

Преимущества биопсии «сторожевого» лимфатического узла перед фасциально-футлярным иссечением клетчатки шеи (обзор литературы)

И. С. Романов^{1,2}, С. В. Ширяев¹, Я. В. Вишневецкая¹

¹Отдел опухолей головы и шеи ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, Москва;
²кафедра онкологии, факультет усовершенствования врачей ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

Контакты: Илья Станиславович Романов drromanov@mail.ru

Проанализированы литературные данные о биопсии «сторожевого» лимфатического узла у больных раком полости рта и показаны ее преимущества перед превентивным фасциально-футлярным иссечением клетчатки шеи: менее выраженные функциональные и косметические последствия, возможность детального патоморфологического анализа удаленных макропрепаратов клетчатки шеи с иммуногистохимическими исследованиями.

Ключевые слова: сторожевой лимфатический узел, рак полости рта, фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи

The advantages of sentinel lymph node biopsy over functional neck dissection (a review of literature)

I.S. Romanov^{1,2}, S.V. Shiryayev¹, Ya.V. Vishnevskaya¹

¹Department of Head and Neck Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;
²Department of Oncology, Postgraduate Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

The paper analyzes the data available in the literature on sentinel lymph node biopsy in patients with oral cancer and shows its advantages over prophylactic neck dissection: less pronounced functional and cosmetic consequences, the possibility of a detailed pathomorphological analysis of removed neck lymph nodes macrospecimens with immunohistochemical studies.

Key words: guardian lymph node, oral cancer, fascial encasement excision of neck fat

Что дает биопсия «сторожевого» лимфатического узла при раке полости рта?

В настоящее время в крупных онкологических клиниках мира для уточнения N-стадии рака полости рта используют методику биопсии «сторожевого» лимфатического узла. В России ее используют пока только в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН и МНИОИ им. П. А. Герцена [1, 2].

В основе концепции «сторожевого» узла лежит предположение о лимфогенном распространении метастазов через первый дренирующий лимфатический узел, который принято называть «сторожевым», так как первый метастаз может появиться именно там [3]. Термин «сторожевой лимфатический узел» («sentinel lymph node») впервые ввел Ernest Gould в 1959 г. [4]. E. Gould et al. предложили выполнять экцизию ангулярного узла, обнаруженного в месте слияния передней и задней лицевой вен, для срочного гистологического исследования и последующего решения вопроса о проведении превентивной шейной лимфодиссекции. Авторы первыми попытались заменить профилактическую лимфодиссекцию малоинвазивным исследованием.

Позднее для поиска «сторожевого» узла начали использовать лимфосцинтиграфию, которая сегодня является основным методом исследования лимфатического дренажа опухолей головы и шеи [5–8]. В настоящее время используют в основном радиоактивный изотоп технеций^{99m} (^{99m}Tc), отличающийся коротким периодом полураспада (6 ч) и относительно низкой стоимостью. В США применяют профильтрованный ^{99m}Tc серный коллоид с периодом полураспада 10,5 ч, в Европе — ^{99m}Tc нанокolloид с периодом полураспада 4 ч [9, 10]. Используют также ^{99m}Tc человеческий альбумин, который транспортируется в лимфатической системе со скоростью примерно 10 см/мин и достигает «сторожевого» узла через 1–12 мин [11]. В России используют ^{99m}Tc нанокolloид, который сочетает в себе быстрый интралимфатический транспорт и длинный период сохранения в лимфатическом узле, что позволяет успешно провести лимфаденэктомию «сторожевого» узла даже через 24 ч после инъекции.

Методику идентификации «сторожевых» лимфатических узлов можно кратко описать следующим образом. Примерно за сутки до удаления первичной опухоли больному интра- или перитуморально вводят

радиоактивный изотоп. Если у пациента есть клинически нераспознанные регионарные метастазы, то радиофармпрепарат накапливается в «сторожевом» лимфатическом узле и через час после введения хорошо идентифицируется на экране эмиссионного томографа. Врач-радиолог определяет локализацию «сторожевого» узла с помощью гамма-зонда и делает метку на коже пациента для последующей биопсии этого узла. Отрицательный результат патоморфологического исследования маркированного узла позволяет избежать ненужной превентивной шейной лимфодиссекции.

