

PD Andrea Papadia
 Prof. Michael D. Mueller
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 Inselspital Bern

Indocyaningrün ein fluoreszierender Tracer der ein wenig Farbe in die Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie bringt

Indocyaningrün (ICG) ist ein fluoreszierender Farbstoff, welcher in der Frauenheilkunde zunehmend an Interesse gewinnt. ICG wurde in den 1950er Jahre von Kodak entwickelt um in der Fotografie eingesetzt zu werden. Nach FDA-Zulassung 1956 wurde ICG in der Leberfunktionsdiagnostik, in der Kardiologie und später dann in der Ophthalmologie (retinale Fluorangiographien) eingesetzt. Das Absorptions- und Fluoreszenzspektrum von ICG liegt im nahinfraroten Bereich. Seit einigen Jahren kann ICG nun auch bei endoskopischen Eingriffen eingesetzt werden. Im Folgenden fassen wir die Erfahrungen zusammen, welche wir mit ICG in den letzten 5 Jahren gemacht haben, denn die Technik wird in unserem Fachbereich in den nächsten Jahren eine zunehmend wichtige Rolle spielen.

Anwendung von ICG zur Identifikation der Sentinellymphknoten in der gynäkologischen Onkologie

Tracers welche bei der Sentinellymphonodektomie angewendet werden

Der am häufigsten verwendete Tracer für die Identifikation der Sentinellymphknoten (SLN) ist das Technetium-99 radiocolloid (Tc-99m) alleine, oder in Kombination mit einem blauen Farbstoff. Tc-99m ist ein metastabiles Isomer, das erstmals 1938 von Segrè E. und Seaborg GT isoliert wurde. Tc-99m hat eine Halbwertszeit von ca. 6 Stunden und der komplette Übergang zu Tc-99 erfolgt in 24 Stunden. Diese kurze Halbwertszeit ermöglicht die Anwendung von Tc-99m als diagnostisches Verfahren, indem sie die gesamte Patienten- und Mitarbeiterbelastung niedrig hält. Da Tc-99m die SLNs nicht färbt und die Erkennung dieser nur auf das audiometrische Signal einer Gamma-Sonde beruht, welche die emittierten γ -Strahlen identifiziert (Abb. 1), wird nach interstitieller Injektion von Tc-99m eine Lymphoszintigraphie durchgeführt, um die Anzahl der SLNs zu detektieren und zu lokalisieren. Alternativ wurde vorgeschlagen, einen

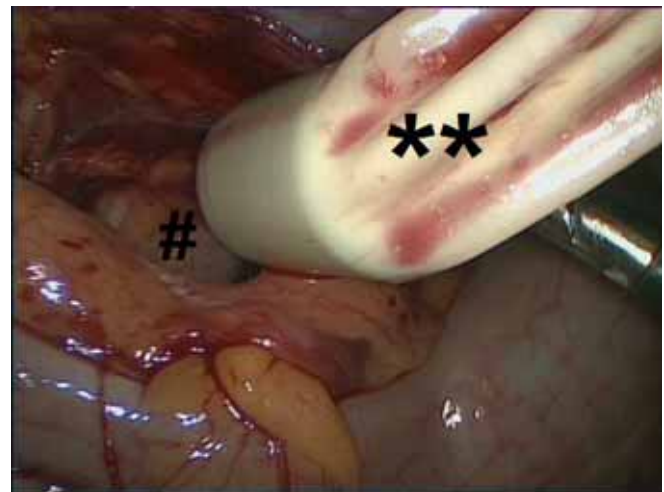


Abb. 1. Laparoskopische Identifikation eines radioaktiven Sentinellymphknotens (#) im Bereich der Arteria iliaca externa links mit einer Gamma-Sonde (**)

SPECT-CT-Scan durchzuführen. Die SPECT-CT verschmilzt die durch Lymphoszintigraphie gewonnene radioaktive Information mit den anatomischen Informationen, welche mit einem CT-Scan erhalten wurden. Dadurch können die radioaktiven SLNs anatomisch mit größerer Präzision lokalisiert werden (Abb. 2). Es wurde vorgeschlagen, dass die Durchführung eines SPECT-CT nach der Injektion von Tc-99m die Gesamt- und die bilateralen Erkennungsraten der SLN-Kartierung verbessert und dazu beiträgt, SLNs an ungewöhnlichen anatomischen Stellen zu identifizieren (Elisei F. et al. 2017).

Typischerweise wird Tc-99m ohne Anästhesie am Vortag der Operation injiziert. Eins bis 3 Stunden nach der Injektion wird eine Lymphoszintigraphie oder ein SPECT-CT durchgeführt. Alternativ wird der Radiotracer 6 Stunden vor der Operation injiziert und die präoperative Bildgebung 30 Minuten später durchgeführt. Es wurde auch vorgeschlagen, den Tracer direkt intraoperativ zu injizieren nachdem die Anästhesie eingeleitet worden ist. In diesem Fall wird eine präoperative Bildgebung weggelas-

sen und die Identifizierung der SLNs beruht intraoperativ nur auf dem audiometrischen Signal der Gamma Sonde.

