

# LYMFOSCINTIGRAFIE A RADIONAVIGOVANÁ BIOPSIE SENTINELOVÝCH LYMFATICKÝCH UZLIN U PACIENTŮ S KARCINOMY PŘÍUŠNÍCH ŽLÁZ

## LYMPHOSCINTIGRAPHY AND RADIOGUIDED SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN PATIENTS WITH PAROTID GLAND CARCINOMAS

původní práce

Pavel Koranda<sup>1</sup>  
Ivo Stárek<sup>2</sup>  
Vítězslav Zbořil<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika nukleární medicíny FN a LF UP, Olomouc

<sup>2</sup>Klinika ORL FN a LF UP, Olomouc

<sup>3</sup>Ústav čelistní a obličejové chirurgie FN a LF UP, Olomouc

Přijato: 15. 12. 2010.

### Korespondenční adresa:

MUDr. Pavel Koranda, Ph.D.  
Klinika nukleární medicíny FN a LF UP  
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc  
e-mail: koranda@fnol.cz

## SOUHRN

**Koranda P, Stárek I, Zbořil V. Lymfoscintigrafie a radionavigovaná biopsie sentinelových lymfatických uzlin u pacientů s karcinomy příušních žláz**

**Cíl.** Posoudit potenciální význam lymfoscintigrafie a radionavigované biopsie sentinelových lymfatických uzlin (BSLU) u pacientů s karcinomy příušních žláz.

**Metoda.** Lymfoscintigrafie a BSLU byla provedena u šesti pacientů s karcinomem příušních žláz (T2–4, klinicky N0). U všech pacientů bylo peritumorálně podáno 50 MBq <sup>99m</sup>Tc-nanokoloidu rozděleně do 4–6 porcí při celkovém objemu 1,5 ml. Lymfoscintigrafie sestávala ze sérií časných a pozdních scintigramů. Radionavigovaná BSLU s následnou elektivní lymfadenektomií a radikální nebo konzervativní parotidektomií byla zahajována v odstupu 3–5 hodin od podání radiofarmaka. Histologický nález na sentinelových lymfatických uzlinách byl porovnán se stavem ostatních uzlin extirpovaných při lymfadenektomii.

**Výsledky.** Sentinelové lymfatické uzliny byly nalezeny u všech šesti pacientů: u čtyř pacientů standardně provedenou BSLU, 1× peroperačně gamasondou v extirpovaném materiálu a 1× při intraparotické lokalizaci sentinelové lymfatické uzliny byla tato uzlina nalezena až při patologicko-anatomickém vyšetření extirpované příušní žlázy s tumorem. Histologicky byla prokázána metastáza v sentinelové lymfatické uzlině u dvou pacientů, u nichž byly nalezeny metastázy i v nesentinelových lymfatických uzlinách. Nejvýznamnějším zjištěním byl průkaz lokalizace sentinelových lymfatických uzlin

## SUMMARY

**Koranda P, Stárek I. Lymphoscintigraphy and radioguided sentinel lymph node biopsy in patients with parotid gland carcinomas**

**Aim.** To estimate the potential impact of lymphoscintigraphy and radioguided sentinel lymph node biopsy (SLNB) in patients with parotid gland carcinomas.

**Methods.** 6 patients with parotid gland carcinomas (T2–4, clinically N0) underwent lymphoscintigraphy. In all patients 50 MBq of <sup>99m</sup>Tc-nanocolloid in 1,5 ml was injected peritumorally in 4–6 small portions around the tumor. The lymphoscintigraphy consisted of series of early and delayed static scintigrams. Radioguided SLNB with subsequent elective lymph node dissection was started 3–5 hours after radiopharmaceutical injection. The surgery was accomplished by the radical or conservative parotidectomy. The histopathological status of the sentinel lymph nodes was compared to that of the lymphadenectomy specimens.

**Results.** Sentinel lymph nodes (SLNs) were detected in all 6 patients. Standard radioguided SLNB detected SLNs in 4 patients. In one patient SLN was found using a gamma probe in the excised tissue. SLNB was not successful in one patient with intraparotid localization of SLN, but SLN was revealed subsequently in the extirpated parotid gland by a pathologist. Histological examination of excised SLNs detected metastases only in 2 patients in which the lymphadenectomy specimen harbored the metastases as well. SLN were detected in level V (outside the region of usual lymphadenectomy) in 3 pa-

v úrovni V, která není součástí standardní lymfadenektomie, proto byl u tří ze šesti pacientů rozsah lymfadenektomie modifikován na základě lymfoscintigrafického nálezu.