Первые успешные биопсии «сторожевых» узлов после лимфосцинтиграфии с ^{99m}Tc и интраоперационной гамма-пробой у больных плоскоклеточным раком головы и шеи провели J.C. Alex и D.N. Krag в 1996 г. [12]. Авторам удалось идентифицировать 90 % «сторожевых» узлов. В 1999 г. T. Shoaib et al. [13] использовали комбинированный метод, включающий инъекции синего красителя, лимфосцинтиграфию и биопсию «сторожевого» узла под контролем гамма-зонда. В рандомизированное исследование включили 26 больных плоскоклеточным раком головы и шеи. Комбинированный метод позволил идентифицировать «сторожевые» узлы у 94 % пациентов, чувствительность метода составила 100 %. Результаты применения одного синего красителя оказались намного хуже. «Сторожевые» узлы выявлены только у 39 % больных, причем у 60 % из них отмечены ложно-отрицательные результаты. В последующем T. Shoaib et al. [14] пришли к заключению, что «сторожевой» узел «является точным отражением состояния регионарных лимфатических узлов, когда он обнаруживается на ранней стадии опухоли. При N0-стадии методика выявления «сторожевого» узла помогает идентифицировать его в клинически непредсказуемых областях».

В 2001 г. состоялась Первая международная конференция, посвященная биопсии «сторожевого» лимфатического узла при раке слизистой оболочки органов головы и шеи (First International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer). На ней подведены итоги многоцентрового исследования, включившего 316 больных плоскоклеточным раком органов головы и шеи cN0-стадии, которым в 22 крупных клиниках мира выполнены биопсии «сторожевого» узла с последующей шейной диссекцией для оценки диагностической точности биопсии [15]. «Сторожевые» узлы идентифицированы у 95 % пациентов, у 25 % выявлены регионарные метастазы. Общая чувствительность метода составила 90 %, частота ложно-отрицательных результатов — 4 %. Отмечена низкая чувствительность метода (57 %) в медицинских центрах, включивших в исследование менее 10 пациентов. Обнадешивающие результаты послужили поводом считать биопсию «сторожевого» лимфатического узла перспективным методом оценки N-стадии плоскоклеточного рака органов головы и шеи.

После конференции некоторые ученые попытались повторить методику исследования у небольшого числа больных и получили неоднозначные результаты [16–21]. В 2005 г. V. Paleri et al. [22] провели метаанализ 19 таких исследований. Авторы изучили данные 367 больных, у 301 из них был рак полости рта. «Сторожевые» узлы идентифицированы у 97,7 % пациентов. Чувствительность метода составила 92,6 %, частота ложно-отрицательных результатов — 3 %. Проведение биопсии не повлияло на уровни рецидивирования, безрецидивной выживаемости и смертности больных.

В 2004 г. G.L. Ross et al. [23] провели проспективное рандомизированное исследование, включившее 134 больных раком полости рта и ротоглотки стадии T1–2. У 79 пациентов выполнили биопсию «сторожевого» узла, у 55 — биопсию и шейную диссекцию. В первой группе «сторожевые» узлы идентифицированы у 93 % больных, у 34 % выявлены метастазы. Чувствительность метода составила 93 % и напрямую зависела от локализации опухоли, например, при раке дна полости рта чувствительность не превысила 80 %, при других локализациях — достигла 100 %. Следует отметить, что у больных с pN0-стадией опухоли в течение 2 лет было только 3,8 % рецидивов. Во 2-й группе зафиксировано 4 % ложно-отрицательных результатов биопсии «сторожевого» узла. Это исследование показало аналогичную эффективность биопсии «сторожевого» узла и шейной диссекции для идентификации «скрытых» регионарных метастазов рака полости рта и ротоглотки.

