

# Les ganglions sentinelles dans les cancers oropharyngés et buccaux

Renaud Garrel <sup>1</sup>, Marc Makeieff <sup>1</sup>, Caroline Aloviseti <sup>4</sup>, Valérie Costes <sup>2</sup>, Frédéric Comte <sup>3</sup>, Louis Crampette <sup>1</sup>, Jean Gabriel Lallemand <sup>4</sup>, Bernard Guerrier <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service d'ORL et Chirurgie Cervico-Faciale A - Hôpital Gui de Chauliac - CHU - Montpellier

<sup>2</sup> Service d'Anatomopathologie - Hôpital Gui de Chauliac - CHU - Montpellier

<sup>3</sup> Service de Médecine Nucléaire - Hôpital Gui de Chauliac - CHU - Montpellier

<sup>4</sup> Service d'ORL et Chirurgie Maxillo-Faciale - Hôpital Carémeau CHU Nîmes

## RÉSUMÉ

**Contexte :** Les carcinomes épidermoïdes oropharyngés et buccaux N0 sont en réalité pN+ dans près de 35% des cas. Néanmoins, des micrométastases peuvent être méconnues par l'analyse anatomopathologique de routine. L'analyse approfondie des ganglions sentinelle peut améliorer la sensibilité et la spécificité du diagnostic de l'atteinte ganglionnaire. Le but de ce travail est de décrire la technique de repérage et d'analyse des ganglions sentinelles et d'en rapporter les premiers résultats. **Matériels et méthode :** Vingt patients consécutifs ont été inclus. Une lymphoscintigraphie était réalisée après injection de Nanocis® à J0. Une sonde de détection portable permettait le repérage peropératoire des ganglions sentinelles. Leur analyse était réalisée en technique standard et en immunohistochimie. Le curage ganglionnaire était systématique. **Résultats :** Les ganglions sentinelles ont été identifiés dans 19 cas. Pour les 4 patients porteurs de micrométastases, le stade pN a été reclassé par l'analyse approfondie des ganglions sentinelles : de pN0 à pN2, 1 cas et pN1 à pN2, 3 cas. Il n'y a pas eu de cas de faux négatif. **Conclusion :** La technique décrite dans cette étude peut améliorer la stadification ganglionnaire. Néanmoins, une étude multicentrique est nécessaire afin d'évaluer le pronostic des différents degrés d'atteinte ganglionnaire.

(Fr ORL - 2005 ; 88 : 108 - 115)

(Présenté en 2004 au 111<sup>ème</sup> congrès de la SFORL, sous forme de communication orale)

**Mots clés :** Micrométastase, Ganglion sentinelle, Carcinome épidermoïde de la tête et du cou, N0, Immunohistochimie.

Date de soumission : novembre 2004

Date d'acceptation : juillet 2005

**Auteur correspondant : Renaud Garrel**

Service ORL A - Hôpital Gui de Chauliac

80, rue Augustin Fliche

34295 CHU Montpellier Cedex 5

e-mail : r-garrel@chu-montpellier.fr

## ABSTRACT

**Background:** Oropharyngeal and oral N0 squamous-cell carcinomas are upstaged to pN+ in nearly 35% of cases. Nevertheless, micrometastases can be missed by routine pathological examination. Sentinel lymph node (SLN) histology including immunohistochemistry may improve the sensitivity and specificity of node staging. The objectives of this study were to describe a technique for identifying and examining SLNs and to report preliminary results.

**Materials and method:** Twenty consecutive patients were included prospectively. Lymphoscintigraphy was performed after injecting Nanocis® on D0. A handheld gamma probe was used for sentinel node identification during surgery. Sentinel nodes were examined by standard histology and immunohistochemistry. Neck dissection was performed routinely.

**Results:** SLNs were identified in 19 patients. In the 4 patients with micrometastases, in-depth node studies led to pN upstaging from pN0 to pN2 in 1 patient and from pN1 to pN2 in 3 patients. No false negatives (negative SLN and positive dissection) were recorded.

**Conclusion:** The technique described in this study may improve node staging. A multicenter study is needed to confirm these preliminary findings and to evaluate outcomes according to node stage.

**Keywords:** Micrometastasis, Sentinel lymph node, Squamous cell carcinoma of the head and neck, N0, Immunohistochemistry.