**Závěr.** Naše pilotní studie naznačuje, že radionavigovaná BSLU je proveditelná i u pacientů s karcinomy průušních žláz. Lymfoscintigrafie vede k modifikaci rozsahu lymfadenektomie, pokud je prokázán lymfatický odtok do oblastí, které nejsou součástí standardní lymfadenektomie.

**Klíčová slova:** karcinom průušních žláz, scintigrafie, <sup>99m</sup>Tc-nanokoloid, biopsie sentinelových lymfatických uzlin.

tients – the extent of the lymphadenectomy was modified in these patients according to a lymphoscintigraphy.

**Conclusion.** Our pilot study seems to confirm the feasibility of radioguided SLNB in parotid gland carcinomas. It enables to individualize the extent of lymphadenectomy according to the visualized lymphatic outflow.

**Key words:** parotid gland carcinoma, scintigraphy, Tc-99m-nanocolloid, sentinel lymph node biopsy.

## ÚVOD

Karcinomy slinných žláz představují méně než 0,3 % z maligních tumorů (1). Relativně nejčastěji jsou postiženy průušní žlázy, kde se objevuje přibližně 20 % z těchto nádorů.

V oblasti hlavy a krku tvoří karcinomy slinných žláz zvláštní skupinu s širokým spektrem histopatologických jednotek s rozdílnou prognózou (2, 3). Stejně jako u ostatních karcinomů horního dýchacího traktu je metastatické postižení lymfatických uzlin významným faktorem negativně ovlivňujícím perspektivu přežívání pacienta (4–7). Tento typ metastazování je přítomen u 16–28 % nemocných a u těchto pacientů je indikována lymfadenektomie (8, 9). Většina pacientů je klinicky stážována jako cN0 (tj. bez klinických známek metastatického lymfatického procesu), ale u 9–38 % z těchto cN0 případů se vyskytují okultní metastázy v krčních uzlinách (5, 10). Z toho vyplývá, že jen menší část z cN0 pacientů profituje z elektivní blokované disekce. Z opačného pohledu je však zřejmé, že neléčené okultní uzlinové metastázy mohou vést i k úmrtí postižené osoby (11).

Vzhledem k uvedeným skutečnostem nejsou názory na provádění elektivního chirurgického výkonu na krčních uzlinách jednotné. Někteří chirurgové preferují intraoperační biopsie jugulodigastrických uzlin jako kritérium pro hodnocení uzlinového stavu (12), jiní chirurgové indikují rozsáhlejší zákrok na krčních uzlinách v závislosti na výskytu klinických rizikových faktorů a na histopatologických parametrech primárního tumoru (10, 11). Obě tyto strategie jsou spojeny s rizikem potenciálních diagnostických omylů. Při prvním typu diagnostické strategie je nutné mít na zřeteli, že v 25 % případů se metastázy vyvinou v úrovni III–V (10), aniž by byly přítomné metastázy v úrovni II. Při použití druhé strategie je rozsáhlý výkon na krčních uzlinách často prováděn zbytečně, protože pouze u 22 % pacientů s nádorovým stádiem T3 nebo T4 a „high-grade“ typem tumoru jsou přítomny okultní uzlinové metastázy (13). Je tedy zřejmé, že pacienti by v každém z těchto případů profitovali z možnosti individuálního exaktního posouzení stavu lymfatických uzlin.

Rozvoj principů biopsie sentinelových lymfatických uzlin (BSLU) v posledních 15 letech vedl k významným změnám

v péči o pacienty s tumory s možným lymfatickým metastatickým rozsevem při klinickém N0 stadiu. Tato technika se stala standardní součástí diagnostiky pacientů s kožními maligními melanomy. V současnosti se BSLU prosazuje i v případě solidních tumorů, především u karcinomu prsu. V oblasti hlavy a krku bývá BSLU užívána prakticky výlučně u skvamózních karcinomů (14–19). Při využití zvyklých rešeršních postupů jsme nezjistili publikaci věnovanou detekci SLN u pacientů karcinomy průušních žláz pocházející z jiných pracovišť. Tato pilotní studie si dala za cíl prakticky ověřit, zda principy BSLU jsou aplikovatelné i u těchto tumorů.

