

# Sentinel Lenf Noduna Günümüzdeki Yaklaşım

**Tolgar Lütfi Kumral, Yavuz Uyar, Güven Yıldırım**

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. KBB Kliniği

## ÖZET

Baş boyun kanserlerinde klinik olarak boyunda palpabl lenf nodu yoksa elektif boyun diseksiyonu yapılmaktadır. Bu da hastanın morbidite ve komplikasyon riskini artırmaktadır. Günümüzde, orofarengeal tümörlerde boyun metastazı artık sentinel lenf nodu biyopsisi ile değerlendirilmektedir. Sap-tanan lenf nodları kesitsel yöntem ile incelenmek-te, sonuca göre boyun diseksiyonun şekline karar verilmektedir. Uzmanlar sentinel lenf nodu biyop-sisinin diğer baş boyun kanserlerinde sahip olması gereken rol hakkında tam olarak emin değildir. Bu yazıda amaç baş boyun bölgesindeki kanserlerin gizli metastazlarının değerlendirilmesi, tanı yön-temleri ve sentinel lenf nodu biyopsisinin tanıdaki rolünü tartışmaktır.

**Anahtar kelimeler:** sentinel lenf nodu, elektif boyun diseksiyon, baş boyun tümörleri

## SUMMARY

### *The Current Approach to Sentinel Lymph Node*

Elective neck dissection is performed in head and neck cancers, when there isn't any palpable lymph node. This causes an increase in patient morbidity and chance of having complications. Today, increas-ingly sentinel lymph node biopsy are applied to patients in the evaluation of neck metastases in orofarengeal tumors. The excised lymph nodes are examined in cross-sectional method and depen-ding on the result, comprehensive or selective neck dissection is applied. Specialists are not sure about the role of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancers. In this paper, we aimed to discuss the evaluation of occult metastases in head and neck cancers, methods of diagnosis and the role of sen-tinel node biopsy in diagnosis.

**Key words:** sentinel lymph node, elective neck dissection, head and neck cancers

## GİRİŞ

Baş boyun bölgesinde görülen skuamöz hücreli kanserler insanlarda görülen malignitele-rinin % 3-5'ini oluşturmaktadır <sup>(1)</sup>.

Oral kavite kanserleri tüm vücutta görülen kanserler içinde 6. sıklıktadır. Her yıl 5000'den fazla ölümlle sonuçlanmaktadır <sup>(2)</sup>.

Baş boyun bölgesinde skuamöz hücreli kan-serler genellikle ileri evredeyken tanı konur ve bölgesel boyun metastazı prognozu belir-leyen en önemli faktörlerden biridir <sup>(3)</sup>. Böl-gesel ve uzak metastazın birlikte olması survi oranlarını en fazla düşüren durumdur.

Etiyolojide sigara, alkol kullanımı ve human papilloma virüsü ortaya konmuş faktörlerdir.

Erken dönemde ağrı disfaji gibi semptomlar verdiğiinden, inspeksiyondaki ve biyopsideki kolay ulaşımından dolayı erken tanı konur.

Orofarengeal ve oral kavite skuamöz hücreli kanserler primer lenfatik yolla yayılır. T1 ve T2 tümörlerin gizli metastaz oranı % 20-30 arasındadır ve bu hastalarda non-invaziv gizli metastaz tanısını kesin koyacak kabul edilmiş bir yöntem yoktur <sup>(4)</sup>.

Elektif boyun diseksiyonu örneklemelerinden gelen metastaz oranları % 70-80 gereksiz cer-rahi müdahaleyi göstermektedir. Gizli metas-tazda bekle ve gör yapıldığında, boyunda lenf nodu geliştiği zaman prognoz anlamlı derecede kötüleşmektedir. Yapılan çalışmalarda bu durumda bölgesel kontrol şansı % 30-50'ye kadar indiği görülmüştür <sup>(5,6)</sup>.

**Alındığı Tarih:** 12.12.2011

**Kabul Tarihi:** 24.09.2012

**Yazışma adresi:** Dr. Tolgar Lütfi Kumral, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği, Şişli-İstanbul

**e-posta:** tolgins@hotmail.com

Lenf nodu evrelemesinde en sık kullanılan di-agnostik prosedürler klinik muayene, ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans-tır. Günümüzde pozitron emisyon tomografisi de kullanılmaya başlamıştır (7).

