

**Estado atual da segurança e aplicabilidade da biópsia de linfonodo
sentinela no CECO em estágios iniciais/**

**Current status of safety and applicability of sentinel lymph node
biopsy in early-stage CECO**

DOI:10.34117/bjdv8n4-360

Recebimento dos originais: 21/02/2022

Aceitação para publicação: 31/03/2022

Sofia Prado

Estudante de Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075

E-mail: sofia.prado@sempreceub.com

Danielle Braz Amarílio da Cunha

Estudante de Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075

E-mail: danielle.brazc@sempreceub.com

Júlia Pinheiro São Pedro

Estudante de Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075

E-mail: julia.pinheiro@sempreceub.com

Juliana Barrozo Fernandes Borges

Estudante de Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075

E-mail: juliana.bb@sempreceub.com

Lucca Caminha Tokarski

Estudante de Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075

E-mail: lucca.tokarski@sempreceub.com

Regina Tavares Carmona

Estudante de Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075

E-mail: regina.carmona@sempreceub.com

Sarah Godoi de Carvalho

Estudante de Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075

E-mail: sarah.godoi@sempreceub.com

Yngrid Carneiro de Aguiar

Estudante de Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075

E-mail: yngrid.carneiro@sempreceub.com

Carmen Dea Ribeiro de Paula

Professora titular

Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075

E-mail: carmen.paula@ceub.edu.br

RESUMO

INTRODUÇÃO: O carcinoma espinocelular da cavidade oral (CECO) consiste em um dos principais tipos de câncer bucal e tem como principal característica um forte padrão de disseminação para os linfonodos cervicais. O presente estudo visa analisar a segurança e aplicabilidade da biópsia do linfonodo sentinela (BLS) nos pacientes portadores de CECO em estágios iniciais e suas implicações clínicas no âmbito diagnóstico, prognóstico e terapêutico. **METODOLOGIA:** Este estudo compreende em uma revisão narrativa de literatura, cuja busca foi feita nas bases de dados PubMed/MEDLINE, utilizando os descritores “Sentinel Lymph Node Biopsy”, “Squamous Cell Carcinoma”, “Mouth” associados ao operador booleano AND. Foram selecionadas publicações disponíveis na íntegra entre o período de 2016 a 2021, totalizando 77 resultados. Após a leitura aprofundada e análise crítica, foram utilizados 32 artigos para a realização do presente estudo. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A BLS tem demonstrado ser um método alternativo oncológicamente seguro e menos invasivo capaz de estadiar confiavelmente os pacientes em estágios iniciais e de identificar metástases ocultas com boa sensibilidade. Estudos revelam a superioridade da BLS com relação a mastigação, aparência e qualidade de vida em comparação ao esvaziamento cervical seletivo (ECS). A BLS também é capaz de identificar padrões atípicos de drenagem linfática e metástases saltadas, que poderiam passar despercebidas com o ECS. Por outro lado, as taxas de falsos negativos da BLS para cânceres de cabeça e pescoço podem atingir até 14%. Essa técnica possui também algumas limitações, como a dificuldade na identificação de metástases ocultas perto do tumor e local de injeção devido a alta radioatividade na região, podendo ser malsucedida em 3,4 a 7% dos casos. **CONCLUSÃO:** Tendo em vista as altas taxas de ECS desnecessários e a redução da sobrevida mediante a espera cautelosa, a classe médica em conjunto com a equipe multidisciplinar, deve ter ciência do crescente corpo de evidências que sugere a respeito da implementação da BLS como alternativa pertinente no manejo de casos de CECO em estágio inicial.