Die injizierte Dosis des Radioisotops wird entsprechend der geschätzten Zeit zwischen Injektion und Operation berechnet. Je länger das Intervall, desto höher die Dosis

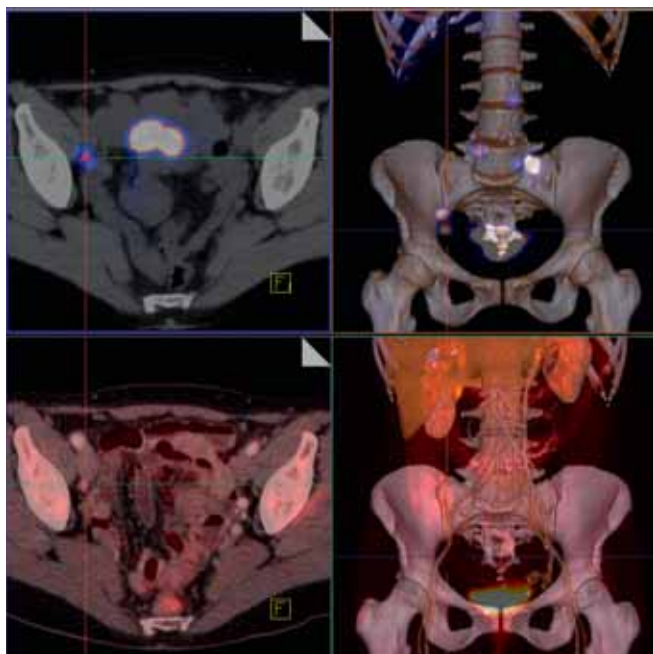


Abb. 2. SPECT/CT mit Identifikation eines Sentinellymphknotens im Bereich der Arteria iliaca externa rechts

um zu garantieren, dass das Signal noch erkannt wird. Dies lässt wenig Raum für Flexibilität in der Operationsplanung und führt zu Schwierigkeiten, falls der Eingriff verschoben werden muss.

In den letzten Jahren hat die Identifikation der SLN mittels ICG an Wichtigkeit zugenommen. ICG-Pulver wird in sterilem Wasser zu einer Lösung suspendiert und entweder intravenös oder in die Zervix („Off Label Use“) injiziert. ICG bindet an Plasmaproteine und bleibt somit in den Gefäßen. ICG wird von der Leber ausgeschieden. ICG absorbiert hauptsächlich zwischen 700 nm und 800 nm und emittiert Fluoreszenz zwischen 835 nm und 900 nm (Abb. 3). Deshalb sind definierte Lichtquellen und entsprechende Optiken bzw. Kameras bei der intraoperativen Anwendung notwendig. Nach dem Auslösen mit einem NIR-Licht wird ein starkes blaues Fluoreszenzsignal emittiert (Abb. 4), welches sehr gut erkannt werden kann. Nach interstitieller Injektion wird ICG vom Lymphsystem aufgenommen und fließt zu den Sentinellymphknoten. Im Gegensatz zum Tc-99m bleibt das ICG nicht auf die SLNs beschränkt, sondern läuft weiter zu Second-Échelon bzw. Nicht-Sentinellymphknoten, ohne zu verblassen. Es ist deshalb sehr wichtig, die Suche nach den SLNs schnell nach der Injektion des ICG's zu starten, um das Risiko zu reduzieren, zu viele Lymphknoten zu entfernen. Diese dynamische Verteilung des Farbstoffes erlaubt jedoch die Identifikation der „echten Sentinels“,

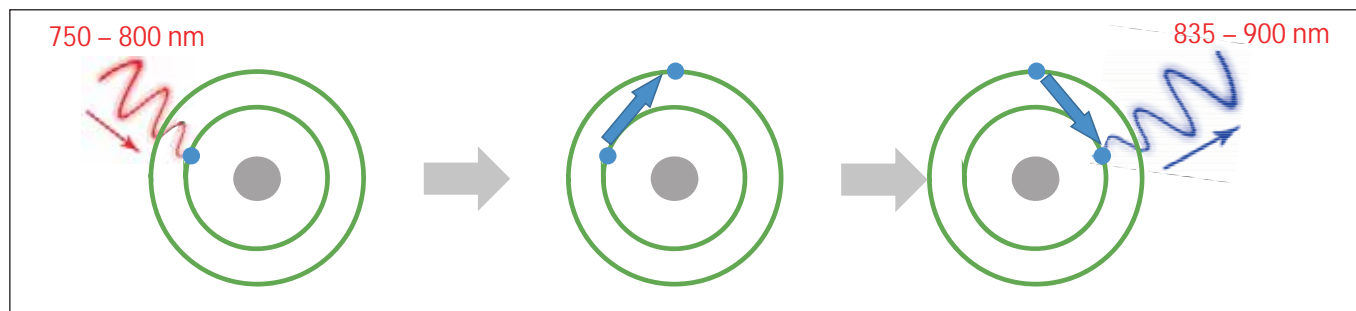


Abb. 3. ICG absorbiert Licht zwischen 700 nm und 800 nm und emittiert Fluoreszenz zwischen 835 nm und 900 nm