Gizli metastazın radyolojik olarak taranması yeterli olmamıştır. Son yıllarda meme ve malign melanom olgularında rutin kullanılan sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yöntemi başboyun kanserlerinde de uygulanmaya başlanmıştır (8).

Başboyun bölgesinde kanser dokusundan gelen lenf drenajı belirli bir lenf grubuna olmaktadır. Sentinel lenf nodu (gözcü) drenajın olması gereken ilk muhtemel lenf nodu veya nodlarıdır. Bu lenf nodunun bulunup, eksize edilmesi ve patolojik incelemesi bize boynun durumu hakkında bilgi verecektir (9,10).

Baş boyun bölgesindeki kanserlerde en çok oral kavite üzerinde çalışma yapılmıştır. SLN biyopsisi larenks kanserlerinde de yapılan birçok araştırma vardır. Ama hâlâ rutin uygulamaya girmemiştir. Bu makalede SLN biyopsisi kullanımı gözden geçirilerek literatürdeki yeri değerlendirilmiştir.

## TARİHSEL GELİŞİM

Seaman ve Powers<sup>(11)</sup> 1955'te ilk olarak radyo-aktif kolloidin sentinel lenf nodlarında tutulmasını göstermişler.

1960 yılında Gould ve ark.<sup>(12)</sup> parotidektomi yapılan hastalarda boyunda SLN bakmışlardır. Sentinel lenf nodu biyopsisi Donald L. Morton<sup>(13)</sup> tarafından 1990'larda malign melanom cerrahisi için geliştirilmiştir.

Alex ve ark.<sup>(14)</sup> 1993'te Tc-Sc ile işaretlenmiş kolloid materyali meme kanserlerinde uyguladı. 2000 yılında ise dil kanserinde uyguladı.

1996'da ilk defa oral kavite skuamöz hücreli kanserlerinde tanımlandıktan sonra giderek popülerlik kazanmış ve çeşitli merkezlerde

geliştirilmiştir. Shoaib ve ark.<sup>(15,16)</sup> bu tekniği sadece mavi boya kullanımındaki zorluğu ertesi yıl belirtmiştir.

Werner ve ark.<sup>(17)</sup> mavi boyayı radyonükleotid ile birlikte kullanmıştı. Diğer çalışmalar sentinel lenf nodunu elektif boyun diseksiyonu ile karşılaştırarak değerlendirmiş ve duyarlılığı %90-100 olarak günümüze ulaştırmıştır.

## İNCELEME METODLARI VE METASTAZIN TANISI

Boyunda pozitif lenf nodu tanısı için klinik rutin muayene yeterli değildir. Meritt ve ark.<sup>(18)</sup> palpasyon ve bilgisayarlı tomografi ile yaptıkları çalışmada, duyarlılığı sırasıyla % 75 ve % 83, spesifitesini % 81 ve % 83 olarak bulmuştur.

Giancarlo ve ark.<sup>(19)</sup> ultrasonografi ve palpasyonu karşılaştırdıkları çalışmada aralarında bir fark bulamamış ve palpasyonun duyarlılığı % 82, spesifitesi % 80 olarak bulmuştur. Ultrason eşliğinde yapılan ince iğne biyopsisi gizli lenf nodu metastaz tanısında en doğru yöntem olarak görülmüştür. Deneyimli ellerde No boyun için yapılan çalışmalarda duyarlılığı % 73-85, spesifitesi % 100 ulaşmaktadır (20).

Wein ve ark.<sup>(21)</sup> intra-operatif biyopsinin patolojik karşılaştırmasında sensitivitesini % 41, spesifitesini % 100 bulmuştur.

Ek olarak uygulanan PET-CT de elektif boyun diseksiyonuna karar verecek kadar duyarlı bilgi vermemektedir (22).

Cilt melanomlarında ve baş-boyun skuamöz hücreli kanserlerinde ilk drene olan lenf nodu histolojik incelemesinde mikrometastaz yoksa geri kalan lenfatik yataklarda mikrometastaz şansı % 4-5 olarak bulunmuştur. Bu da SLN biyopsisinin uygulanabileceğini göstermiştir (23).

## Lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi

SLN'nun radiolokalizasyonu pre-operatif lenfosintigrafi ve intraoperatif elle gamma probe kullanımı ile yapılır. Radyonükleotid,

primer tümör etrafına enjekte edilir ve takip edilir. Lenfatik kanallardan ilk drene olan lenf nodu veya grupları diseke edilerek çıkarılır ve kesitsel patolojik inceleme yapılarak mikrometastazlar araştırılır. Lenf nodları çıkarıldıktan sonra gamma probla yine değerlendirilerek bütün lenf nodların çıkarıldığından emin olunur. Aynı zamanda metilen mavisi ile boya takibi de yapılabilir <sup>(24)</sup>.