В 2006 г. F.J. Civantos et al. [24] опубликовали результаты биопсии «сторожевого» узла с последующей шейной диссекцией у 106 пациентов. У 43 из них был рак полости рта, у остальных — меланома кожи головы и шеи. «Скрытые» метастазы (pN+) выявлены у 46,5 % больных, у 65 % из них обнаружены метастазы и в других лимфатических узлах. Точность биопсии при опухолях T1 составила 100 %, частота ложно-положительных результатов — 10 %, предсказываемое значение отрицательного теста — 92 %. У 14 % больных «сторожевые» узлы находились вне анатомических зон, где по стандарту выполняется шейная диссекция.

В 2007 г. S.J. Stoeckli [25] опубликовал результаты наблюдения за 51 больным раком полости рта и ротоглотки после биопсии «сторожевого» лимфатического узла. Шейную диссекцию выполнили 40 % больных, у которых выявлены метастазы в «сторожевых» узлах. У 6 % пациентов с интактными «сторожевыми» узлами в период наблюдения диагностированы регионарные метастазы, что расценено как ложно-отрицательные результаты биопсии. Таким образом, предсказываемое значение отрицательного теста составило 94 %. Следует отметить, что у 13 % больных «сторожевые» узлы находились вне анатомических зон, где выполняется стандартная шейная диссекция. F.J. Civantos et al. [24] получили аналогичные данные.

В 2008 г. опубликованы результаты многоцентрового исследования American College of Surgeons Oncology Group Z0360 Validation Trial [26], включавшего 137 больных плоскоклеточным раком полости рта стадии cN0. «Сторожевые» узлы выявлены у 99,3 % больных, «скрытые» метастазы (pN+) — у 26 %. При патоморфологическом исследовании с окраской гематоксилин-эозином предсказываемое значение отрицательного теста составило 94 %. При опухолях дна полости рта, как и в исследовании G. L. Ross [23], предсказываемое значение отрицательного теста для биопсии «сторожевого» узла было низким — 88,5 %, для опухолей полости рта других локализаций — 95,4 %. Частота ложноотрицательных результатов составила 5 %.

В 2012 г. ученые из Англии K. Andy et al. [27] представили на конференции результаты крупного многоцентрового европейского исследования European Sentinel Node Study (SENT), начатого в 2006 г. Всем 425 больным раком полости рта стадии cT1–2N0, включенным в исследование, проведена комбинированная биопсия «сторожевого» узла в объеме дооперационной лимфо-сцинтиграфии с интраоперационным использованием гамма-зонда и синего красителя. Идентифицированные «сторожевые» узлы исследовали и при наличии метастазов в течение 3 недель проводили шейную диссекцию. Метастазы в «сторожевых» узлах выявлены у 26 % больных. Частота ложноотрицательных результатов биопсии составила 2 %, частота регионарных рецидивов после шейных диссекций — 11,1 %. Чувствительность методики составила 93 %, предсказываемое значение отрицательного теста — 97 %.

Преимущества биопсии «сторожевого» лимфатического узла перед фасциально-фулярным иссечением клетчатки шеи

Анализируя данные различных исследований, мы сравнили результаты биопсии «сторожевого» лимфатического узла и превентивных фасциально-фулярных иссечений клетчатки шеи у больных с cN0-стадией опухоли, что позволило нам выделить 3 основных преимущества биопсии.

1. Менее выраженные функциональные и косметические последствия [28, 29]. Так, в исследовании F. Schiefke et al. [28] после биопсии наблюдалось меньше послеоперационных осложнений и более высокое качество жизни больных плоскоклеточным раком головы и шеи, чем после шейной диссекции. Пациенты отмечали меньше нарушений глотания и чувствительности, не было грубых косметических дефектов и нарушений функции плечевого сустава, меньше страх возможного прогрессирования опухоли. В 2010 г. G. Lawson et al. [29] подтвердили выводы F. Schiefke et al. [28] и отметили аналогичный уровень регионарного контроля после биопсии и модифицированной радикальной шейной диссекции. Другие исследователи

также наблюдали более высокую частоту послеоперационных осложнений шейной диссекции [30–33].