Palavras-chave: “biópsia de linfonodo sentinela”, “carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço”, “dermatologia” e “oncologia”.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is one of the main types of oral cancer and is characterized by a strong pattern of dissemination to the cervical lymph nodes. The present study aims to analyze the safety and applicability of sentinel lymph node biopsy (SLB) in patients with early-stage OSCC and its clinical implications in the diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. **METHODOLOGY:** This study is a narrative review of literature, which was searched in the PubMed/MEDLINE databases, using the keywords "Sentinel Lymph Node Biopsy", "Squamous Cell Carcinoma", "Mouth" associated with the Boolean operator AND. Publications available in full between the period 2016 to 2021 were selected, totaling 77 results. After in-depth reading and critical analysis, 32 articles were used to conduct the present study. **RESULTS AND DISCUSSION:** BLS has been shown to be an oncologically safe and less invasive alternative method capable of reliably staging patients at early stages and identifying occult metastases with good sensitivity. Studies show the superiority of BLS with regard to chewing, appearance, and quality of life compared to selective neck dissection (SCE). BLS is also able to identify atypical lymphatic drainage patterns and skipped metastases, which might go undetected with ECS. On the other hand, the false negative rates of BLS for head and neck cancers can be as high as 14%. This technique also has some limitations, such as difficulty in identifying occult metastases near the tumor and injection site because of the high radioactivity in the region, and it may be unsuccessful in 3.4 to 7% of cases. **CONCLUSION:** In view of the high rates of unnecessary SCT and reduced survival by cautious waiting, the medical profession together with the multidisciplinary team should be aware of the growing body of evidence suggesting the implementation of BLS as a pertinent alternative in the management of early-stage OSCC cases.

Keywords: "sentinel lymph node biopsy", "head and neck squamous cell carcinoma", "dermatology" and "oncology".

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular da cavidade oral (CECO) consiste em um dos principais tipos de câncer bucal. Ele também espelha o tipo de câncer de cabeça e pescoço não melanoma mais comum do mundo, afetando principalmente a população masculina [1]. No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o CECO constitui uma neoplasia de expressão significativa, sendo o quinto principal tipo de câncer entre os homens brasileiros [2]. Portanto, sabendo-se de sua alta representatividade, se faz de suma importância uma melhor compreensão dessa neoplasia e de sua abordagem.

Esse tipo de carcinoma bucal possui marcante padrão de disseminação para linfonodos cervicais. Nos estágios iniciais da doença, metástases ocultas nos linfonodos podem ser observadas em 20-30% dos pacientes, mesmo combinando opções diagnósticas -como aspiração por agulha fina guiada por ultrassonografia, ressonância magnética e tomografia computadorizada- para a avaliação [3]. Para Seferin et al., os

valores da incidência de tais metástases ocultas podem variar em até 10-50% dos casos [4]. Por esse fato, a investigação constante desses pacientes é de extrema valia para melhor tratamento e prognóstico.

Anteriormente, para pacientes em estágios iniciais de carcinoma espinocelular de boca (T1/T2 N0), o manejo do pescoço consistia em duas opções: (1) esvaziamento cervical seletivo (ECS)/Linfadenectomia Cervical ou (2) vigilância com observação da evolução do paciente. Entretanto, ambas opções podem trazer riscos aos pacientes [4]. Nesse sentido, uma opção alternativa, segura e menos invasiva vem sendo utilizada em pacientes nos estágios iniciais da doença: a biópsia do linfonodo sentinela (BLS). A base desse procedimento se alicerça no fato de que o fluxo linfático do tumor primário segue sequencialmente para o linfonodo sentinela em um primeiro momento, e, posteriormente, para outros linfonodos regionais. Assim, a BLS consiste em um procedimento de estadiamento diagnóstico menos agressivo ao paciente, que visa a identificação do primeiro linfonodo de drenagem do tumor primário. Além disso, ela também funciona como um importante instrumento para a avaliação do estado histopatológico do tumor, contribuindo para o melhor manejo do paciente [3,4].

O presente estudo visa analisar a segurança e aplicabilidade da biópsia do linfonodo sentinela (BLS) nos pacientes portadores de CECO em estágios iniciais e suas implicações clínicas no âmbito diagnóstico, prognóstico e terapêutico.

