				p<0,01
≤20 mm	109	104 (95,4 %)	90 (82,5%)	
>20 mm	41	24 (58,5 %)	9 (22%)	
Łącznie <i>Total</i>	150	128 (85,3%)	99 (66%)	

N-number of patients

jednostronnie oraz u 5 obustronnie). Łączna ilość zawierających komórki nowotworowe węzłów wartowniczych wyniosła 39 (tabela 3, rycina 4). U 23 (67,6%) chorych SLN był jedynym węzłem przerzutowym. W 5 przypadkach zmiany przerzutowe potwierdzono w SLN i pozostałych węzłach chłonnych. Obecność zmian przerzutowych w węzłach powartowniczych stwierdzano tylko, gdy SLN zawierały komórki nowotworowe. Badanie immunohistochemiczne dodatkowo ujawniło obecność mikrop przerzutów w jednym węzle wartowniczym oraz w czterech węzłach powartowniczych.

Wyniki fałszywie ujemne

U 5 chorych SLN nie zawierał komórek nowotworowych pomimo obecności zmian w pozostałych węzłach chłonnych. U 4 chorych przerzutowe węzły znajdowały się po przeciwnej do SLN stronie. Wszystkie one były makroskopowo zmienione - śródoperacyjnie opisane jako zmiany guzowate wielkości: 60 x 30 x 20mm, w 1-szym przypadku, 30 x 20 x 20 w drugim i trzecim

unilaterally and 5 bilaterally). The combined number of sentinel nodes that contained cancer cells was 39 (table 3, figure 4). In 23 (67.6%) of the patients the SLN was the only metastatic lymph node. In 5 of the cases metastatic lesions were confirmed in SLN as well as in the remaining lymph nodes. Presence of cancer lesions in second echelon nodes was ascertained only when the SLN possessed tumor cells. The immunohistological test revealed the presence of micrometastases in one sentinel lymph node as well as in 4 second echelon nodes.

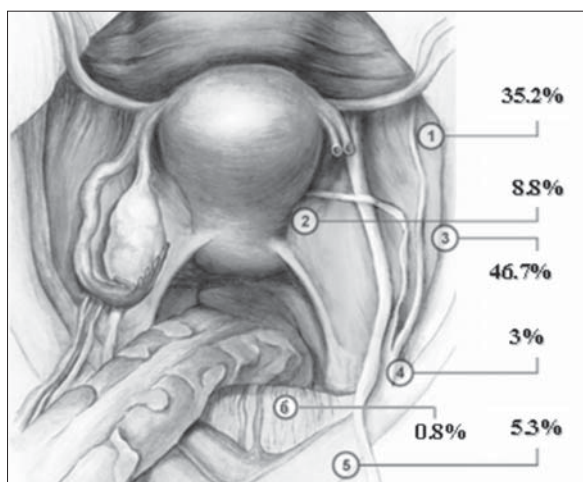
False negative results

In 5 of the patients the SLN did not possess any cancer cells despite the presence of lesions in the remaining lymph nodes. In four patients the metastatic lymph nodes were localized on the side opposite SLN. All had macroscopical lesions – intraoperatively identified as tumor lesions 60 x 30 x 20mm, in the first case, 30 x 20 x 20 in the second and third case, as well as an enlarged lymph node in the 4th case. In the last, 5th case,

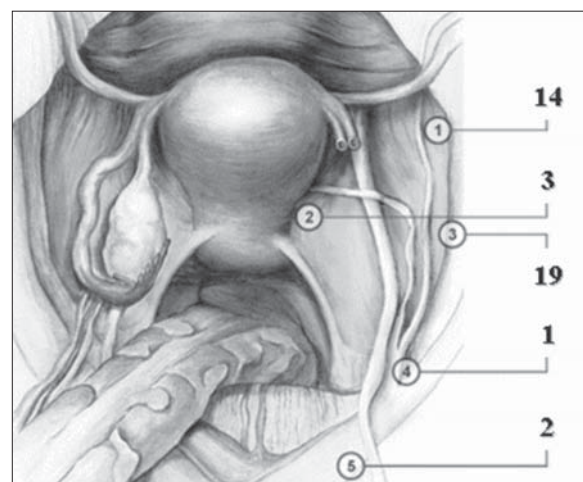
Tabela 3. Płożenie i stan węzłów wartowniczych