## MATERIÁL A METODA

Celkem bylo vyšetřeno šest pacientů (5 mužů a 1 žena) s T2–T4 karcinomy průušních žláz (dva duktální karcinomy, jeden spinocelulární karcinom, jeden karcinom z myoepiteliálních buněk, jeden mukoepidermoidní karcinom a jeden adenokarcinom). Věk pacientů byl od 45 do 82 let. Žádný z pacientů neměl známky metastatického postižení lymfatických uzlin dle klinického vyšetření a CT (4×) nebo MR vyšetření (2×) – stadium cN0. Předoperačně byla u všech pacientů provedena aspirační biopsie tumorózní parotické masy ke stanovení cytopatologické diagnózy. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas, ve kterém vyjádřili souhlas s provedením radionavigované biopsie sentinelových uzlin a parotidektomie spojené s elektivní lymfadenektomií.

Lymfoscintigrafie a radionavigovaná BSLU byla provedena v jednodenním režimu.

U každého pacienta bylo intraparenchymově podáno 50 MBq <sup>99m</sup>Tc-nanokoloidu (Nanocoll, Amersham Health Sorin) o celkovém objemu 1,0–1,5 ml rozděleně do 4–6 malých porcí injikovaných velmi těsně kolem tumoru. Úvodní série statických scintigramů (akviziční doba 120 s/1 scintigram) v přední, přední šikmé a bočné projekci byla zahajována bezprostředně po podání radiofarmaka. V průběhu následných 60 minut byly zaznamenány další série statických scintigramů tak, aby

byla zachycena dynamika lymfatického odtoku s cílem přesně určit polohu sentinelových lymfatických uzlin, a odlišit je od případně zobrazených uzlin vyššího řádu. Vyšetření bylo ukončeno sérií pozdních statických scintigramů zaznamenaných 2 hodiny od aplikace radiofarmaka. K přesnější informaci chirurga o poloze sentinelových lymfatických uzlin byla na této sérii pozdních scintigramů zakreslena kontura hlavy a krku pacienta pomocí bodového zdroje  $^{57}\text{Co}$ . S pomocí bodového zdroje byla nesmytelnou barvou zakreslena poloha sentinelové lymfatické uzliny na pokožku pacienta v přední a bočné projekci. Všechny scintigramy byly zaznamenány pomocí dvouhlavové scintilační kamery (Elscent Helix, Haifa, Izrael) vybavené nízkonoenergetickými paralelními kolimátory s vysokým rozlišením.

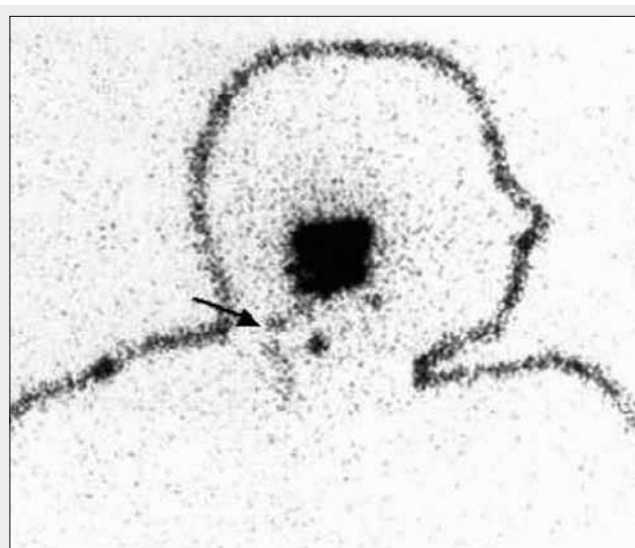
Operace byla zahajována v odstupu 3–5 hodin od podání radiofarmaka. Nejdříve byla provedena radionavigovaná BSLU s operačním přístupem závislým na místě uložení sentinelové lymfatické uzliny se zřetelem na to, že v následné fázi bude provedena elektivní disekce lymfatických uzlin úrovně II–IV. K detekci sentinelových lymfatických uzlin byla použita gamasonda Europrobe (Eurorad, Strassburg, Francie). Po elektivní lymfadenektomii bylo gamasondou ověřeno, že ve svodné lymfatické oblasti nezůstala lymfatická uzlina s významným množstvím radiofarmaka, které by odpovídalo dosud nedetekované sentinelové lymfatické uzlině. U tří pacientů bylo lymfoscintigrafii prokázáno uložení sentinelové uzliny ve skupině lymfatických uzlin V, u těchto pacientů byly BSLU a následné lymfadenektomie rozšířeny i na tuto oblast. Operace byly ukončovány radikální nebo konzervativní parotidektomií.