2 METODOLOGIA

Este estudo refere-se a uma revisão narrativa de literatura na qual se empregou os seguintes descritores disponibilizados no Medical Subject Headings (MESH): “Sentinel Lymph Node Biopsy”, “Squamous Cell Carcinoma” e “Mouth”, cujas combinações foram feitas por meio do operador booleano “AND”. Para a elaboração da pesquisa, foi realizada uma busca na base de dados PubMed/MEDLINE, durante o mês de outubro de 2021. Dividiu-se em etapas a construção dessa revisão, iniciando-se com a identificação da temática proposta, seguida da utilização de filtros que resultaram na exclusão dos trabalhos não disponíveis na íntegra, duplicados ou que não se encaixavam no objetivo proposto, restringindo a busca para publicações entre o período de 2016 a 2021 por serem produções literárias mais recentes. Não houve limitações quanto aos idiomas, com o objetivo de ampliar o estudo acerca do tema. Durante a busca bibliográfica, foram encontrados um total de 77 artigos. Após a análise dos títulos e dos resumos, cumpriu-se a leitura completa de 42 publicações. Em seguida, a partir de uma avaliação crítica e

detalhada, foram selecionados 32 artigos para compor o presente estudo, sendo que 10 consistem em estudo de coorte, 1 em observacional, 1 em transversal e 14 em revisão da literatura, nos quais os métodos utilizados incluem revisão sistemática e meta-análise. Além disso, dentre as pesquisas selecionadas, havia também 6 ensaios clínicos. As publicações ocorreram entre os anos de 2016 e 2021 e cujas informações demonstraram contribuir para a análise da temática pretendida.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a utilização da biópsia de linfonodo sentinela no carcinoma espinocelular da cavidade oral, tipo histológico mais comum de neoplasia maligna da cavidade oral [5], responsável por 90% dos casos [6, 7] com uma incidência global estimada em 275.000 casos por ano. Os principais sítios de apresentação deste tumor são na parte oral da língua e no assoalho da boca [8].

4 ESTADIAMENTO DO CECO

A evolução da doença é mensurada a partir do sistema TNM-AJCC. De acordo com estudo feito por Vassiliou et al., cerca de 40 a 50% dos pacientes com CECO apresentam o estágio I e II da doença, no momento do diagnóstico (T1-2N0) [8].

4.1 FATORES DE MAU PROGNÓSTICO

O carcinoma espinocelular (CEC) tende a metastatizar primeiramente para linfonodos regionais, ao invés de se espalhar por via hematogênica para regiões mais distantes [9]. Assim, durante os estágios iniciais dessa neoplasia, metástases ocultas nos linfonodos podem ser observadas em 20 a 40% dos pacientes [6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17], sendo este o principal fator prognóstico desse tipo de carcinoma, reduzindo significativamente a sobrevida dos pacientes [17, 18, 19, 20]. A probabilidade do tumor sofrer metástase aumenta conforme ele cresce verticalmente. Este crescimento pode ser mensurado através da profundidade de invasão (DOI), o método mais utilizado, através da espessura ou por marcadores moleculares. [8, 17, 21].

5 RECURSOS DIAGNÓSTICOS PARA METÁSTASES LINFONODAIS

É primordial realizar uma análise precisa dos linfonodos cervicais a fim de detectar precocemente as metástases nessa região. A palpação das cadeias de linfonodos e as técnicas de imagem convencionais, no entanto, não são suficientes para alterar as

estratégias de tratamento ou detectar metástases subclínicas pequenas ou microscópicas [9, 20, 22].

5. 1 ABORDAGEM DO LINFONODO NÃO DETECTÁVEL CLINICAMENTE

Pacientes com CECO em estágio inicial possuem três opções de manejo atualmente: o esvaziamento cervical seletivo (ECS), a conduta observacional e a biópsia de linfonodo sentinela (BLS) [4].

5. 1. 1 Esvaziamento cervical seletivo (ECS)

O ECS consiste na remoção cirúrgica das principais vias de drenagem do pescoço. Esse método surgiu como uma alternativa à falta de precisão de exames clínicos e de imagem para confirmar a presença de metástase ocultas nos linfonodos cervicais [23]. A dissecação cervical possui como benefício o fato de ser um procedimento de única fase, sem a necessidade de ferramentas, como a medicina nuclear e a histopatologia avançada [27]. Em função disso, ainda é considerada a terapia de escolha em diversas instituições especializadas no tratamento desse tipo de patologia. Entretanto, mostrou-se que essa técnica é considerada desnecessária em 60 a 80% dos casos [6, 9, 10, 12, 15, 16], além de aumentar o risco de possíveis complicações pós-operatórias, como anestesia ou parestesia da orelha e pescoço, paralisia do lábio inferior, cervicalgia, incapacidade do ombro, linfedema, retração cervical e alterações na aparência do indivíduo [4]. Dessa forma, os pacientes podem ter a sua qualidade de vida comprometida [24]. Apesar dessas limitações, de acordo com a The National Comprehensive Cancer Network, a ECS se mostrou semelhante às outras técnicas com relação à sobrevida global, valor preditivo negativo, risco de recorrência e sobrevida livre de doença. Assim, essa técnica ainda é utilizada e defendida por alguns autores e profissionais.