2. Идентификация «проскочивших» регионарных метастазов и особенностей лимфоотока. Так, благодаря биопсии R. M. Myers et al. [34] выявили 16 % «проскочивших» метастазов рака языка. F. J. Civantos et al. [24] обнаружили 13,6 % «сторожевых» узлов за пределами зоны стандартной шейной диссекции. Таким образом, методика биопсии «сторожевого» лимфатического узла позволяет лучше оценивать особенности лимфоотока, чем стандартная шейная диссекция.

3. Прицельное изучение патоморфологического материала. После шейной лимфодиссекции патоморфологу необходимо изучить большое количество удаленных лимфатических узлов, поэтому он, как правило, делает лишь один срез каждого узла и проводит рутинные исследования с гематоксилином и эозином, при которых можно легко пропустить микрометастазы, не попавшие в срез. После биопсии патоморфолог изучает только один или несколько «сторожевых» узлов, поэтому может выполнить сразу много срезов одного узла и провести не только рутинный анализ, но и иммуногистохимические исследования, позволяющие идентифицировать и микрометастазы, и единичные опухолевые клетки. Представляя результаты большого многоцентрового исследования ACOSOG Z0360, F. Civantos Jr et al. [26] отметили, что из-за недостатка времени и больших финансовых затрат у них не было возможности полностью изучить все лимфатические узлы, удаленные при шейной диссекции, выполнить множество серийных срезов и провести иммуногистохимические исследования.

Нужно ли идентифицировать микрометастазы рака полости рта?

В настоящее время в литературе все чаще обсуждается вопрос, стоит ли идентифицировать микрометастазы. J. A. Woolgar et al. [35] и J. Stoeckli et al. [36] считают важным выявлять даже минимальное метастатическое поражение лимфатического узла. J. A. Woolgar et al. [35] подчеркивают большее прогностическое значение микроскопической экстракапсулярной инвазии, чем размеров пораженного лимфатического узла. J. Stoeckli et al. [36] разделили «скрытые» регионарные метастазы плоскоклеточного рака головы и шеи на 3 категории: изолированные опухолевые клетки, микрометастазы (инфильтрация паренхимы лимфатического узла менее 2 мм в диаметре) и макрометастазы (более 2 мм в диаметре). В работе T. Atula et al. [37] дополнительные серийные срезы и иммуногистохимическое исследование, проведенные после шейной диссекции, помогли дополнительно идентифицировать 31,4 % регионарных метастазов по сравнению с обычным гистологическим исследованием. Это 40 % больных с макрометастазами, 46 % — с микрометастазами

и 20 % – с изолированными опухолевыми клетками. По данным анализа NCCN за 2000 г. [38], микрометастазы и изолированные опухолевые клетки повышают риск регионарного рецидива на 20 %, поэтому NCCN рекомендует дополнительное терапевтическое воздействие на зоны регионарного метастазирования. Опираясь на эти данные, Вторая международная конференция по биопсии «сторожевого» узла у больных раком слизистой оболочки органов головы и шеи (Second International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer) рекомендовала исследование всех «сторожевых» узлов с помощью серийных срезов, окраски гематоксилином и эозином и иммуногистохимического анализа цитокератинов для идентификации микрометастазов [39].

Таким образом, можно констатировать, что биопсия «сторожевого» лимфатического узла:

1) снижает частоту возможных послеоперационных осложнений за счет уменьшения количества шейных диссекций;

2) дает возможность идентифицировать «проскочившие» регионарные метастазы;

3) позволяет провести детальный патоморфологический анализ удаленных макропрепаратов клетчатки шеи с иммуногистохимическими исследованиями.