Kolloid ve soluuble işaretleyiciler arasında en çok Tc-99m ile işaretlenmiş human serum albumin kolloid (Nanocoll, GE Healthcare) ile yapılmıştır. Sekiz-otuz nm boyutlu Nanocoll partikülleri dk.'lar içinde sentinel noda hareket eder ve ertesi güne kadar kalır. Lenfosintigrafinin değerlendirilmesi için standart gamma kamera ile enjekte edilen partiküller kapiller damarlardan daha büyük toplayıcı lenfatiklere kadar takip edilir <sup>(24)</sup>. Lenfosintigrafik görüntüleme statik ve dinamik olarak yapılır. Primer tümör enjeksiyon yeri dışında diğer bütün gözlenen tutulumlar sırasına bakılmaksızın sentinel lenf nodu olarak değerlendirilir.

Literatürdeki birçok bildiride SLN nodu lenfosintigrafi ile değişmeli olarak kullanılır. Bir marker ile ciltteki yerleri işaretlenerek çıkarılır.

### **SPECT/CT (Single Photon Emission Computed Tomography)**

Gamma kamerayı tomografi ile birleştirerek kullanılan sistem SPECT'in (single photon emission computed tomography) fonksiyonel bilgilerini tomografinin anatomik bilgileri ile birleştirir.

SPECT/CT bugün birçok merkezde bulunmaktadır ve dinamik planar lenfosintigrafiye ek olarak ağız tabanı gibi lenf nodu, primer tümöre yakın olduğunda ek bilgi vermektedir.

SLN'nun topografik yeri hakkında bize çok değerli bilgiler verse de SLN tanısını etkilemez. Bu yüzden lenfosintigrafi tanıda yeterlidir ve birlikte kullanıldığında survi değişmez <sup>(25)</sup>.

Değişik çalışmalarda, erken evre oral kavite kanserlerinde SPECT kullanarak sentinel lenf nodu haritalamasında farklı sonuçlar bulunmuştur. Bu yöntem ek lenf nodlarının teşhisinde katkıda bulunabilir <sup>(23)</sup>. Gelecekte bu iki yöntemin birleştirilerek üç boyutlu navigasyon içinde, yeni radyotracer maddelerle daha doğru sonuçlar elde edilecektir <sup>(26)</sup>.

### **Patoloji**

Lenfosintigrafi ile çıkarılan sentinel lenf nodlarının oral kavite karsinomlarında ince kesitler halinde incelenmesiyle mikrometastazların daha iyi tanısı konur. Çıkan materyal patoloğ tarafından 150 nm'lik seri kesitler halinde değerlendirilir. Hematoksilen ve eozin boyama standarttır ve gerekirse sitokeratin ile immunohistokimyasal boyama yapılır. Tümör 2 mm'den küçük ise mikrometastaz, 2 mm'den büyükse metastaz olarak kabul edilir <sup>(27)</sup>.

Jeferson ve ark. <sup>(28)</sup> yaptığı çalışmada, 35 sentinel lenf nodu değerlendirilmiş ve 150 nm seri kesitler, 2 mm standart kesit ile karşılaştırılmış ve % 100 negatif değer bulunmuştur. Bu da seri kesitlerin, immunohistokimyasal değerlendirme ile doğruluğunu ve etkinliğini arttırdığını göstermiştir.

### **METODLARIN AVANTAJLARI VE DEZAVANTAJLARI**

Klinik muayene ve görüntülemeler boyunun değerlendirmesinde tam olarak doğru sonuçlar vermediğinden yapılan araştırmalar boyun metastaz riskinin tahminine yönelmiştir. Ama bunların çoğu pre-operatif veya intraoperatif boyun diseksiyonu kararında tam olarak yeterli bilgi vermemiştir.

Baş-boyun bölgesinde lenfatik sistemin haritalandırılması üç nedenden dolayı daha zordur: 1-Boyun bölgesinde çok sayıda lenf nodu vardır, 2-Bu lenf nodlarının kendine has bir şekilde drenaj sistemi vardır, 3-Baş-boyun bölgesindeki tümörlere lenf nodları çok yakındır. Bu yüzden gizli metastazın tanısı için çok iyi tanımlanmış bir yöntem gerekmektedir.