5. 1. 2 Conduta observacional

A conduta observacional, apesar de evitar possíveis morbidades pós-operatórias, é extremamente perigosa devido à alta taxa de metástases nodais ocultas [11].

5. 1. 3 Biópsia de linfonodo sentinela (BLS)

Como alternativa, surgiu na última década a BLS, que é um método menos invasivo que baseia-se na teoria de que o fluxo de um tumor primário segue primeiro para o linfonodo sentinela (linfonodo inicial de uma cadeia, o primeiro a ser afetado pelo

tumor) e em seguida para a bacia do linfonodo remanescente [6, 15, 25, 26]. Essa técnica é de extrema importância para estadiamento, prognóstico e manejo de muitos tipos de câncer, como no câncer de mama [10], e muitos estudos demonstraram a sua eficácia na detecção de metástases ocultas em estágios iniciais [27]. Além disso, quando há um tumor de tamanho indefinido e sem evidência clínica ou radiográfica da extensão do envolvimento linfático, a BLS é muito útil para a obtenção de informações para o estadiamento final do tumor.

O método em questão é feito utilizando-se técnicas para a identificação do linfonodo sentinela, como as injeções peritumorais com radiotraçadores (sendo o tecnécio-99m o mais usado) [3]. Recentemente foi desenvolvida uma técnica mais rápida utilizando verde de indocianina (ICG), um corante fluorescente que pode ser rastreado no intraoperatório, no entanto, trata-se de uma técnica nova que requer mais estudos para comprovação de sua segurança e eficácia nos CECOs [7, 15]. Após esse processo, realiza-se a linfocintilografia e imagens por tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT-CT) [3]. Alguns marcadores, como corante azul, fluorescência e o Lymphoseek® (receptor mediado por traçador linfático) podem auxiliar na identificação dos nódulos quentes (hipercaptantes) [28]. A partir disso, os linfonodos sentinelas podem ser marcados na pele do paciente para retirada cirúrgica e posterior avaliação histopatológica [22, 29]. Em caso de biópsia positiva, um tratamento complementar (ECS, radioterapia) é aplicado; porém, diante de um resultado negativo, justifica-se uma espera vigilante do paciente [3, 17].

Dessarte, a biópsia do linfonodo sentinela é capaz de estadiar confiavelmente os pacientes com a doença em estágios iniciais e de identificar metástases ocultas com uma boa sensibilidade [30], além de ser um método mais rápido e com melhor resultado estético [14]. Considerando que cerca de 30% dos pacientes apresentam metástases ocultas, enquanto aproximadamente 60% dos pacientes são submetidos ao esvaziamento cervical seletivo sem necessidade [4], a biópsia de linfonodo sentinela no CECO diminui a quantidade de cirurgias desnecessárias em pacientes de baixo risco e permite o tratamento específico para os pacientes de alto risco [30]. Desse modo, os indivíduos que não apresentam sinais de metástases no linfonodo sentinela podem evitar os procedimentos cirúrgicos padrões, contribuindo para melhora na qualidade de vida e redução da mortalidade e diminuição dos gastos com o tratamento [4, 30].