По данным литературы, у больных плоскоклеточным раком полости рта биопсия «сторожевого» лимфатического узла является высокочувствительным методом диагностики с низким уровнем ложно-отрицательных результатов, что дает возможность иден-

тифицировать аномалии лимфоколлекторов [24, 25], выявить «сторожевые» узлы вне зон классического фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи. По данным V. Paleri et al. [22], у больных с ранними стадиями рака полости рта биопсия «сторожевого» лимфатического узла, выполненная без шейной диссекции, не ухудшает отдаленные результаты лечения. Основным недостатком методики выявления «сторожевого» узла является его сложная идентификация при опухолях дна полости рта. Большинство исследователей считает, что это связано с близостью первичной опухоли и лимфатических узлов I и IIА уровней, когда радиоактивное излучение от первичной опухоли часто маскирует сигнал от «сторожевых» узлов [23, 26].

В настоящее время изучение методики биопсии «сторожевого» лимфатического узла продолжается, и сегодня трудно ответить на вопрос, войдет ли это дорогостоящее исследование со сложной логистикой в стандарты диагностики N-стадии рака слизистой оболочки полости рта. Сторонники интраоперационного картирования лимфодренажа считают, что при интактных лимфатических узлах биопсия позволяет избежать «ненужной» превентивной шейной лимфодиссекции и ее последствий: шрамов, контрактур, нарушений чувствительности и постоянного лимфатического отека. Противники биопсии утверждают, что фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи само по себе уже является операцией с минимальными осложнениями. Кто из них прав, покажут будущие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Решетов И.В., Кравцов С.А., Маторин О.В. и др. Разработка методики определения «сторожевых» лимфатических узлов методом радиодетекции аппаратом РИГ-10П. Материалы X Российского онкологического конгресса. Москва, 21–23 ноября 2006 г. С. 198.
2. Романов И.С., Оджарова А.А., Удинцов Д.Б. и др. Выявление «сторожевых» лимфатических узлов при плоскоклеточном раке полости рта с применением дооперационной лимфосцинтиграфии. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2012;57(6):58–67.
3. Werner J.A., Davis R.K. Metastases in head and neck cancer. New York: Springer, 2004. P. 233.
4. Gould E.A., Winship T., Philbin P.H., Kerr H.H. Observations of a “sentinel node” in cancer of the parotid. Cancer 1960;13:77–8.
5. Seaman W.B., Powers W.E. Studies on the distribution of radioactive colloidal gold in regional lymph nodes containing cancer. Cancer 1955;8:1044–6.
6. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977;39:456–66.
7. Fiori-Ratti L., Ventura S., Senin U., Nardi S. Study of the lymphatic system of the head and neck with Au-198 in normal condition and in oncologic pathology. I. Lymphoscintigraphy of the tongue and floor of the mouth. Valsalva 1966; 42(4):182–212.
8. Blakeslee D.B., Becker G.D., Simpson G.T. et al. Lymphoscintigraphy of the neck. Otolaryngol Head and Neck Surg 1985;93:361–5.
9. Borgstein P.J., Pijpers R., Comans E.F. et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. J Am Coll Surg 1998;186(3):275–83.
10. Кукушкина М.Н., Коровин С.И., Солодяникова О.И. и др. Биопсия «сторожевых» лимфатических узлов при меланоме кожи. Клиническая онкология 2011;4(4):34–40.
11. Nathanson S.D., Nelson L., Karvelis K.C. Rates of flow of technetium-99m-labeled human serum from peripheral injection sites to sentinel lymph nodes. Ann Surg Oncol 1996;3:329–35.
12. Alex J.C., Krag D.N. The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. Surg Oncol Clin N Am 1996;5(1):33–41.
13. Shoaib T., Soutar D.S., Prosser J.E. et al. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 1999;21:728–33.
14. Shoaib T., Soutar D.S., MacDonald D.G. et al. The accuracy of head and neck carcinoma sentinel lymph node biopsy in the clinically N0 neck. Cancer 2001;91: 2077–83.
15. Ross G.L., Shoaib T., Soutar D.S. et al. The First International Conference on Sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer and adoption of a multicenter