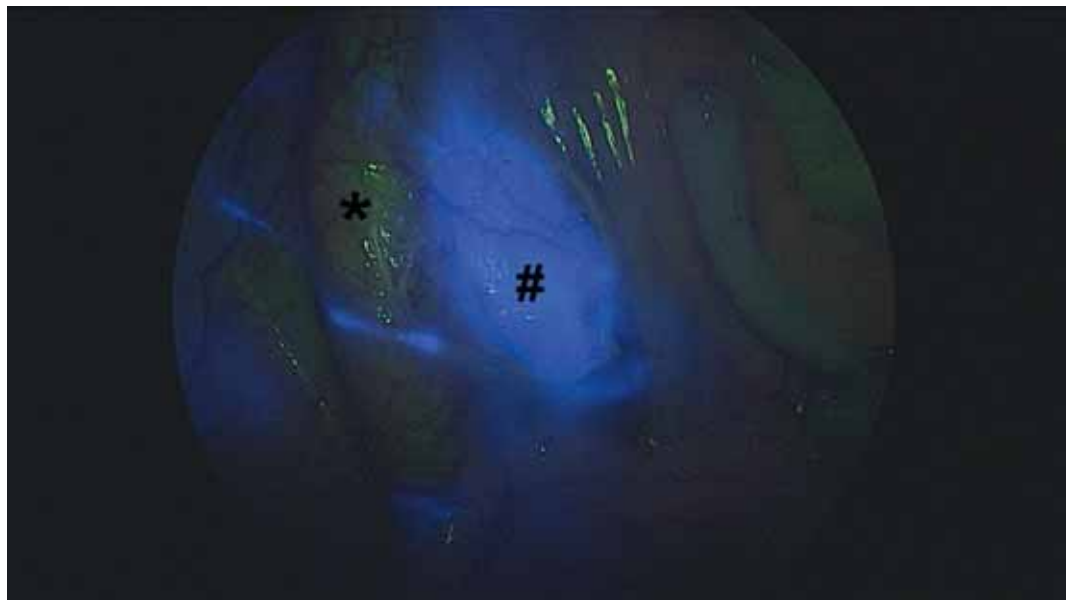


Abb. 4. ICG markierter pelviner Lymphknoten (#) im Bereich der Arteria Iliaca externa rechts (*)

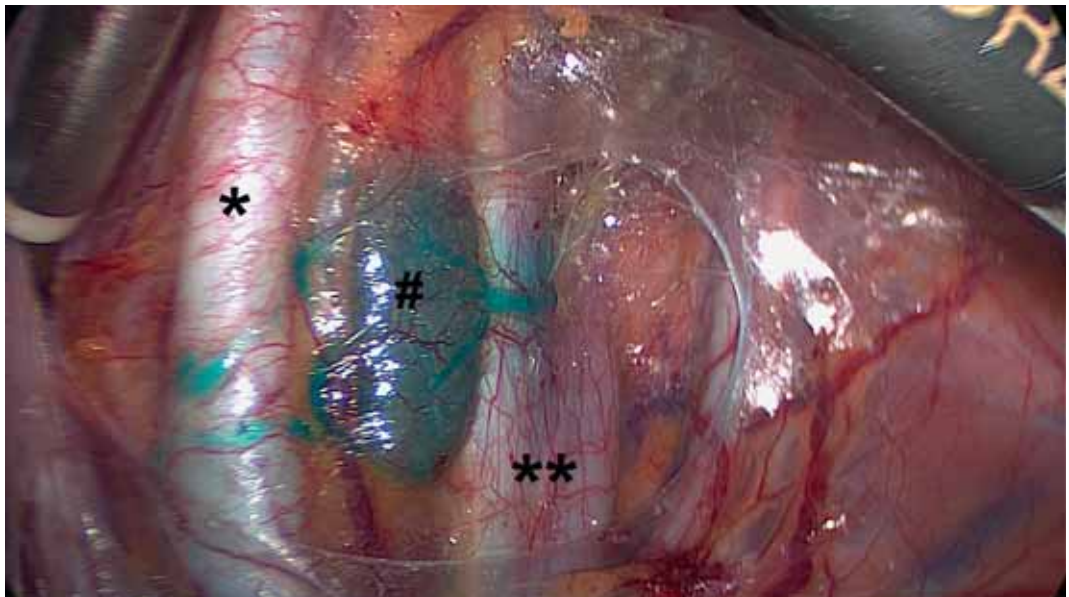


Abb. 5. Mit Patentblau markierter pelviner Lymphknoten interiliakal links (#) zwischen der Arteria (*) und Vena iliaca (**) externa links

bzw. derjenigen Lymphknoten welche im Abflussgebiet eines malignen Tumors an erster Stelle liegen. Ähnlich wie bei der Verwendung eines blauen Farbstoffs (Methy-

lenblau, Isosulfanblau (ISB) oder Patentblau) (Abb. 5) ist die Identifizierung der SLNs durch Identifizierung eines farbigen Lymphknotens visuell. Durch die Auslösung des

Tab. 1. Toxizitätsprofil und Nebenwirkungen der verschiedenen Tracers welche für die SLN angewendet werden

Tracer	Häufigkeit von schweren allergischen Reaktionen	Andere Toxizität
Tc-99m	1-6/100.000	Radioaktiv
Blaue Farbstoffe	2%	Hautverfärbungen Urinverfärbung Hautnekrosen Passagere Interferenz mit dem Pulsoxymeter
ICG	0.05%	/

Fluoreszenzsignals des ICG-Tracers wird das Signal jedoch sehr stark, was die Identifikation der SLN vereinfacht (Abb. 4).