A técnica em questão evita as complicações que podem ocorrer frente ao esvaziamento cervical, pois promove a remoção cirúrgica dos linfonodos que realmente

apresentam risco para a doença, evitando um esvaziamento amplo, muitas vezes, sem necessidade, reduzindo o risco de sequelas [4, 22]. Dessa forma, apesar de alguns estudos demonstrarem que não há diferenças entre pacientes que realizaram o ESC e a BLS, as taxas de morbidade do último procedimento são significativamente menores [31]. Seferin et al., revelou que os pacientes submetidos à biópsia apresentaram superioridade com relação a mastigação e obtiveram um aumento de 10% na pontuação média de qualidade de vida [4]. Romer et al., apontou, ainda, que pacientes com CECO que realizaram a BLS associada a ressecção transoral sem reconstrução apresentaram excelente resultado com relação a fala e deglutição [31].

A BLS também pode ser usada para indicar prosseguir com esvaziamento cervical seletivo, já que a biópsia é capaz de revelar micrometástases em 30% dos casos. Matsuzuka et al., observou que pacientes com lesões metastáticas de linfonodos sentinela < 0,2 mm não apresentaram distribuição metastática para outros linfonodos, sugerindo uma possibilidade de determinar a necessidade do ECS [32]. No entanto, ainda não há consenso a respeito da indicação do ECS, já que alguns autores sugerem outros parâmetros.

Outrossim, apesar da maioria das lesões da cavidade oral ter drenagem para os níveis I, II e III do pescoço ipsilateral, alguns pacientes possuem padrões atípicos de drenagem linfática ou metástases saltadas (correspondendo de 3,5 a 10% dos casos) [33]. Assim, a biópsia de linfonodo sentinela é capaz de identificar esses focos anômalos, que poderiam passar despercebidos com o ECS [6, 14, 22, 34].

Por outro lado, as taxas de falsos negativos da BLS para cânceres de cabeça e pescoço podem atingir taxas de até 14%, devido à obstrução/redirecionamento do fluxo linfático por um tumor de grande dimensão, injeção irregular do radionuclídeo ou camuflagem do linfonodo sentinela por um sinal radioativo oriundo de um tumor próximo [35]. Porém, o aperfeiçoamento da técnica e o auxílio da tecnologia são capazes de reduzir essa porcentagem [13, 28, 30]. Estudos mostram também que a biópsia de linfonodo sentinela pode aumentar a complexidade do ECS, devido a cicatriz, inflamação e infecção do local do procedimento. Além disso, a BLS não é um método isento de complicações, podendo ocorrer temporariamente fraqueza mandibular marginal por 1 ano em 3,8% dos casos em que o paciente realizou a BLS isoladamente e 17,7% na sua associação com o ECS. No entanto, não há relato de complicações permanentes. Dados apontam também que a BLS foi malsucedida em 3,4 a 7% dos casos [33]. Outra questão a ser abordada é a baixa disponibilidade de equipamentos necessários para a técnica da biópsia de linfonodo

sentinela, em países em desenvolvimento [4] e as limitações dessa técnica, como a dificuldade na identificação de metástases ocultas perto do tumor e local de injeção devido a alta radioatividade na região [6, 26].

6 CONCLUSÃO

A biópsia do linfonodo sentinela surgiu ao longo dos anos como uma ferramenta extremamente importante no manejo oncológico. O tratamento de pacientes com considerável risco de metástases ocultas tem sido um tópico muito discutido no meio médico. Com isso diversos estudos retrospectivos, prospectivos e metanálises demonstraram a eficácia do BLS na detecção de latentes metástases linfonodais cervicais em CECOs. Dessa forma, a BLS vem sendo implementada como um bom método de estadiamento diagnóstico na identificação precisa de pacientes que se beneficiariam da linfadenectomia seletiva formal ou irradiação cervical.

Os casos de CECOs em estágios iniciais que são submetidos a BLS mostram melhoras mais significativas no que se diz respeito a qualidade de vida, especialmente quanto à aparência e à mastigação, quando comparados aos pacientes que são submetidos ao esvaziamento cervical seletivo (ECS), o que corrobora com a afirmativa de que a BLS se mostra como uma alternativa menos invasiva se comparada ao último método citado.

Dessa forma, tendo em vista as altas taxas de ECS desnecessários e a redução da sobrevida mediante a espera cautelosa, a classe médica em conjunto com a equipe multidisciplinar, deve ter ciência do crescente corpo de evidências que sugere a respeito da implementação da BLS como alternativa pertinente no manejo de casos de CECO em estágio inicial. Com base no exposto nesta revisão, a BLS parece ser uma opção oncológicamente segura, menos invasiva e com menos morbidade se comparada ao ECS, permitindo um melhor prognóstico e tratamento adicional mais individualizado nos casos iniciais de carcinoma espinocelular da cavidade oral.