Table 3. Localization and sentinel node status

Grupa węzłów <i>Group of nodes</i>	Liczba <i>Number</i>	Liczba węzłów przerzutowych <i>Number of metastatic nodes</i>
Przymacicza <i>Parametric</i>	20 (8,8%)	3
Zasłonowych <i>Obturator</i>	80 (35,2%)	14
Biodrowych zewnętrznych <i>Iliac external</i>	106 (46,7%)	19
Biodrowych wewnętrznych <i>Iliac internal</i>	7 (3%)	1
Biodrowych wspólnych <i>Iliac common</i>	12 (5,3%)	2
Okołokrzyżowe <i>Presacral</i>	2 (0,8%)	0
Okołoaortalnych <i>Paraaortic</i>	0	0
Razem <i>Total</i>	227	39



Ryc. 3. Rozkład występowania węzłów wartowniczych
Fig. 3. The sentinel node(s) distribution



Ryc. 4. Rozkład występowania przerzutów w 39 węzłach wartowniczych
Fig. 4. Distribution of 39 positive sentinel lymph nodes

oraz rozpadający się powiększony węzeł chłonny w 4-tym przypadku. W ostatnim piątym, pierwszy zmieniony węzeł pochodził z regionu węzłów biodrowych wspólnych i był całkowicie objęty procesem nowotworowym. Dodatkowo stwierdzono, iż u wszystkich chorych z fałszywie ujemnym węzłem wartowniczym, średnica zmiany pierwotnej przekraczała 20mm, a proces nowotworowy obejmował cieść (u 4 chorych przechodząc na trzon macicy).

DYSKUSJA

Wyniki badań wskazują, że najskuteczniejsza metoda wykrywania SLN wydaje się być śródoperacyjna limfoscintygrafia w połączeniu z zastosowaniem błękitu metylenowego - metoda skojarzona. Zdecydowana większość autorów potwierdza przewagę metody skojarzonej radioizotopowo-bawnikowej [5,7,16-18] nad metodą barwnikową w identyfikacji SLN w raku szyjki macicy. W analizowanym materiale 150 chorych z inwazyjnym rakiem szyjki macicy, węzły wartownicze zobrazowaliśmy u 120 (85,3%), w tym u 99 (66%) obustronnie.

Wyniki te nie odbiegały od opublikowanego przez nas w 2006r. badania dotyczącego grupy 100 chorych. Badania porównano z danymi z 21 wcześniejszych publikacji (tabela 4). Zestawiono 1092 przypadków raka szyjki macicy. Poziom identyfikacji SLN wyniósł 86,7% (940/1092), w tym u 64,8 % obustronnie. Bez względu na zastosowane techniki operacyjne oraz metodę identyfikacji, uzyskane w naszym badaniu wyniki detekcji SLN są porównywalne z uzyskanymi przez innych autorów: Mular i wsp. [16] 78% (39/50), Plante i wsp. [19] 87,1% (61/70), oraz Niikura i wsp. [17] 90% (18/20). Zaskakująco wysoki odsetek identyfikacji metodą laparoskopową węzła wartowniczego na poziomie 97% (33/34) uzyskał Pijpers i wsp. [14]. Tak dobry wynik wynika z faktu zastosowania metody identyfikacji we wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego choroby, aż 91% (31 z 34) grupy stanowiły chore w stopniu IB1 klinicznego zaawansowania wg FIGO. W naszej grupie 150 pacjentek, niepowodzenie wykrywania SLN pozostawało w relacji do wielkości zmiany szyjki oraz stopnia zaawansowania klinicznego wg FIGO (tabela 2). Stopień zaawansowania klinicznego i wielkość zmiany pierwotnej znacząco ujemnie wpływały na częstotliwość detekcji SLN. Podobnie w doniesieniu O'Boyle i wsp. [18] wielkość guza wpływała ujemnie na sukces metody. W ich ocenie częstotliwość detekcji SLN była wyższa w grupie mniejszych zmian. Z kolei Altgassen i wsp. [7] nie wykazali zależności między średnicą zmiany pierwotnej (<4cm i > 4cm), a częstością identyfikacji SLN. Jednakże w naszej ocenie niepowodzenie metody w przypadku dużych zmian pierwotnych wynika z ograniczonego przenikania znacznika na skutek zamknięcia kanałów limfatycznych oraz całkowitego zajęcia węzłów chłonnych przez nowotwór. Inną przyczyną niepowodzeń oznaczania SLN może być obecność zatorów z komórek nowotwo-

the lesioned lymph node originated from a region of the common pelvic nodes and completely affected by the cancer process. Additionally, it was ascertained, that in all of the patients with a false negative lymph node, the diameter of the primary lesion exceeded 20mm, while the cancer process encompassed the tunnel (passing onto the uterus).