Şu anda dünya çapındaki meta-analizler oral skuamöz hücreli kanserlerde SLN biyopsisi yüksek duyarlılığa sahip olduğunu ve geliştirilerek rutin prosedür haline getirilebileceğini göstermektedir <sup>(29)</sup>. En az 10 kişiden fazla olan çalışmalarda duyarlılık % 89-100, spesifitesi % 97-100 arasında değişmektedir <sup>(30-32)</sup>.

Han-Sin Jeong ve ark. <sup>(33)</sup> yaptığı bir çalışmada, oral kavite skuamöz hücre kanserli hastalarda lenfosintigrafi ile % 95, intra operatif gamma probla % 100 sentinel lenf nodu bulmuştur. Mavi boya iki olguda kullanılmış ve disseksiyon sırasında dağıldığından sentinel lenf nodunun bulunmasını zorlaştırarak fazla doku çıkarılmasına neden olduğu görülmüştür.

Klinikte tek bir tanısal yöntem olarak bu potansiyel yöntemin standartizasyonu gerekmektedir. Çünkü enjeksiyon yeri, materyalin kullanımı ve değerlendirilmesi gibi çeşitli uygulamalar arasında farklar bulunmaktadır.

Kanser hücreleri lenf nodları vasıtasıyla metastaz yapar. Ancak, bazen kan damarları ile mikroemboli olabilir. Bu da skip metastaza yol açabilmektedir. Skip metastaz belirli bir tümör bölgesi için olan teorik lenfatik drenaj paterinini atlama olarak tanımlanır. Oral kavite tümörleri için bu oran % 3-28 arasında değişmektedir <sup>(34)</sup>.

Radyoaktif kolloid materyal, lenf nodunun değerlendirilmesini, boyasız alanda temiz bir disseksiyon ile tam eksizyonuna yardımcı olur. Fakat bu da hastaya radyoaktif materyal maruziyetine neden olur. Ayrıca primer enjeksiyon bölgesi ile sentinel lenf nodu yakınsa yanlış değerlendirmeye neden olur.

Elektif boyun disseksiyonuna göre SLN biyopsi olanlarda daha iyi yutkunma, daha az ağrı ve yara izi, iyi boyun hareketleri ve daha hızlı iyileşme görülür <sup>(35)</sup>.

SLN biyopsinin bir dezavantajı eğer pozitif gelirse elektif boyun disseksiyonu gereken ikinci bir cerrahi müdahale gerekmesidir. Yapılan frozen kesitleri hâlâ cerrahi sırasında yeterli

bilgi vermemektedir <sup>(36)</sup>.

Intraoperatif daha hızlı patolojik değerlendirme yöntemi hâlâ geliştirilmektedir. Kuantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyon (PCR) tekniği denenmiş, Ferris ve ark. <sup>(37)</sup> yaptığı çalışmada, 448 tümör negatif lenf noduna yapılan çalışmada hematoksilen eozin boyama, immunohistokimyasal boyama ile karşılaştırılmıştır. Patoloji sonucu ile karşılaştırıldığında duyarlılığı % 93 ile % 98 arasında değiştiği bulunmuştur. Bu da ikinci operasyonu ortadan kaldıracağı için ileride kullanılabilir bir yöntemdir.

Boyun disseksiyonu sırasında yapılan histopatolojik incelemede alınan lenf nodundan kesit negatifse N0 olarak rapor edilir. Ama küçük metastazların tanısında kademeli kesit daha anlamlıdır <sup>(28)</sup>.

Civantos ve ark. <sup>(38)</sup> yaptığı prospektif multisentral çalışmada T1 ve T2 N0 hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisinin sıralı kesit uygulaması ve immunohistokimyasal boyama ile % 96 patolojik negatif boyun tanısı tahmin edilmiştir.

Ayrıca büyük tümörlerde lenf drenajı birçok bölgeye olmasından dolayı sentinel lenf nodunu bulmak bu tümörlerde sıkıntılıdır. Bu yüzden bu uygulama T1 ve T2 tümörler ile kısıtlanmalıdır.