REFERÊNCIAS

- 1 Gill A, Vasani N, Givi B, Joshi A. AHNS Series: Do you know your guidelines? Evidence-based management of oral cavity cancers. *Head Neck*. 2018 Feb;40(2):406-416. doi: 10.1002/hed.25024. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29206324.
- 2 Estatísticas de câncer [Internet]. Instituto Nacional do Câncer; 2020 Jun 10. Estatística de Câncer; [cited 2022 Jan 10]; Available from: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
- 3 Mahieu R, de Maar JS, Nieuwenhuis ER, Deckers R, Moonen C, Alic L, Ten Haken B, de Keizer B, Bree R. New Developments in Imaging for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020 Oct 20;12(10):3055. doi: 10.3390/cancers12103055. PMID: 33092093; PMCID: PMC7589685.
- 4 Seferin MR, et al. The impact of sentinel lymph node biopsy on the quality of life in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020 Dec 27;S1808-8694(20)30236-6. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.11.015. Epub ahead of print. PMID: 33422480.
- 5 Romer CAE, Broglie Daeppen MA, Mueller M, Huber GF, Guesewell S, Stoeckli SJ. Long-term speech and swallowing function after primary resection and sentinel node biopsy for early oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2019 Feb;89:127-132. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.12.027. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30732950.
- 6 Mølstrøm J, Grønne M, Green A, Bakholdt V, Sørensen JA. Topographical distribution of sentinel nodes and metastases from T1-T2 oral squamous cell carcinomas. *Eur J Cancer*. 2019 Jan;107:86-92. doi: 10.1016/j.ejca.2018.10.021. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30553161.
- 7 Sundaram PS, Subramanyam P. Effectiveness of sentinel lymph node scintigraphy and intraoperative gamma probing with gold standard elective neck dissection in patients with N0 oral squamous cell cancers. *Nucl Med Commun*. 2019 Nov;40(11):1138-1147. doi: 10.1097/MNM.0000000000001090. PMID: 31568193.
- 8 Vassiliou LV, Acero J, Gulati A, Hölzle F, Hutchison IL, Prabhu S, Testelin S, Wolff KD, Kalavrezos N. Management of the clinically N 0 neck in early-stage oral squamous cell carcinoma (OSCC). An EACMFS position paper. *J Craniomaxillofac Surg*. 2020 Aug;48(8):711-718. doi: 10.1016/j.jcms.2020.06.004. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32718880.
- 9 Kim DH, Kim Y, Kim SW, Hwang SH. Usefulness of Sentinel Lymph Node Biopsy for Oral Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*. 2021 Feb;131(2):E459-E465. doi: 10.1002/lary.28728. Epub 2020 May 13. PMID: 32401367.
- 10 Liu M, Wang SJ, Yang X, Peng H. Diagnostic Efficacy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Oral Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of 66 Studies. *PLoS*