DISCUSSION

The results indicate, that the most effective method of detecting the SLN appears to be intraoperative lymphoscintigraphy, in association with the use of methylene blue – the combined method. Majority of the authors confirm the superiority of the combined radioisotope-stain method [5,7,16-18] over the stain method alone in the identification of sentinel lymph nodes in cervical cancer. In the analyzed material from 150 patients with invasive cervical cancer the sentinel nodes were visualized in 120 (85.3%), including bilaterally in 99 (66%) patients. These results did not differ from a work published by us in 2006, regarding a study of 100 patients. The results were compared with the data from 21 earlier published papers (table 4). 1092 cervical cancer cases were compared. The level of SLN identification was 86.7% (940/1092), including 64.8 % bilaterally. Regardless of the applied surgical techniques and the method of identification, the SLN detection results obtained herein are comparable with those obtained by other authors: Mular et al. [16] 78% (39/50), Plante et al. [19] 87.1% (61/70), as well as Niikura et al. [17] 90% (18/20). The surprisingly high percentage of SLN identifications made using the laparoscopic method (97% (33/34)) was obtained by Pijpers et al. [14]. Such a good result stems from the fact that an identification method was used during the early clinical staging of the disease, as much as 91% (31 from 34) of the group consisted of patients with IB1 clinical staging, according to FIGO. Within our group of 150 patients the failure of SLN detection was in relation to the size of the cervical lesion as well as FIGO staging (table 2). The degree of clinical staging as well as the size of the primary lesion significantly negatively affected the frequency of SLN detection. O'Boyle et al. [18] obtained similar results, where tumor size negatively impacted upon the success of the method. In their assessment, the frequency of SLN detection was greater in a group where the lesions were smaller. Meanwhile, Altgassen et al. [7] did not demonstrate the interdependence between the diameter of the primary lesion (<4cm and > 4cm), and the frequency of SLN identification. However, in our opinion, the failure of the method in the case of large primary lesions is a consequence of limited penetration of the tracer due to the closure of the lymphatic channels as well as complete infiltration of the lymph nodes by the tumor. Another cause of the failure of SLN identification may be the presence of clots from cancer cells within the

Tabela 4. Zestawienie opublikowanych wyników identyfikacji węzła wartowniczego w raku szyjki macicy
Table 4. Sentinel node detection results in cervical cancer patients in published series

Autor Rok publikacji Author Published	Liczba pacjentek N	Liczba pacjentek z identyfikacją Patients detected	Identyfikacja SLN w % SLN detected %	Identyfikacja obustronna SLN w % Bilateral SLN (%)	Przerzuty w węzłach chłonnych Liczba LN metastases N %	Przerzuty w SLN Detected by SLN	Wyniki fałszywie ujemne False negative
O'Boyle [18] 2000	20	12	60	-	3	25	0
Dargent [4] 2000	35	30	86	-	8	27	0
Malur [16] 2001	50	39	78	60	6	15	1
Levenback [5] 2002	39	39	100	25	8	21	1
Plante [19] 2003	70	61	87	83	12	20	0
Lambaudie [11] 2003	12	11	92	24	3	27	1
Van Dam [24] 2003	25	21	84	72	5	24	0
Buist [25] 2003	25	25	100	88	10	40	1
Lelievre [26] 2004	8	6	70	67	0	0	0
Niikura [17] 2004	20	18	90	75	2	11	0
Martinez-Palones [27] 2004	25	23	92	64	4	17	0
Pijpers [14] 2004	34	33	97	88	12	35	1
Di Stefano [28] 2005	50	45	90	60	10	22	1
Angoli [29] 2005	37	26	70	31	6	23	0
Silva [30] 2005	56	52	93	41	17	33	3
Lin [31] 2005	30	30	100	-	7	23	0
Rob [23] 2005	183	160	87	86	35	22	1
Wydra [32] 2006	100	84	84	66	22	26	3
Mamitz [33] 2006	151	111	74	81	54	34	6
Hauspy [21] 2007	39	38	93	72	3	8	1
Bats [34] 2007	23	20	87	84	2	8	0
Altgassen [35] 2007	60	56	93	-	14	-	-
Łącznie /Total	1092	940	86,7	64,8	243	21,6	20