Po formalinové fixaci byly sentinelové lymfatické uzliny vyšetřeny sérií histologických řezů po 2 mm s použitím standardního barvení hematoxylin – eosin. Výsledek vyšetření sentinelových lymfatických uzlin byl srovnán s nálezem na ostatních exstirpovaných lymfatických uzlinách.

## VÝSLEDKY

Lymfoscintigrafie prokázala rychlý odtok radiofarmaka do ipsilaterálních lymfatických uzlin u pěti ze šesti pacientů, sentinelové lymfatické uzliny se zobrazily u těchto pacientů během 3–15 minut. U jednoho pacienta se zobrazil okrsek chabé akumulace radiofarmaka ve střední části ipsilaterální strany krku až v odstupu 1 hodiny od aplikace radiofarmaka, šlo o zobrazení lymfatických uzlin vyššího řádu, přičemž vlastní intraparotická sentinelová lymfatická uzlina byla skryta v záření vycházejícím z místa aplikace – vzdálenost sentinelové lymfatické uzliny od místa aplikace byla příliš krátká, aby bylo možné zobrazit sentinelovou uzlinu jako samostatné ložisko akumulace radiofarmaka.

U čtyř z pěti pacientů s lymfoscintigraficky zobrazenými sentinelovými lymfatickými uzlinami byly tyto lymfatické uzliny úspěšně detekovány radionavigovanou BSLU, ve zbývajícím případě byla sentinelová lymfatická uzlina detekována gamasondou až při vyšetření exstirpované tkáně *ex vivo*. V úrovni II byly lokalizovány sentinelové uzliny u všech pěti pacientů se zobrazenými sentinelovými uzlinami (počet uzlin 1–2). V úrovni III byly 1–2 sentinelové uzliny detekovány u tří pacientů. U dvou pacientů byla detekována jedna sentinelová uzlina v úrovni IV. V úrovni V (obr. 1) byly detekovány 1–2



▲ Obr. 1

Obr. 1. **Lymfoscintigrafie.** Pacient s karcinomem příušní žlázy s přímým lymfatickým odtokem do skupiny lymfatických uzlin V. Sentinelová lymfatická uzlina je mimo oblast standardní lymfadenektomie prováděné bez předchozí lymfoscintigrafie.

Fig. 1. **Lymphoscintigraphy.** Patient with parotid gland carcinoma has direct lymphatic outflow into the lymphatic nodes level V. Sentinel lymph node is localized outside the range of standard cervical lymph node dissection.

sentinelové uzliny u tří pacientů, což znamená, že i do této skupiny lymfatických uzlin vedou přímé lymfatické dráhy.

Histopatologické vyšetření odhalilo metastatický proces v sentinelové lymfatické uzlině u dvou pacientů, u nichž byly současně prokázány metastázy i v lymfatických uzlinách vyššího řádu exstirpovaných při elektivní lymfadenektomii. Z toho šlo v jednom případě o pacienta s intraparotickou lokalizací sentinelové lymfatické uzliny, která nebyla detekovatelná lymfoscintografií ani radionavigovanou biopsií. U čtyř nemocných nebyly prokázány lymfatické metastázy ani v sentinelové lymfatické uzlině ani v ostatních lymfatických uzlinách.

Všichni čtyři pacienti s negativním výsledkem BSLU přežívají bez známek onemocnění po dobu dosavadního sledování (0,5–2 roky).

## DISKUSE

Příušní žláza je parenchymový orgán s bohatým lymfatickým řečištěm, což je předpokladem rychlého a výrazného odtoku aplikovaného radiofarmaka do sentinelových lymfatických uzlin. Na rozdíl od mamární žlázy nedochází k výrazné tukové regresi žlázy, jako je tomu u prsu, lze tedy předpokládat, že dobrý lymfatický odtok se udrží i u osob ve vyšších věkových kategoriích. Faktorem komplikujícím detekci sentinelových lymfatických uzlin u pacientů s karcinomem příušních žláz však může být jejich intraparenchymové nebo těsně periparotické uložení. Uvedeným skutečností odpovídá náš nález časného a intenzivního zobrazení sentinelových lymfatických uzlin u všech vyšetřených osob s výjimkou pacienta s intraparenchymovou metastaticky změněnou lymfatickou uzlinou. Výsledky na našem malém vyšetřovaném souboru

odpovídají teoretickým předpokladům (17, 19), které svědčí pro možnost úspěšně provádět BSLU u pacientů s karcinomy parotidy.