- One. 2017 Jan 20;12(1):e0170322. doi: 10.1371/journal.pone.0170322. PMID: 28107500; PMCID: PMC5249063.
- 11 Loree JT, Popat SR, Burke MS, Frustino J, Grewal JS, Loree TR. Sentinel lymph node biopsy for management of the N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*. 2019 Aug;120(2):101-108. doi: 10.1002/jso.25494. Epub 2019 May 16. PMID: 31095734.
- 12 Marttila E, Keski-Säntti H, Hagström J, Snäll J, Wilkman T. Sentinel lymph node biopsies in early stage oral and oropharyngeal carcinoma: a retrospective single-centre experience. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020 Nov;58(9):1078-1083. doi: 10.1016/j.bjoms.2020.05.022. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32522437.
- 13 Bowe CM, Shastri M, Gulati A, Norris P, Corrigan A, Barrett AW, Bisase B. Challenges and outcomes in establishing a sentinel lymph node biopsy service for oral squamous cell carcinoma in a regional district specialist hospital. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2021 Feb;59(2):217-221. doi: 10.1016/j.bjoms.2020.08.057. Epub 2020 Aug 19. PMID: 33131801.
- 14 Abdul-Razak M, Chung H, Wong E, Palme C, Veness M, Farlow D, Coleman H, Morgan G. Sentinel lymph node biopsy for early oral cancers: Westmead Hospital experience. *ANZ J Surg*. 2017 Jan;87(1-2):65-69. doi: 10.1111/ans.13853. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27878928.
- 15 Al-Dam A, et al. Sensitivity and specificity of sentinel lymph node biopsy in patients with oral squamous cell carcinomas using indocyanine green fluorescence imaging. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018 Aug;46(8):1379-1384. doi: 10.1016/j.jcms.2018.05.039. Epub 2018 May 23. PMID: 29907432.
- 16 King C, Elsherif N, Kirwan R, Schilling C, Hall G, Morgan P, Collins L, Sandison A, Odell E, Thavaraj S. Serial step sections at narrow intervals with immunohistochemistry are required for accurate histological assessment of sentinel lymph node biopsy in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2021 Oct;43(10):2985-2993. doi: 10.1002/hed.26784. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34128276.
- 17 den Toom IJ, Janssen LM, van Es RJJ, Karagozoglu KH, de Keizer B, van Weert S, Willems SM, Bloemena E, Leemans CR, de Bree R. Depth of invasion in patients with early stage oral cancer staged by sentinel node biopsy. *Head Neck*. 2019 Jul;41(7):2100-2106. doi: 10.1002/hed.25665. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30688384; PMCID: PMC6618049.
- 18 Zeeuw M, Mahieu R, de Keizer B, de Bree R. Evaluation of a streamlined sentinel lymph-node imaging protocol in early-stage oral cancer. *Ann Nucl Med*. 2021 Sep 13. doi: 10.1007/s12149-021-01677-6. Epub ahead of print. PMID: 34518977.
- 19 Ding Z, Li Y, Pan X, Xuan M, Xie H, Wang X. Sentinel lymph node biopsy versus elective neck dissection in squamous cell carcinoma of the oral cavity with a clinically N0 neck: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Head Neck*. 2021 Oct;43(10):3185-3198. doi: 10.1002/hed.26803. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34245070.

- 20 Suárez-Ajuria M, García-García A, Suárez-Peñaranda JM, Garrido-Pumar M, Chamorro-Petronacci CM, Somoza-Martín JM, Pérez-Sayáns M. Analysis of the Efficiency and Prognostic Value of the Sentinel Node Technique in Oral Squamous Cell Carcinoma after Seven Years. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Oct 12;57(10):1092. doi: 10.3390/medicina57101092. PMID: 34684129; PMCID: PMC8540189.
- 21 Den Toom IJ, Bloemena E, van Weert S, Karagozoglu KH, Hoekstra OS, de Bree R. Additional non-sentinel lymph node metastases in early oral cancer patients with positive sentinel lymph nodes. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Feb;274(2):961-968. doi: 10.1007/s00405-016-4280-2. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27561671; PMCID: PMC5281672.
- 22 de Bree R, de Keizer B, Civantos FJ, Takes RP, Rodrigo JP, Hernandez-Prera JC, Halmos GB, Rinaldo A, Ferlito A. What is the role of sentinel lymph node biopsy in the management of oral cancer in 2020? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021 Sep;278(9):3181-3191. doi: 10.1007/s00405-020-06538-y. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33369691; PMCID: PMC8328894.
- 23 Moya-Plana A, Aupérin A, Guerlain J, Gorphe P, Casiraghi O, Mamelle G, Melkane A, Lumbroso J, Janot F, Temam S. Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: Long-term follow-up and nodal failure analysis. *Oral Oncol*. 2018 Jul;82:187-194. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.05.021. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29909896.
- 24 Terenzi V, Follacchio GA, Cassoni A, Monteleone F, Nocini R, Valentini V. Why SLNB procedure is not currently used in early stage oral squamous cell carcinoma? *Oral Oncol*. 2020 Oct;109:104746. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104746. Epub 2020 May 8. PMID: 32402657.
- 25 Vigili MG, Rahimi S, Marani C, Natale ME, Tartaglione G. Radioguided sentinel node biopsy to avoid unnecessary neck dissection in T1-T2N0 oral cavity squamous cell carcinoma: personal experience with same day protocol. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Dec;277(12):3479-3487. doi: 10.1007/s00405-020-06107-3. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32519079.
- 26 Chow VL, N
- 27 g JC, Chan JY, Gao W, Wong TS. Robot-assisted real-time sentinel lymph node mapping in oral cavity cancer: preliminary experience. *J Robot Surg*. 2021 Jun;15(3):349-353. doi: 10.1007/s11701-020-01112-4. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32594419.
- 28 Krishnamurthy A. Current status and future perspectives of sentinel lymph node biopsy in oral cancers. *Indian J Dent Res*. 2017 May-Jun;28(3):239-240. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_213_17. PMID: 28721983.
- 29 Holden AM, Sharma D, Schilling C, Gnanasegaran G, Odell EW, Sassoon I, McGurk M. Biopsy of the sentinel lymph node in oral squamous cell carcinoma: analysis of error in 100 consecutive cases. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Sep;56(7):615-620. doi: 10.1016/j.bjoms.2018.06.019. Epub 2018 Jul 13. PMID: 30017578.