LN-węzły chłonne (lymph node); SLN-węzeł wartowniczy (sentinel node); -, -, - brak danych (not available)

rowych w naczyniach limfatycznych szyjki w przypadku przejścia procesu chorobowego na dolny odcinek trzonu macicy. Wielkość zmiany pierwotnej powyżej 2 cm stanowi przeciwwskazanie do wdrożenia oszczędzającego leczenia – trachelektomii u chorych pragnących mieć zachowaną płodność [20].

Zmniejszenie odsetka wyników fałszywie ujemnych możemy uzyskać poprzez wprowadzenie protokołu jednostronnej identyfikacji SLN oraz przez wykluczenie z oceny przypadków z makroskopowo zmienionymi, podejrzanymi węzłami chłonnymi oraz zmianami w przymaczu [21].

We wczesnych postaciach klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy (IB1-IIA) w przypadku braku zmian przerzutowych w węzłach chłonnych postępowaniem z wyboru jest operacja rozszerzonego wycięcia macicy z usunięciem węzłów chłonnych miedniczych. Wobec potwierdzenia zmian przerzutowych w lokalnych węzłach chłonnych, leczenie powinna rozpoczynać chemioradioterapia [4,12,14]. Rozszerzone wycięcie macicy z usunięciem węzłów chłonnych biodrowych i zasłonowych poprzedzające następową chemioradioterapię wiąże się z większą ilością powikłań niż zastosowanie wyłącznie chemioradioterapii [4]. Wprowadzenie identyfikacji węzła wartowniczego do schematów postępowania w operacyjnym raku szyjki macicy może przyczynić się do ograniczenia rozległości zabiegu i tym samym zmniejszenia odsetka powikłań. Weryfikacji musi ulec również czułość oraz swoistość tej metody oraz możliwości jej zastosowania w procedurach operacyjnych. Rozpowszechnienie koncepcji węzła wartowniczego może w stosunkowo niedługim czasie zaowocować wprowadzeniem tej metody do standardów postępowania w ginekologii onkologicznej i przyczynić się do ograniczenia rozległości zabiegów operacyjnych [22]. Jednakże w przypadku jednostronnej detekcji SLN należy wykonać całkowite usunięcie węzłów chłonnych strony przeciwnej. Wprowadzone ostatnio pojęcie wyniku prawdziwie fałszywie ujemnego do oceny węzła wartowniczego pozwoli na uzyskanie wyników na prawdziwie fałszywie ujemnych na poziomie poniżej 1%. Spośród opisanych w literaturze 10 fałszywie ujemnych węzłów wartowniczych oraz 5 w naszym badaniu, jako prawdziwie fałszywie ujemny należy uznać jeden przypadek prezentowany przez Roba i wsp. [23] (tabela 5, chora nr 5). W opisanym przypadku węzły wartownicze zostały zidentyfikowane po obu stronach i nie zawierały komórek nowotworowych. Pozytywny węzeł przedkrzyżowy ujawniło dopiero pooperacyjne badanie histopatologiczne po rutynowej całkowitej limfadenektomii. W pozostałych 14 przypadkach SLN był rozpoznany jednostronnie lub w przypadku obustronnej identyfikacji SLN stwierdzano nacieki w obrębie przymaczu (tabela 5, chora nr 9).