Lenfosintigrafi sırasında izlenen tutulum sayısı çıkarılan lenf nodu ile uyum göstermeyebilir. Bunun açıklaması iki sentinel lenf nodunun birbirine yakın olması veya uzun bekleyen radyo işaretleyici diğer lenf nodu grublarına atlayınca da böyle görünüm elde edilebildiğinden dolayı olabilir. Bu yüzden lenfosintigrafinin ameliyata yakın zamanda yapılması daha çok bilgi verir <sup>(24)</sup>.

Her ne kadar SLN ilk drenaj lenf nodu olsa da yapılan biyopsilerde birden fazla lenf nodunda tümörün pozitif olması, bunu yansıtmaktadır.

SLN biyopsisi ile ilgili oral kavite ve orofarengeal bölge için yeteri kadar çalışma olmasına rağmen, larenks ve hipofarenks bölgelerini değerlendiren çalışma sayısı kısıtlıdır. Lin Chung Er ve ark. <sup>(39)</sup> farelerde yaptıkları bir araştırmada, larenks kanserleri için nano işaretleyecinin büyüklüğünü araştırmış ve en ideal radyo işaretleyicinin 50 nm'lik gruptakilerin olduğunu gözlemlenmiştir.

Lawson ve ark. <sup>(40)</sup> yaptığı 29 supraglottik larenks karsinomunda SLN'larındaki metastazı % 100 oranında saptamışlardır. Tomifuji ve ark. <sup>(41)</sup> yaptığı çalışmada 20 larenks/hipofarenks kanserli olguda 5 tane sentinel lenf nodu tutulumu bulunmuş ve 1 olguda yanlış negatif gözlemleyerek % 95 doğruluk bulmuşlardır. Cheng Y ve ark. <sup>(42)</sup> 41 larenks karsinomlu olguda radyo işaretleyici, metilen mavisi ve kombine yöntemi karşılaştırmış ve sentinel lenf nodunu sırasıyla % 87.8, % 70.7 and % 92.7 tespit edebilmişlerdir. Kombine yöntem diğer yöntemlere göre anlamlı bulunmuş ( $p < 0,05$ ).

Özofagus kanserlerinde Bhat ve ark. <sup>(43)</sup> yaptığı çalışmada, SLNB'si skuamöz hücreli kanserler için duyarlılığı % 87,5, adenokarsinomlar için % 93,86 olarak bulunmuştur.

Pelizzo ve ark. <sup>(44)</sup> tiroid papiller karsinomlu (n=99) olgularda % 99 SLN teşhis etmiş ve bunların % 49'unda nodal tutulum bulmuşlardır. NO boyunlu hastalarda SLNB ile 1311 ablasyon tedavisi önlenebilir olduğunu bildirmişlerdir.

Oral kavite ve orofarengeal skuamöz hücreli kanserler için birçok çalışma varken diğer baş boyun bölgesi kanserleri için yeteri kadar çalışma literatürde yoktur. Yeterli multi santral klinik çalışmalarla ileride NO boyuna elektif boyun diseksiyonu yerine SLNB'si yapılarak gereksiz morbidite ve maliyetten kaçınılacaktır.

## SONUÇ

Baş boyun bölgesinde gizli metastaz riski yüksek olan kanserlerde elektif boyun diseksiyonu uygulanmaktadır. Gereksiz mortalite ve

maliyetten kaçınmak için değişik solid tümörlerin rejyonel metastazlarını değerlendirme için SLNB' si tanımlanmıştır. Orofarengeal tümörler için yapılan çalışmalar varken diğer baş boyun bölgesi tümörleri için yeterli çalışma yoktur. Günümüzde baş boyun kanserlerinde NO boyunlu hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi artarak uygulanmaktadır. Ama ileride boyunun daha iyi haritalanması ile rutin cerrahi prosedür haline gelebilir.