Toxizitäts- und Nebenwirkungsprofil von ICG im Vergleich zu anderen Tracern:

Die oben erwähnten Tracer haben unterschiedliche Toxizitätsprofile und Nebenwirkungen (Tabelle 1). Obwohl die Strahlendosen in Abhängigkeit der injizierten Tc-99m Dosis variieren, ist die gesamte Strahlenexposition gegenüber der Patientin klein. Unerwünschte allergische Reaktionen auf Radiopharmaka sind sehr selten und werden mit einer geschätzten Inzidenz von 1 / 100.000 und 6 / 100.000 (Cordova et al. 1984) angegeben. Dagegen sind schwere allergische und anaphylaktoide Reaktionen auf blaue Farbstoffe relativ häufig mit einer berichteten Inzidenz von 0,7–1,9 % (Albo et al. 2001; Cimmino et al. 2001; Hirsch et al. 1982; Leong et al. 2009; Montgomery et al. 2002).

Aufgrund ihrer Schwere wurden sie in drei Schweregrade eingestuft:

- Grad 1: Urtikaria oder blaue Nesselsucht, Pruritis und / oder verallgemeinter Hautausschlag;
- Grad 2: vorübergehende Hypotonie (systolischer Blutdruck \geq 70 mm Hg) ohne Vasopressoren behandelbar;
- Grad 3: Hypotonie (systolischer Blutdruck $<$ 70 mm Hg) welche eine Vasopressor-Unterstützung erfordert. Grad 3 Reaktionen sind lebensbedrohlich

und erfordern in der Regel die Verlegung auf eine Intensivstation.

Darüber hinaus verursachen blaue Farbstoffe häufig eine Verfärbung des Urins und der Haut und können vorübergehend mit den Messungen der Pulsoximetrie interferieren (Kieckbusch et al. 2008; Vieira et al. 2008). ICG ist ein sicherer Tracer und schwere allergische Reaktionen auf ICG sind sehr selten mit einer gemeldeten Inzidenz von 0,05 % nach intravenöser Injektion (Hope-Ross et al. 1994). Die Verwendung von ICG ist auch bei schwangeren Patientinnen möglich (Papadia A. et al., 2016).

Identifikation der SLN mittels ICG beim Zervixkarzinom

Auch wenn die alleinige Sentinellymphadenektomie beim Zervixkarzinom noch kein Standardverfahren ist, so nimmt die Identifikation der Wächterlymphknoten beim Zervixkarzinom immer mehr an Bedeutung zu. Die Sentinelmethode ist nur aussagekräftig, wenn intraoperativ eine beidseitige Darstellung der Sentinellymphknoten erfolgt. Bis anhin wurden die SLN immer mittels Patentblau und radioaktivem Tracer durchgeführt. Vor ungefähr 5 Jahren haben wir mit der Identifikation der SLN mittels ICG beim Zervixkarzinom angefangen. In einer ersten Studie haben wir unsere Resultate nach klassischer SLN mittels Tc-99m mit jenen nach Identifikation der Wächterlymphknoten mittels ICG verglichen und konnten nachweisen, dass in der Gesamtdetektionsrate der Sentinellymphknoten kein signifikanter Unterschied nachge-

Tab. 2. Gesamte und bilaterale Detektionsrate von verschiedenen Tracern bei der Identifikation der Sentinellymphknoten beim Endometriumkarzinom entsprechend der Literatur

Autor	N	Gesamte DR		p	Bilaterale DR		p
		Tc-99m + ISB	ICG		Tc-99m + ISB	ICG	
Papadia et al 2017c	342	97.3%	96.6%	n.s.	84.1%	73.5%	0.03
		ISB	ISB + ICG		ISB	ISB + ICG	
Holloway et al 2012	35	n.a.	n.a.		77%	97%	0.02
Holloway et al 2017b	200	76%	87.8%	n.s.	40%	83.9%	<0.001
		ISB	ICG		ISB	ICG	
Sinno et al 2014	71	77.2%	92.7%	n.s.	42.4%	78.9%	0.02
Tanner et al 2015		n.a.	n.a.				
Eriksson et al 2016	472	81%	95%	<0.001	54%	85%	<0.001

Gesamte DR: Gesamte Detektionsrate

Bilaterale DR: Bilaterale Detektionsrate

Tc-99m: technetium 99 m radiocolloid

ICG: Indozyanine Grün

ISB: Isosulfan Blau

wiesen werden konnte (83 % in der klassischen vs. 95,5 % in der ICG Gruppe). In der ICG Gruppe konnten jedoch häufiger bilaterale SLN nachgewiesen werden (61 vs 95,5 %; $p < 0.005$) (Imboden S. et al, 2015). Diese positiven Ergebnisse konnten in einer gemeinsamen Analyse unserer gepoolten Daten mit anderen europäischen Gynäkoonkologie Zentren, in weiteren Studien sowie in einer Metaanalyse bestätigt werden (Buda A. et al., 2016; Ruscito I. et al., 2016). Deshalb verwenden wir bei der Identifikation des SLN beim Zervixkarzinom heutzutage nur noch Indozyaningrün.