## Riziko falešné negativity BSLU u karcinomů parotid z anatomických důvodů

Koncept sentinelové lymfatické uzliny vychází ze skutečnosti, že v případě negativity sentinelové lymfatické uzliny je metastatické postižení lymfatických uzlin nepravděpodobné. Za klasickou příčinu možné vzácné falešné negativity BSLU je považován stav, kdy nedojde k zobrazení sentinelové lymfatické uzliny, protože metastatický proces uzavřel lymfatickou cévu nebo protože metastatický proces totálně destrukoval sentinelovou lymfatickou uzlinu metastázou.

V případě tumorů parotidy, u nichž se někdy vyskytují i intraparenchymové lokalizované lymfatické uzliny, může být příčinou nezobrazení sentinelové lymfatické uzliny také situace, kdy se sentinelová lymfatická uzlina nachází přímo v místě aplikace nebo jeho těsné blízkosti, a proto nelze v této situaci detekovat tuto lymfatickou uzlinu jako samostatný okrsek akumulace radiofarmaka. U parotických tumorů je proto nutné provést pečlivé histopatologické vyšetření celé žlázy postižené maligním procesem a všechny intraparenchymové lymfatické uzliny považovat za uzliny sentinelové. Vzhledem k tomu, že se BSLU i parotidektomie provádí současně, je vysoká pravděpodobnost, že i intraparenchymové sentinelové lymfatické uzliny by měly být při operaci detekovány. Příkladem této situace je jeden z pacientů z našeho souboru, u něhož metastatický proces v sentinelové lymfatické uzlině nebyl sice detekován při BSLU, ale přesto byl spolehlivě nalezen v rámci parotidektomie a následně byla správně indikována bloková disekce lymfatických uzlin. Pokud budeme chápat parotidektomii a BSLU jako jeden operační výkon, pak i v tomto případě lze považovat průkaz sentinelové uzliny jako správně pozitivní. Je možné tedy předpokládat, že i v případě intraparenchymové lokalizace sentinelové lymfatické uzliny by při pečlivém histologickém vyšetření tkáně resekované při parotidektomii mělo být riziko nesprávně neprovedené lymfadenektomie nízké.

Za principiálně závažnější problém, než je intraparenchymová lokalizace sentinelové lymfatické uzliny, je třeba považovat její těsné periglandulární uložení. Pokud se při lymfoscintigrafii nezobrazí zřetelně poloha samostatné sentinelové uzliny, je vysoká pravděpodobnost, že jde buď o uložení sentinelové lymfatické uzliny intraparoticky, nebo periparoticky. V tomto případě je nutné považovat kontrolu operačního pole gamasondou na konci operace za velmi důležitý úkon. Pokud je radiofarmakum aplikováno těsně k tumoru, pak po úspěšné radikální parotidektomii by měla být ve vyšetřované oblasti výrazně snížena aktivita aplikovaného radiofarmaka a za této situace by se periglandulární sentinelová lymfatická uzlina měla stát dobře detekovatelnou pomocí gamasondy. Pokud by ani v této situaci nebyla sentinelová uzlina detekovatelná,

pak nezbyvá než provést standardní elektivní blokovou disekci a pokusit se gamasondou detekovat sentinelovou uzlinu *ex vivo* v podmínkách, kdy už detekované záření vycházející ze sentinelové uzliny není „překrýváno“ rozptýleným zářením. Takto byla detekována sentinelová uzlina u jednoho našeho pacienta, u něhož předoperační scintigrafie zobrazila sentinelovou lymfatickou uzlinu poměrně chabě.

## BSLU a individualizace rozsahu lymfadenektomie

Význam BSLU u karcinomu průušních žláz může být zvýšen tím, že průušní žlázy vykazují variabilní lymfatické řečiště, kdy lymfatický odtok nemusí směřovat pouze do oblastí, ve kterých se provádí standardní elektivní blokové disekce lymfatických uzlin. Nabízí se tedy možnost detekce sentinelových lymfatických uzlin v povodích, která nejsou explorována při standardním způsobu operace. V naší pilotní studii tato situace nastala v polovině případů, ve třech případech jsme prokázali sentinelové lymfatické uzliny v úrovni V. I na tomto malém souboru pacientů je zřejmé, že při standardním rozsahu blokové disekce není u některých pacientů vyšetřeno celé lymfatické svodné povodí.