## KAYNAKLAR

1. Forastiere A, Koch W, Trotti A, et al. Head and neck cancer. N Engl J Med 2001;345:1890-1900. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra001375> PMID:11756581
2. Jemal A, Murray T, Ward E. Cancer statistics, CA Cancer J Clin 2005;55:10-30. <http://dx.doi.org/10.3322/canjclin.55.1.10> PMID:15661684
3. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, et al. Regional lymph node involvement and its significance in the development of distant metastases in head and neck carcinoma. Cancer 1993;71:452-56. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19930115\)71:2<452::AID-CNCR2820710228>3.0.CO;2-B](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19930115)71:2<452::AID-CNCR2820710228>3.0.CO;2-B)
4. Van den Brekel MW, Van der Waal I, Meijer CJ, et al. The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. Laryngoscope 1996;106:987-91. <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-199608000-00014> PMID:8699914
5. Yuen AP, Wei WI, Wong SH. Critical appraisal of watchful waiting policy in the management of NO neck of advanced laryngeal carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996;122:742-745. <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.1996.01890190038010> PMID:8663947
6. Ho CM, Lam KH, Wei WI, et al. Occult lymph node metastasis in small oral tongue cancers. Head Neck 1992;14(5):359-63. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.2880140504> PMID:1399568
7. Stuckensen T, Kova'cs AF, Adams S, et al: Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: A prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI. J Craniomaxillofac Surg 2000;28:319-324. <http://dx.doi.org/10.1054/jcms.2000.0172> PMID:11465137
8. Nieuwenhuis EJC, Castelijns JA, Pijpers R, et al. Wait-and-see policy for the NO neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node. Head Neck 2002;24:282-289. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.10018>

- PMid:11891961
9. Matsuzuka T, Kano M, Ogawa H, et al. Sentinel node mapping for node positive oral cancer: *Potential to Predict Multiple Metastasis* 2008;118:646-649.
  10. Alex JC, Krag DN. The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am* 1996;5(1):33-41. PMid:8789492
  11. Rogers SN, Ferlito A, Pelliteri PK, et al. Quality of life following neck dissections (review). *Acta Otolaryngol* 2004;124:231-236. <http://dx.doi.org/10.1080/00016480310015317> PMid:15141748
  12. Gould EA, Winship T, Philbin PH, et al. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77-8. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(196001/02\)13:1<77::AID-CNCR2820130114>3.0.CO;2-D](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(196001/02)13:1<77::AID-CNCR2820130114>3.0.CO;2-D)
  13. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392-9. PubMed PMID: 1558490. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1992.01420040034005> PMid:1558490
  14. Alex JC, Sasaki CT, Krag DN, et al. Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2000;110:198-203. <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200002010-00003> PMid:10680916
  15. Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, et al. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1999;21:728-733. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0347\(199912\)21:8<728::AID-HED8>3.0.CO;2-P](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0347(199912)21:8<728::AID-HED8>3.0.CO;2-P)
  16. Stoeckli SJ, Steinert H, Pfaltz M, et al. Sentinel lymph node evaluation in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:221-226. <http://dx.doi.org/10.1067/mhn.2001.118074> PMid:11555757
  17. Werner JA, Dunne AA, Brandt D, et al. Studies on significance of sentinel lymphadenectomy in pharyngeal and laryngeal carcinoma. *Laryngorhinootologie* 1999;78:663-670. <http://dx.doi.org/10.1055/s-1999-8768> PMid:10666692
  18. Merritt RM, Williams MF, James TH, et al. Detection of cervical metastasis. A meta-analysis comparing computed tomography with physical examination. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:149-52. <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.1997.01900020027004> PMid:9046281
  19. Giancarlo T, Palmieri A, Giacomarra V, et al. Pre-operative evaluation of cervical adenopathies in tumours of the upper aerodigestive tract. *Anticancer Res* 1998;18:2805-9. PMid:9713465
  20. Knappe M, Louw M, Gregor RT. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the assessment of cervical metastases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:1091-1096. PMid:10979122
  21. Wein RO, Winkle MR, Norante JD, et al. Evaluation of selective lymph node sampling in the node-negative neck. *Laryngoscope* 2002;112:1006-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200206000-00013> PMid:12160264
  22. Kovacs Af, Landers CA, Hmascho N, et al. Sentinel node biopsy as staging tool in a multi modality treatment approach to cancer of the oral cavity and the oropharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132 (4):570-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2004.09.051> PMid:15806047
  23. Alkureishi LW, Burak Z, Alvarez JA, et al. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16(11):3190-210. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-009-0726-8> PMid:19795174 PMCID:2766455
  24. Modi, Stanton AWB, Mortimer PS, and Levick JR. "Clinical assessment of human lymph flow using removal rate constants of interstitial macromolecules: a critical review of lymphoscintigraphy," *Lymphatic Research and Biology* 2007;5(3):183-202. <http://dx.doi.org/10.1089/lrb.2007.5306> PMid:18035937
  25. Haerle SK, Hany TF, Strobel K, et al. Is there an additional value of SPECT/CT over lymphoscintigraphy for sentinel node mapping in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma? *Ann Surg Oncol* 2009;16(11):3118-24. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-009-0632-0> PMid:19636629
  26. Even-Sapir E, Lerman H, Lievshitz G et al. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid SPECT/CT system. *J Nucl Med* 2003;44(9):1413-20. PMid:12960185
  27. Bilde A, von Buchwald C, Therkildsen MH, et al. Need for intensive histopathologic analysis to determine lymph node metastases when using sentinel node biopsy in oral cancer. *Laryngoscope* 2008;118(3):408-14. <http://dx.doi.org/10.1097/MLG.0b013e31815d8e15> PMid:18043487
  28. Jefferson GD, Sollaccio D, Gomez-Fernandez CR, et al. Evaluation of immunohistochemical fine sectioning for sentinel lymph node biopsy in oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144(2):216-9. Epub 2011 Jan 4. <http://dx.doi.org/10.1177/0194599810391199>
  29. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross GL, et al. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. *Ann*