Identifikation der SLN mittels ICG beim Endometriumkarzinom

Das Konzept des Sentinellymphknotens wird auch beim Endometriumkarzinom (EMCA) zunehmend akzeptiert und ist heutzutage schon Bestandteil von neueren Leitlinien (NCCN Guidelines, 2017). Zwei randomisierte kontrollierte Studien haben gezeigt, dass die systemati-

sche Lymphadenektomie bei EMCA-Patientinnen keine therapeutische Wirkung hat. Trotzdem spielt der Lymphknotenstatus therapeutisch und prognostisch beim EMCA eine wichtige Rolle. Histopathologische Risikofaktoren (Grading, myometrale Infiltrationstiefe) definieren meistens die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie. Im Vergleich zu EMCA-Patientinnen mit einem unbekanntem Lymphknotenstatus bekommen Patientinnen mit einem histologisch gesicherten negativen Lymphknotenstatus jedoch viel weniger häufig eine adjuvante Therapie (Simpkins et al. 2013; Bogani et al. 2014; Sharma et al. 2011). Im Vergleich zum gänzlichen Verzicht auf eine Lymphadenektomie bei EMCA-Patientinnen, zur Durchführung einer vollständigen Lymphadenektomie bei jeder EMCA-Patientin oder zur Durchführung einer Lymphadenektomie entsprechend definierter Kriterien, welche bei einer Schnellschnittuntersuchung erzielt werden, scheint die Sentinellymphnodektomie ein vernünftiger und onkologisch sicherer Mittelweg anzubieten. EM-

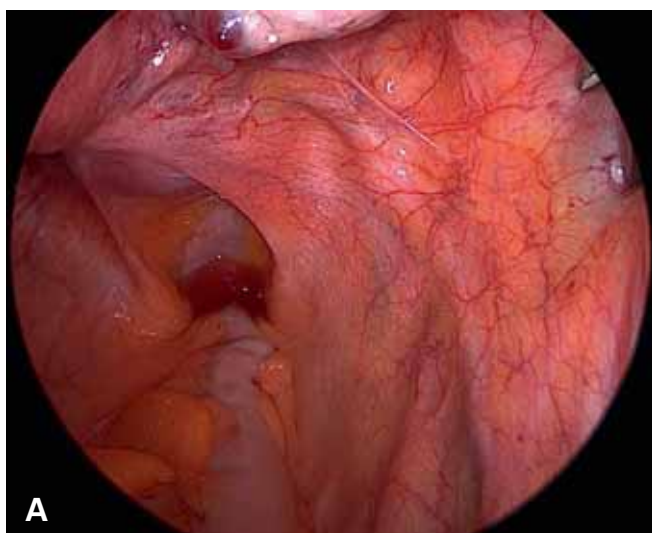


Abb. 6. 6a) Sicht ins kleine Becken nach Injektion von ICG in die Zervix. 6b) Gleiche Sicht ins kleine Becken nach Injektion von ICG in die Zervix und Aktivierung der INR Lichtquelle. Der klassische sowie der präsakrale Lymphabfluss sind sichtbar.

CA-Patientinnen welche ein relativ geringes Risiko haben eine extrauterine Ausbreitung der Erkrankung zu haben sind in der Regel fettleibig und von multiplen Komorbidi-

täten betroffen. Gerade diese Gruppe profitiert also von einem minimal-invasiven Vorgehen.

Verschiedene Tracer können alleine oder in Kombination verwendet werden. Ihre gesamte und bilaterale Detektionsrate sind, entsprechend der Literatur, in Tabelle 2 zusammengefasst (Tabelle 2). Wie beim Zervixkarzinom wird auch beim Endometriumkarzinom das ICG an 4 Stellen in die Zervix (bei 2, 4, 8 und 10 Uhr) injiziert. Verschiedene Arbeiten haben gezeigt, dass der Lymphabfluss über zwei verschiedene Wege stattfinden kann (Abu-Rustum N.R. et al., 2015; Geppert B. et al., 2017:

- a) Klassischer Lymphabfluss (häufigste Variante): von den Parametrien überkreuzt der Lymphabfluss die obliterierte Arteria Umbilicalis und verläuft zum lateralen Lymphgebiet (Fossa Obturatoria, medial der Arteria Iliaca Externa)
- b) Präsakraler Lymphabfluss: der Lymphabfluss verläuft im Mesoureter nach kranial direkt zum präsakralen Lymphgebiet

Nach Injektion von ICG können diese beiden Lymphabflusswege häufig, wie in Abbildung 6 gezeigt, identifiziert werden (Abb. 6a und 6b).

In einer retrospektiven Validierungsstudie mit 75 Patientinnen konnten wir bei der Detektion der SLN mittels ICG eine gesamte Detektionsrate von 96,0 % und eine bilaterale Erkennungsrate von 88,0 % nachweisen (Papadia et al., 2016). In einer retrospektiven multizentrischen Studie von fünf europäischen Zentren, darunter 342 Patienten mit dem klinischen Stadium I EMCA, betrug die Gesamtdetektionsrate der SLN-Biopsie 97,3 % bei Verwendung von Tc-99m in Kombination mit blauem Farbstoff (Gruppe 1) und 96,6 % bei den Patientinnen bei welchen die SLN mit ICG identifiziert wurden (Gruppe 2) ($p = ns$). Die bilaterale Erkennungsrate war jedoch in der Gruppe 2 mit 84,1 % signifikant höher als in der Gruppe 1, wo sie 73,5 % betrug ($p = 0,03$) (Papadia et al., 2017c).