Obecnie wprowadzenie identyfikacji węzła wartowniczego do schematów postępowania w operacyjnym raku szyjki macicy, poprzez odstępianie od leczenia opera-

lymph vessels of the cervix if the disease progresses onto the lower uterus. The size of the primary lesion over 2 cm is a counterindication for the implementation of conserving therapy – trachelectomy in patients wishing to retain their reproductive capabilities [20]. Reduction of the percentage of false negative results may be obtained through the implementation of a protocol of unilateral SLN identification as well as by excluding from assessment all macroscopic lesions and suspicious lymph nodes as well as lesions in the parametrium [21]. In the early clinical stages of cervical cancer (IB1-IIA) and if there is no metastasis into the lymph nodes the treatment of choice is an extended hysterectomy, including the excision of pelvic lymph nodes. If metastasis into the local lymph nodes is confirmed, the treatment should be initiated with chemotherapy [4,12,14]. Extended hysterectomy with removal of pelvic and margin lymph nodes prior to chemotherapy is associated with a greater number of complications, as compared to chemotherapy alone [4]. Introduction of SLN identification into the course of action in surgical treatment of cervical cancer may contribute to limiting the scope of the surgery and thus, reducing the percentage of complications. Verification must also encompass the sensitivity and specificity of this method as well as its applicability in surgical procedures. The dissemination of the concept of sentinel lymph node may shortly result in successful application of this method as standard course of action in gynecological oncology and contribute to limiting the extent of surgical procedures [22]. However, in case of a unilateral SLN detection a total excision of lymph nodes on the opposite side must be carried out. The recently introduced term of a false negative result into sentinel assessment will enable to obtain results below 1%. From among the 10 false negative sentinel nodes described in literature, as well as 5 described in our study, one case should be considered a true false negative case, presented by Rob et al [23] (table 5, patient nr 5). In the described case the sentinel nodes were identified bilaterally and did not contain cancer cells. A positive node was revealed by a post-operative histopathological test, following a routine total lymphadenectomy. In the remaining 14 cases SLN was recognized unilaterally or, in case of a bilateral SLN, infiltration in the area of parametrium (table 5, patient no 9).

Currently, implementation of sentinel node identification into the procedures associated with cervical cancer surgery, through a limitation of surgical procedures and their substitution by radiochemotherapy in situations when lesions are observed, contributes to a reduction in the number of post-operative complications. The near future holds a possibility of introducing an even more sparing treatment – a limitation of lymphadenectomy at the side of the negative sentinel lymph node. However, before SLN biopsy becomes a routine procedure the methods of SLN identification need

Tabela 5. Zestawienia opublikowanych wyników fałszywie ujemnych identyfikacji węzła wartowniczego w raku szyjki macicy
Table 5. False negative sentinel node detection results in cervical cancer patients in the literature

Autor [rok] Author [year]	Nr No	FIGO FIGO stage	Wielkość Size	Metoda detekcji Method of detection	Liczba SLN N SLN	Lokalizacja SLN Location SLN	Powiększenie węzłów chłonnych Enlarged LN	Lokalizacja przerzutów w węzłach chłonnych Location of metastatic LN	Zajęcie przymacicz Parametral involment	Prawdziwie fałszywie ujemne True false negative
Malur [16] 2001	1	Ib2	-	BM	2	Miedniczy Pelvic	-	Miednica Pelvic	-	Możliwe Possible
Lambaudie [11] 2003	2	Ib1	-	BM+T	0	Jednostronna Unilateral	Nie No	-	-	Nie No
Levenback [5] 2002	3	-	-	BM+T	4	-	Nie No	Przymacicz Parametrium	Tak (LN) Yes (LN)	Nie No
Buist [25] 2003	4	-	-	BM+T	2	Jednostronna zasłonowe Unilateral obturator	Nie No	Przymacicz Parametrium	Tak (LN) Yes (LN)	Nie No
Rob [23] 2005	5	Ib1	>2cm	BM	2	Prawy, lewy zasłonowy Left, right obturator	-	Przedkrzyżowe Presacral	-	Tak Yes
Silva [30] 2005	6	-	-	T	1	Jednostronna Unilateral	-	Przeciwny do SLN Contralateral to SLN	Jednostronnie Unilateral	Nie No
	7	-	-	T	1	Jednostronna Unilateral	-	Przeciwny do SLN Contralateral to SLN	Jednostronnie Unilateral	Nie No
	8	-	-	T	2	Biodrowy wspólny lewy, okołoaoortalny Left common iliac, Paraortic	-	Biodrowy zewn. prawy Right external iliac	Nie No	Nie No
Di Stefano [28] 2005	9	Ib1	-	BM	2	Obustronna Bilateral	Nie No	Prawe przymacicz parametrium	Tak (LN) Yes (LN)	Nie No
Hauspy [21] 2007	10	Ila	0,8cm	BM+T	1	Biodrowe wspólne prawe Right common iliac	Nie No	Lewe przymacicz Biodrowe zewn. lewe Left Parametrium Left external iliac	Tak (LN) Yes (LN)	Nie No
Prezentowana praca	11	Ib1	>2cm	BM+T	1	Jednostronna Unilateral	Tak Yes	Biodrowy wspólny Iliac common	Nie No	Nie No
	12	Ib1	3cm	BM+T	1	Jednostronna Unilateral	Tak Yes	Przeciwny do SLN Contralateral to SLN	Nie No	Nie No
	13	Ib2	6cm	BM+T	1	Jednostronna Unilateral	Tak Yes	Przeciwny do SLN Contralateral to SLN	Nie No	Nie No
	14	Ib2	6cm	BM+T	1	Jednostronna Unilateral	Tak Yes	Przeciwny do SLN Contralateral to SLN	Nie No	Nie No
	15	Ib2	8cm	BM+T	1	Jednostronna Unilateral	Tak Yes	Przeciwny do SLN Contralateral to SLN	Tak Yes	Nie No