- Surg Oncol* 2005;12:919-24.  
<http://dx.doi.org/10.1245/ASO.2005.11.024>  
PMid:16177861
30. Werner JA, Dunne AA, Ramaswamy A, et al. Sentinel node detection in N0 cancer of the pharynx and larynx. *Br J Cancer* 2002;87:711-715.  
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6600445>  
PMid:12232751 PMCID:2364270
  31. Ross G, Shoaib T, Soutar DS, et al. The use of sentinel node biopsy to upstage the clinically N0 neck in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1287-1291.  
PMid:12431172
  32. Sandro J. Stoeckli, MD Sentinel Node Biopsy for Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Laryngoscope 2007;117:1539-1551.
  33. Jeong HS, Baek CH, Son YI, et al. Sentinel lymph node radiolocalization with 99mTc filtered tin colloid in clinically node-negative squamous cell carcinomas of the oral cavity. *J Korean Med Sci* 2006;21(5):865-70.  
<http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2006.21.5.865>  
PMid:17043421 PMCID:2721997
  34. Byers RM, Weber RS, Andrews T, et al. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* 1997;19:14-9.  
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0347\(199701\)19:1<14::AID-HED3>3.0.CO;2-Y](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0347(199701)19:1<14::AID-HED3>3.0.CO;2-Y)
  35. Rogers SN, Ferlito A, Pelliteri PK, et al. Quality of life following neck dissections (review). *Acta Otolaryngol* 2004;124:231-236.  
<http://dx.doi.org/10.1080/00016480310015317>  
PMid:15141748
  36. Tschopp L, Nuyens M, StauVer E, et al. The value of frozen section analysis of the sentinel lymph node in clinically N0 squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:99-102.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2004.09.010>  
PMid:15632917
  37. Ferris RL, Xi L, Seethala RR, et al. Intraoperative qRT-PCR for detection of lymph node metastasis in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(7):1858-66. Epub 2011 Feb 25.  
<http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-3110>
  38. Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2010;28(8):1395-400. Epub 2010 Feb 8.  
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.20.8777>
  39. Zhang Y, Wang J, Zhou Z. Experimental study of sentinel lymph node biopsy in larynx by using radioactive Nano tracer. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2010;24(18):847-50.  
PMid:21254656
  40. Lawson G, Matar N, Nollevaux MC, et al. Reliability of sentinel node technique in the treatment of N0 supraglottic laryngeal cancer. *Laryngoscope* 2010;120(11):2213-7.  
<http://dx.doi.org/10.1002/lary.21131>  
PMid:20949579
  41. Tomifuji M, Shiotani A, Fujii H, et al. Sentinel node concept in clinically n0 laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(9):2568-75. Epub 2008 Jun 24.  
<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-008-0008-x>
  42. Cheng Y, Wang BQ, Li SJ, et al. Significance of sentinel lymph node detection for cN0 laryngeal carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2009;31(7):532-5.  
PMid:19950703
  43. Bhat MA, Naikoo ZA, Dass TA, et al. Role of intraoperative sentinel lymph node mapping in the management of carcinoma of the esophagus. *Saudi J Gastroenterol* 2010;16(3):168-73.  
<http://dx.doi.org/10.4103/1319-3767.65186>  
PMid:20616411 PMCID:3003219
  44. MR Pelizzo, A Toniato, N Sorgato, et al. 99Tc nanocolloid sentinel node procedure in papillary thyroid carcinoma: our mono-institutional experience on a large series of patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009;29(6):321-325.  
PMid:20463837 PMCID:2868210