Die höhere bilaterale Erkennungsrate wurde auch in anderen Studien bestätigt. Vor kurzem hat eine große multi-zentrische prospektive Validierungsstudie (FIRES-Trial) bewiesen, dass die Sentinellymphadenektomie ein sicheres Verfahren mit einer niedrigen falsch negativen Rate ist (Rossi et al., 2017).

Die nachteilige Wirkung eines hohen BMI auf die Erkennungsraten wird abgeschwächt, wenn ICG als Tracer verwendet wird. Da das ICG ein ausgezeichnetes Toxizitätsprofil aufweist und beim EMCA eine höhere Gesamt- und bilaterale Nachweisrate im Vergleich zu blauen Farbstoffen und eine höhere bilaterale Nachweisrate im Vergleich zu einer Kombination von Tc-99m und blauem Farbstoff nachgewiesen werden konnte, sollte bei der Identifikation der SLN bei EMCA-Patientinnen das ICG Verfahren bevorzugt werden (Papadia A. et al., 2016, 2017a, b).

Identifikation der SLN mittels ICG beim Mammakarzinom

Beim Mammakarzinom wird die Identifikation der SLN mittels ICG seit einigen Jahren, in einigen Zentren sogar routinemässig, durchgeführt. Kürzlich hat eine Metaanalyse von 12 verschiedenen Studien in welchen insgesamt 1 736 Frauen eingeschlossen wurden nachgewiesen, dass zwischen den Resultaten welche mit dem Standard-Radioisotop (RI) Verfahren erzielt werden und jenen welche mit dem ICG erreicht werden, keine signifikanten Unterschiede festzustellen sind. Die ICG-Fluoreszenzmethode zeigte sogar einen Trend zu einem besseren Axilla-Staging im Vergleich zur RI-Methode und wird deshalb als eine valable Alternative zur klassischen RI-Methode angesehen (Sugie T. et al., 2016).

Identifikation der SLN mittels ICG beim Vulvakarzinom

Die Früh- und Spätfolgen einer inguinalen Lymphonodektomie, sei es allein operativ oder mit zusätzlicher Bestrahlung, sind für die betroffenen Vulvakarzinom-Patientinnen erheblich. Im Vordergrund stehen Wundhei-

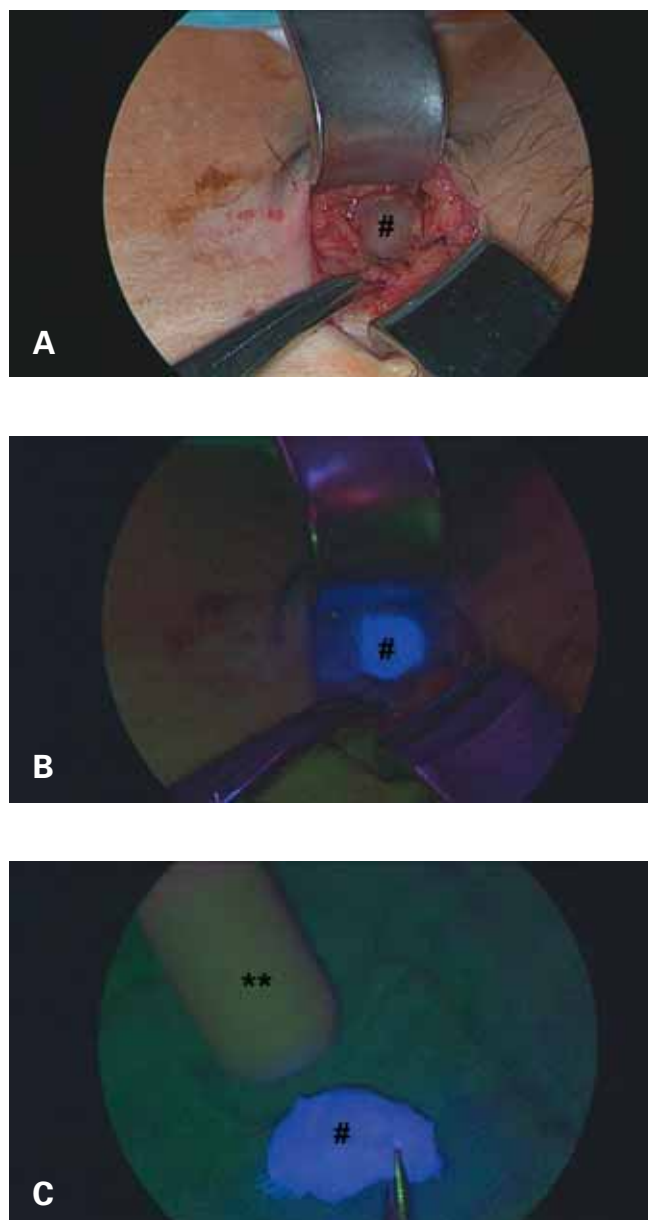
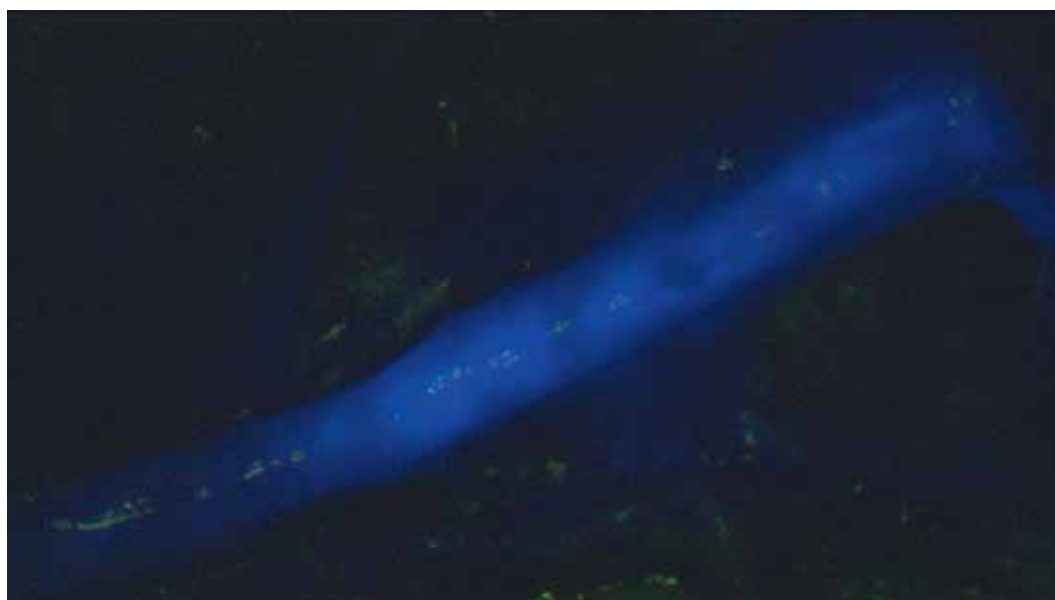