- trial protocol. *Ann Surg Oncol* 2002;9:406–10.
16. Alex J.C., Sasaki C.T., Krag D.N. et al. Sentinel lymph node radiolocalisation in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2000;110:198–203.
17. Pitman K.T., Johnson J.T., Edington H. et al. Lymphatic mapping with isosulfan blue dye in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:790–3.
18. Chiesa F., Mauri S., Grana C. et al. Is there a role for sentinel node biopsy in early N0 tongue tumors? *Surgery* 2000;128:16–21.
19. Zitsch R.P. III, Todd D.W., Renner G.J., Singh A. Intraoperative radiolymphoscintigraphy for detection of occult nodal metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:662–6.
20. Barzan L., Sulfaro S., Albert F. et al. Gamma probe accuracy in detecting the sentinel lymph node in clinically N0 squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:794–8.
21. Werner J.A., Dünne A.A., Ramaswamy A. et al. The sentinel node concept in head and neck cancer: Solution for the controversies in the N0 neck? *Head Neck* 2004;7:603–11.
22. Paleri V., Rees G., Arullendran P. et al. Sentinel node biopsy in squamous cell cancer of the oral cavity and oral pharynx: a diagnostic meta-analysis. *Head Neck* 2005;27:739–47.
23. Ross G.L., Soutar D.S., MacDonald D.G. et al. Sentinel node biopsy in head and neck cancer: preliminary results of a multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2004;11:690–6.
24. Civantos F.J., Moffat F.I., Goodwin W.J. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions: contrasts between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope* 2006;16:1–15.
25. Stoeckli S.J. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2007;117:1539–51.
26. Civantos F. Jr, Zitsch R., Bared A. et al. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Surg Oncol* 2008;97:683–90.
27. Andy K., Schilling C., Gurney B., McGurk M. Interim results of the Sentinel European node trial (SENT). Abstracts for the 5th European Conference on Head and Neck Oncology 18–21 April 2012 in Poznan, Poland. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269(4):1332.
28. Schiefke F., Akdemir M., Weber A. et al. Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection. *Head Neck* 2009;31:503–12.
29. Lawson G., Kesch S., Matar N. et al. Functional sequelae and quality of life after sentinel node excision versus modified radical neck dissection in patients with oropharyngeal and supraglottic cancer with clinically negative neck. 4th World Congress of International Federation of Head and Neck Oncologic Societies “Shifting Paradigms in Head and Neck Oncology”. June 15–19, 2010, Seoul, Korea. Abstract book, p. 217.
30. Rogers S.N., Ferlito A., Pelliteri P.K. et al. Quality of life following neck dissections (review). *Acta Otolaryngol* 2004;124:231–6.
31. Terrell J.E., Chepeha D.B. Clinical predictors of quality of life in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:401–8.
32. Chepeha D.B., Taylor R.J., Chepeha J.C. et al. Functional assessment using Constant’s Shoulder scale after modified radical and selective neck dissection. *Head Neck* 2002;24:432–6.
33. Kuntz A.L., Weymuller E.A. Jr. Impact of neck dissection on quality of life. *Laryngoscope* 1999;109:1334–8.
34. Byers R.M., Weber R.S., Andrews T. et al. Frequency and therapeutic implications of ‘skip metastases’ in the neck from squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* 1997;19:14–9.
35. Woolgar J.A., Rogers S.N., Lowe D. et al. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol* 2003;9:130–7.
36. Stoeckli J., Pfaltz M., Steinert H. et al. Histopathological features of occult metastasis detected by sentinel lymph node biopsy in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2002;112:111–5.
37. Atula T., Hunter K.D., Cooper L.A. et al. Micrometastases, and isolated tumour cells in sentinel lymph nodes in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *EJSO* 2009;35:532–8.
38. The National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines for Cancer of the Head and Neck, version 1.2000. Rockville, PA: The National Comprehensive Cancer Network, Inc.; 2000.
39. Stoeckli S.J., Pfaltz M., Ross G.L. et al. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12(11):919–24.