- 30 Mallo Magariños M, Suárez Ajuria M, Marichalar Mendía X, Álvarez-Calderón Iglesias Ó, Chamorro Petronacci CM, García García A, Pérez Sayáns M. Diagnostic yield of sentinel lymph node biopsy in oral squamous cell carcinoma T1/T2-N0: systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2021 Oct;50(10):1271-1279. doi: 10.1016/j.ijom.2021.01.020. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33602650.
- 31 Schilling C, et al. Sentinel lymph node biopsy for oral squamous cell carcinoma. Where are we now? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Oct;55(8):757-762. doi: 10.1016/j.bjoms.2017.07.007. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28864148.
- 32 Vishnoi JR, et al. Outcome of sentinel lymph node biopsy in early-stage squamous cell carcinoma of the oral cavity with methylene blue dye alone: a prospective validation study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2019 Oct;57(8):755-759. doi: 10.1016/j.bjoms.2019.06.025. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31303357.
- 33 Matsuzuka T, Uemura H, Yoshimoto S, Miura K, Shiotani A, Sugawara M, Homma A, Yokoyama J, Tsukahara K, Yoshizaki T, Yatabe Y, Kobari T, Kosuda S, Muroso S, Hasegawa Y. Attempting to define sentinel node micrometastasis in oral squamous cell carcinoma. *Fukushima J Med Sci.* 2020 Dec 10;66(3):143-147. doi: 10.5387/fms.2020-17. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33268599; PMCID: PMC7790463.
- 34 Wu JX, Hanson M, Shaha AR. Sentinel node biopsy for cancer of the oral cavity. *J Surg Oncol.* 2019 Aug;120(2):99-100. doi: 10.1002/jso.25493. Epub 2019 May 16. PMID: 31095727.
- 35 Mahieu R, den Toom IJ, Boeve K, Lobeek D, Bloemena E, Donswijk ML, de Keizer B, Klop WMC, Leemans CR, Willems SM, Takes RP, Witjes MJH, de Bree R. Contralateral Regional Recurrence in Lateralized or Paramedian Early-Stage Oral Cancer Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy-Comparison to a Historic Elective Neck Dissection Cohort. *Front Oncol.* 2021 Apr 23;11:644306. doi: 10.3389/fonc.2021.644306. PMID: 33968742; PMCID: PMC8103896.
- 36 Miura K, Hirakawa H, Uemura H, Yoshimoto S, Shiotani A, Sugawara M, Homma A, Yokoyama J, Tsukahara K, Yoshizaki T, Yatabe Y, Matsuo K, Ohkura Y, Kosuda S, Hasegawa Y. Sentinel node biopsy for oral cancer: A prospective multicenter Phase II trial. *Auris Nasus Larynx.* 2017 Jun;44(3):319-326. doi: 10.1016/j.anl.2016.07.008. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27496008.