Abb. 7. Sentinellymphknoten bei Vulvakarzinom: 7a) Inguinaler Lymphknoten (#) 7b) gleicher inguinaler Lymphknoten (#) fluoreszierend nach Aktivierung des NIR Lichtes c) Exzidiertes inguinaler Lymphknoten (#), Kontrolle der Radioaktivität mit der Gamma Sonde (**)

Abb. 8. Linker Ureter nach Injektion von ICG nach transvesikaler Katheterisierung des Ureterostiums



lungsstörungen (14–44 %), Lymphozele mit oder ohne rezidivierende Infekte (30 %) und therapiepflichtiges Beinlymphoedem (20–69 %) (AWMF Leitlinien). Deshalb hat sich die SLN auch bei diesem Tumor zunehmend durchgesetzt (Johann S. et al., 2008). Da ein inguinales Lymphknotenrezidiv beim Vulva-Karzinom mit einer Mortalitätsrate von bis zu 75 % belegt ist, ist die Genauigkeit des zur Identifikation des SLN angewendeten Verfahrens beim Vulvakarzinom jedoch von zentraler Bedeutung. Verschiedene Arbeiten haben gezeigt, dass eine Kombination von Tc-99m und blauem Farbstoff den höchsten Negativ Prädiktiven Wert erzielt. Da das ICG bei allen Tumoren bessere Resultate als die blauen Farbstoffe aufweist und weniger Nebenwirkungen hat, verwenden wir beim Vulvakarzinom eine Kombination von Tc-99m und ICG (Abb. 7a, 7b, 7c) und führen am Vortag der Operation zusätzlich ein SPECT/CT durch. Vor allem bei adipösen Patientinnen ist es sehr schwierig mittels ICG, die kutanen Lymphgefäße zu identifizieren und so den Sentinellymphknoten mittels ICG alleine aufzufinden.

Anwendung von ICG bei nicht onkologischen Eingriffen

Seit einigen Jahren wird ICG in verschiedenen Fachbereichen angewendet. Für die Frauenheilkunde ist vor allem die Anwendung von ICG bei Darmresektionen zu erwähnen. 20 bis 30 Sekunden nach intravenöser Gabe von ICG wird die Vaskularisation des Darmes sehr gut ersichtlich, so dass zur Durchführung einer Darmanastomose die vaskularisierten Bereiche genau definiert werden können. Mehrere Studien konnten zeigen, dass dank dem ICG die Rate an Anastomosen-Insuffizienzen signifikant gesenkt werden kann.

Bei der tief infiltrierenden Endometriose haben wir eine Methode entwickelt die uns erlaubt den Ureter zu identifizieren, auch wenn er von einem Endometrioseknoten ummauert ist. Dabei injizieren wir 5–10 ml ICG transvesikal und retrograd in den Ureter. Erstaunlicherweise bleibt der Ureter dann für 60 bis 90 Minuten deutlich sichtbar (Abb. 8).