BM- błękit metylenowy (blue dye); T-technet (technetium); LN-węzły chłonne (lymph node); SLN-węzeł wartowniczy (sentinel node); „-”, - brak danych (not available)

cyjnego na korzyść radiochemioterapii w przypadku potwierdzenia w nim zmian, przyczynia się do zmniejszenia odsetka powikłań pooperacyjnych. W najbliższej przyszłości będzie możliwe wprowadzenie leczenia bardziej oszczędzającego - ograniczenia limfadenektomii po stronie ujemnego węzła wartowniczego. Jednakże, zanim biopsja węzła wartowniczego stanie się rutynową procedurą, należy ujednolicić metody jego wykrywania, a także przeprowadzić szczegółową analizę otrzymanych wyników.

WNIOSKI

1. Metoda radioizotopowo-barwnikowa identyfikacji węzła wartowniczego znajduje zastosowanie w operacyjnym, inwazyjnym raku szyjki macicy.
2. Częstość detekcji węzła wartowniczego zależy od wielkości zmiany pierwotnej oraz stopnia zaawansowania klinicznego.
3. W najbliższej przyszłości będzie możliwe wprowadzenie leczenia oszczędzającego polegającego na ograniczeniu limfadenektomii po stronie ujemnego węzła wartowniczego. Zanim biopsja węzła wartowniczego stanie się rutynową procedurą należy ujednolicić metody wykrywania węzła wartowniczego i przeprowadzić szczegółową analizę otrzymanych wyników.

to be unified and a detailed analysis of the results needs to be conducted.

CONCLUSIONS

1. The radioisotope-staining method in the identification of sentinel lymph node finds application in surgical, invasive cervical cancer.
2. The frequency of SLN detection depends upon the size of the primary lesion as well as the degree of clinical advancement.
3. The nearest future holds a possibility of introducing sparing/conserving treatment that depends on lymphadenectomy at the negative side of the sentinel node. Before SLN biopsy becomes a routine procedure, the methods of SNL identification need to be unified and a detailed analysis of the results needs to be conducted.

Piśmiennictwo / References:

1. Cabanas R.: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977, 39, 456-466.
2. Chakera A, Drzewiecki K, Eigtved A i wsp.: Sentinel node biopsy for melanoma: a study of 241 patients. *Melanoma Res*. 2004, 14, 521-526.
3. Krag D, Weaver D, Ashikaga T i wsp.: The sentinel node in breast cancer-a multicenter validation study. *N Engl J Med*. 1998, 339, 941-946.
4. Dargent D, Martin X, Mathevet P.: Laparoscopic Assessment of the Sentinel Lymph Node in Early Stage Cervical Cancer. *Gynec Oncol*. 2000, 79, 411-415.
5. Levenback C, Coleman R, Burke T i wsp.: Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol*. 2002, 20, 688-693.
6. Ramirez PT, Levenback C.: Sentinel nodes in gynecological malignancies. *Curr Opin Oncol*. 2001, 13, 403-407.
7. Altgassen C, Gottschild D, Dürst M i wsp.: Detection des Sentinellymphknotens bei Patientinnen mit Zervixkarzinom. *Geburtsh Frauenheilk* 2002; 62: 358-62.
8. Pityński K, Basta A.: Wyznaczanie lokalizacji węzłów chłonnych /Lymph node mapping/ i poszukiwanie tzw. węzła wartowniczego /sentinel node/ w ginekologii onkologicznej. *Ginek Pol* 2002; 73: 1159-64.
9. Chung Y, Kim S, Sohn H i wsp.: Usefulness of lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe detection in the indication of sentinel nodes in cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1014-17.
10. Hacker N, Wain G, Nicklin J.: Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5: 250-56.
11. Lambaudie E, Collinet P, Narducci F i wsp.: Laparoscopic identification of sentinel nodes in early stage cervical cancer. Prospective study using a combination of patent blue dye injection and technetium radiocolloid injection. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 84-87.
12. Landoni F, Manco A, Colombo A i wsp.: Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 23: 535-40.
13. Noguchi H, Shiozawa I, Sakai Y i wsp.: Pelvic lymph node metastasis of uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1987; 27: 150-58.
14. Pijpers R, Buist M, van Lingen A i wsp.: The sentinel node in cervical cancer: scintigraphy and laparoscopic gamma probe-guided biopsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 3: 1479-86.
15. Wydra D, Sawicki S, Emerich J i wsp.: The influence of depth of marker administration on sentinel node detection in cervical cancer. *Nucl Med Rev* 2003, 6, 131-133.
16. Malur S, Krause N, Kohler C i wsp.: Sentinel Lymph Node Detection in Patients with Cervical Cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 254-57.
17. Niikura H, Okamura C, Akahira J i wsp.: Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination 99mTc phytate and patent blue. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 528-32.

18. O'Boyle J, Coleman R, Bernstein S i wsp.: Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients undergoing radical hysterectomy: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 238-43.
19. Plante M, Renaud M, Tetu B i wsp.: Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 494-503.
20. Wydra D, Sawicki S, Emerich J i wsp.: Lymphoscintigraphy in radical vaginal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2004; 7: 187-88.
21. Hauspy J, Beiner M, Harley I i wsp.: Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 285-290.
22. Verheijen R, Pijpers R, van Diest P i wsp.: Sentinel node detection in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 135-38.
23. Rob L, Strnad P, Robova H i wsp.: Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 281-88.
24. Van Dam PA, Hauspy J, Vanderheyden T i wsp.: Intraoperative sentinel node identification with technetium-99m-labeled nanocolloid in patients with cancer of the uterine cervix: a feasibility study. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 182-86.
25. Buist MR, Pijpers RJ, van Lingen A i wsp.: Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes followed by lymph node dissection in patients with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 290-6.
26. Lelievre L, Camatte S, Le Frere-Belda MA i wsp.: Sentinel lymph biopsy in cervix and corpus uteri cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 271-78.
27. Martinez-Palones JM, Gil-Moreno A, Perez-Benavente MA i wsp.: Intraoperative sentinel node identification in early stage cervical cancer using a combination of radiolabeled albumin injection and isosulfan blue dye injection. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 845-50.
28. Di Stefano AB, Acquiva G, Garazzo G i wsp.: Lymph node mapping and sentinel node detection in patients with cervical cancer: 2-year experience. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 671-79.
29. Angioli R, Palaia I, Cipriani C i wsp.: Role of sentinel lymph node biopsy procedure in cervical cancer: a critical point of view. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 504-9.
30. Silva LB, Silva-Filho AL, Traiman P i wsp.: Sentinel node detection in cervical cancer with (99m)Tc-phytate. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 588-95.
31. Lin YS, Tzeng CC, Huang KF i wsp.: Sentinel node detection with radiocolloid lymphatic mapping in early invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 273-77.
32. Wydra D, Sawicki S, Wojtylak S i wsp.: Sentinel node identification in cervical cancer patients undergoing transperitoneal radical hysterectomy: a study of 100 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1-6.
33. Marnitz S, Kohler Ch, Bongardt S i wsp.: Topographic distribution of sentinel lymph node in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 35-44.
34. Bats AS, Clement D, Larousserie F i wsp.: Sentinel lymph node biopsy improves staging in early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 189-93.
35. Altgassen C, Paseka A, Urbanczyk H i wsp.: Dilution of dye improves parametrial SLN detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 329-34.