Významným praktickým efektem provedení BSLU v sérii našich pacientů byla skutečnost, že v jednom z případů s přímým lymfatickým odtokem do úrovně V byl v této úrovni prokázán metastatický proces a na základě tohoto nálezu byla provedena modifikovaná bloková disekce krčních lymfatických uzlin.

## ZÁVĚR

Naše pilotní studie naznačuje, že i u málo četných karcinomů průušních žláz je provádění BSLU prospěšné, přestože jde o technicky komplikovaný výkon. Ve čtyřech ze šesti případů byly sentinelové lymfatické uzliny nalezeny zvyklými způsobem přímo během BSLU, v jednom případě byla sentinelová uzlina detekována *ex vivo* v resekátu získaném při blokové disekci lymfatických uzlin a v jednom případě našel patolog metastaticky změnou sentinelovou lymfatickou uzlinu intraparoticky. Tyto výsledky nasvědčují tomu, že BSLU je použitelná i u karcinomů gl. parotis, přitom je však vždy třeba vzít v úvahu stav intra- a paraparotických lymfatických uzlin.

Za nejvýznamnějším přínos lze považovat získání informací o skutečném způsobu lymfatické drenáže z místa tumoru, které jsou důležité pro stanovení rozsahu chirurgické explorační – u poloviny pacientů byly zjištěny přímý lymfatický odtok do lymfatických uzlin v úrovni V, které nejsou exstirpovány při standardní elektivní lymfadenektomii.

Vzhledem k malému počtu pacientů v naší pilotní studii je žádoucí, aby k potvrzení nebo vyloučení našich předběžných závěrů, byla provedeny další rozšířené studie.

## LITERATURA

1. Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumors: a review of 2410 cases with particular reference to histological type, site, age and sex distribution. *J Pathol* 1985; 146: 51–58.
2. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Cancer of the parotid gland: a clinicopathological study of 288 primary cases. *Am J Surg* 1975; 130: 452–459.
3. O'Brien CJ, Soong SJ, Herrera GA, et al. Malignant salivary tumors: analysis



- of prognostic factors and survival. *Head Neck Surg* 1986; 9: 82–92.
4. **Poulsen MG, Pratt GR, Kynaston B, Tripcony LB.** Prognostic variables in malignant epithelial tumors of the parotid. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 327–332.
  5. **Kelley DJ, Spiro RJ.** Management of the neck in parotid carcinoma. *Am J Surg* 1996; 172: 695–697.
  6. **Frankenthaler RA, Luna MA, Lee SS, et al.** Prognostic variables in parotid gland cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 1251–1256.
  7. **Bhattacharyya A, Fried MP.** Nodal metastasis in major salivary gland cancer. Predictive factors and effects on survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 904–908.
  8. **McGuirt WF.** Management of occult metastatic disease from salivary gland neoplasms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 322–325.
  9. **Spiro RH.** Salivary neoplasms: Overview of a 35-year experience with 2807 patients. *Head Neck Surg* 1986; 8: 177–184.
  10. **Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, et al.** The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer* 1992; 69: 615–619.
  11. **Rodriguez-Cuevas S, Labastida S, Baena L, Gallegos F.** Risk of nodal metastases from malignant salivary gland tumors related to tumor size and grade of malignancy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995; 252: 139–142.
  12. **Ball AB, Fish S, Thomas JM.** Malignant epithelial parotid tumours: a rational treatment policy. *Br J Surg* 1995; 82: 621–623.
  13. **De Brito Santos IR, Kowalski LP, Cavalcante de Araujo V, et al.** Multivariate analysis of risk factors for neck metastases in surgically treated parotid carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 56–60.
  14. **Werner JA, Dünne AA, Ramaswamy A, et al.** Number and location of radio-labeled, intraoperatively identified sentinel nodes in 48 head and neck cancer patients with clinically staged N0 and N1 neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; 259: 91–96.
  15. **Koch WM, Choti MA, Civelek AC, et al.** Gamma probe-directed biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 455–459.
  16. **Alex JC, Sasaki CT, Krag DN, et al.** Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2000; 110: 198–203.
  17. **Alex JC.** The application of sentinel nodes radiolocalization to solid tumors of the head and neck: A 10-year experience. *Laryngoscope* 2004; 114: 2–19.
  18. **Shoib T, Soutar DS, MacDonald DG, et al.** The accuracy of head and neck carcinoma sentinel lymph node biopsy in the clinically N0 neck. *Cancer* 2001; 91: 2077–2083.
  19. **Ross GL, Shoib T, Soutar DS, et al.** The first international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer and adoption of a multicentric trial protocol. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 406–410.