Kernaussagen

- Indozyaningrün (ICG) ist ein fluoreszierender Farbstoff, welcher in der Frauenheilkunde in den nächsten Jahren eine zunehmend wichtige Rolle spielen wird.
- ICG ist ein sicherer Tracer und allergische Reaktionen sind sehr selten.
- Die Verwendung von ICG ist auch bei schwangeren möglich („Off Label Use“).
- Die Detektionsrate der Sentinellymphknoten (SLN) ist mit ICG gleich hoch wie bei der Kombination Tc-99m und blauem Farbstoff.
- Die bilaterale Detektionsrate von SLN ist, sowohl beim Endometrium- wie beim Zervixkarzinom mit ICG höher als mit den klassischen Verfahren.
- Die intraoperative Anwendung von ICG sinkt die Häufigkeit von Darmanastomosen-Insuffizienzen signifikant.
- Bei der Identifikation des Ureters bei tief infiltrierender Endometriose kann ICG sehr hilfreich sein.

Die verschiedenen ICG Verfahren werden in naher Zukunft den Schritt von der minimal-invasiven Chirurgie zur Minimierung der Chirurgie, bzw. zur Reduktion des Ausmasses von chirurgischen Eingriffen auf das strikt Notwendige, ermöglichen.

Literatur (vollständige Literaturliste beim Verfasser)

1. Papadia A., Mohr S., Imboden S., Lanz S., Bolla D., Mueller MD; Laparoscopic Indocyanine Green Sentinel Lymph Node Mapping in Pregnant Cervical Cancer Patients. *J. Min. Invasive Gynecol.* 2016; 23:270–3.
2. Imboden S., Papadia A., Nauwerk M., McKinnon B., Kollmann Z., Mohr S., Lanz S., Mueller MD; A Comparison of Radiocolloid and Indocyanine Green Fluorescence Imaging, Sentinel Lymph Node Mapping in Patients with Cervical Cancer Undergoing Laparoscopic Surgery. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22:4198–203.
3. Buda A., Papadia A., Zapardiel I., Vizza E., Ghezzi F., De Ponti E., Lissoni A.A., Imboden S., Diestro M.D., Verri D., Gasparri M.L., Bussi B., Di Martino G., de la Noval B.D., Mueller M., Crivellaro C. From Conventional Radiotracer Tc-99(m) with Blue Dye to Indocyanine Green Fluorescence: A Comparison of Methods Towards Optimization of Sentinel Lymph Node Mapping in Early Stage Cervical Cancer for a Laparoscopic Approach. *Ann. Surg. Oncol.* 2016a; 23:2959–65.
4. Ruscito I., Gasparri M.L., Braicu E.I., Bellati F., Raio L., Sehoul J., Mueller M.D., Panici P.B., Papadia A. Sentinel node mapping in cervical and endometrial cancer: indocyanine green versus other conventional dyes – a metaanalysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2016; 23:3749–756.
5. Papadia A., Imboden S., Siegenthaler F., Gasparri M.L., Mohr S., Lanz S., Mueller M.D.; Laparoscopic Indocyanine Green Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2016; 23:2206–11.
6. Papadia A., Gasparri M.L., Siegenthaler F., Imboden S., Mohr S., Mueller M.D.; FIGO stage IIIC endometrial cancer identification among patients with complex atypical hyperplasia, grade 1 and 2 endometrioid endometrial cancer: laparoscopic indocyanine green sentinel lymph node mapping versus frozen section of the uterus, why get around the problem? *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2017; 143:491–7.
7. Papadia A., Gasparri M.L., Mueller M.D.; Is it time to consider the sentinel lymph node mapping the new standard in endometrial cancer? *Translational Cancer Research* 2017; doi: 10.21037/tcr.2017.05.10
8. Papadia A., Zapardiel I., Bussi B., Ghezzi F., Ceccaroni M., De Ponti E., Elisei F., Imboden S., de la Noval B.D., Gasparri M.L., Di Martino G., De Santiago J., Mueller M., Vecchione F., Dell’Orto F., Buda A. Sentinel lymph node mapping in patients with stage I endometrial carcinoma: a focus on bilateral mapping identification by comparing radiotracer Tc99 with blue dye versus indocyanine green fluorescent dye. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2017; 143:475–80.
9. Papadia A., Nirgianakis K., Gasparri M.L., Grandi G., Bolla D., Klaeser B., Mueller M.D.; PET/CT guided surgical excision of small abdominal wall metastases in morbidly obese endometrial cancer patients. *Minerva Gynecol.* 2017; 69:206–7.
10. Di Martino G., Crivellaro C., De Ponti E., Bussi B., Papadia A., Zapardiel I., Vizza E., Elisei F., Diestro M.D., Locatelli L., Gasparri M.L., Di Lorenzo P., Mueller M., Buda A.; Indocyanine Green versus Radiotracer with or without Blue Dye for Sentinel Lymph Node Mapping in Stage >IB1 Cervical Cancer (>2 cm). *J. Min. Invasive Gynecol.* 2017; 24:954–59.
11. Papadia A., Imboden S., Fink A., Gasparri M.L., Bolla D., Mueller M.D.; Accuracy of Sentinel Lymph Node Mapping After Previous Hysterectomy in Patients with Occult Cervical Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2016; 23:2199–205.