### INTRODUCTION

Le pronostic des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures classés N0 en préopératoire est lié au stade pN (p pour pathology) à tumeur égale [1] avec comme critère principal, le nombre de ganglions atteints [2]. Le taux d'envahissement ganglionnaire dans les cous N0 est de l'ordre de 28% à 36% [1]. L'attitude thérapeutique habituellement retenue est la réalisation d'un évidement ganglionnaire de principe intéressant les territoires les plus fréquemment atteints, I, II et III pour la cavité orale et l'oropharynx [3]. En cas de métastases ganglionnaires multiples, une radiothérapie adjuvante est indiquée [4]. Dans l'éventualité où le cou est pN0, aucun traitement adjuvant n'est recommandé. Il est démontré que le contrôle cervical est meilleur après curage qu'après une simple surveillance suivie d'une chirurgie de rattrapage [5]. Ainsi, l'évidement ganglionnaire cervical revêt un rôle diagnostique et un rôle thérapeutique.

Cette attitude, bien que communément admise, se heurte à deux écueils. Le premier, intéresse la dimension diagnostique de l'évidement cervical, car il existe un risque de « sous-stadification » pN ; d'une part, en cas de non-prélèvement de ganglions atteints, notamment dans le territoire IV [6] et d'autre part, par manque de sensibilité de l'analyse anatomopathologique de routine (Hématéïne-Eosine) qui risque d'ignorer certaines micro et de macro métastases [5]. Ainsi, il existe dans les séries publiées, 10% de récurrences ganglionnaires pour des patients pourtant classés pN0 après curage cervical [7, 8]. Ce défaut de stadification est donc un obstacle au contrôle carcinologique des patients faux négatifs mais également de manière générale, à l'évaluation des thérapeutiques anti-cancéreuses.

Le second écueil d'importance touche au rôle thérapeutique de l'évidement cervical, compte tenu que près de 2 évidements sur 3 sont réalisés sur des cous réellement, pN0. Il devient alors licite de proposer une « déflation thérapeutique » en raison des séquelles et des complications péri-opératoires des curages cervicaux systématiques [9].

Le développement de la technique de détection des ganglions sentinelles propose des réponses à ces différents problèmes [10-11]. Son principe repose sur la réalisation d'une cartographie personnalisée du réseau lymphatique d'une région anatomique qui est porteuse d'une tumeur. Il s'agit alors de repérer les premiers relais ganglionnaires susceptibles d'être atteints par

une dissémination infraclinique. Cette technique n'a donc aucune spécificité vis à vis de l'invasion tumorale des ganglions détectés. C'est l'analyse qui en sera faite qui permettra de comptabiliser et de caractériser l'atteinte ganglionnaire [12] : cellules tumorales isolées < 0,2 mm, micro métastases : < 2 mm, macrométastases > 2 mm et rupture capsulaire.

L'intérêt de la détection des GS est double, d'une part, de ne pas méconnaître un ganglion atteint en situation peu probable et d'autre part de fournir un échantillon représentatif de l'ensemble des ganglions cervicaux pour une analyse anatomopathologique poussée.

Le but de cette étude est de décrire la technique de repérage et d'analyse des ganglions sentinelles pour les carcinomes épidermoïdes de la cavité orale et de l'oropharynx et d'en rapporter les premiers résultats.

### MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude prospective réalisée dans le service d'ORL du CHU de Montpellier sur une période de 20 mois (octobre 2002-juin 2004). Le protocole a reçu l'accord de la recherche clinique du CHU de Montpellier. Cette étude était hors loi Huriet dans mesure où la technique utilisée a été validée par une conférence de consensus internationale [13], faisant sortir la détection du ganglion sentinelle du cadre de l'expérimentation humaine. Le consentement pour le traitement informatisé des données a été recueilli pour tous les patients et a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL.

#### Critères d'inclusion :

- homme ou femme d'âge supérieur à 18 ans sans limite supérieure d'âge,
- patient présentant un carcinome épidermoïde primitif de la cavité orale ou de l'oropharynx documenté par une biopsie avec analyse anatomopathologique datant de moins de 1 mois,
- tumeur accessible à une injection péri-tumorale,
- tumeur opérable en vertu du stade TNM, de la localisation et de l'état général du patient.
- absence d'antécédent de traitement pour tout cancer des VADS,
- tumeur classée N0 satisfaisant les deux conditions suivantes (délai de validité de 21 jours) : 1°)

Absence d'adénopathie palpable à l'examen clinique de l'investigateur ORL, quelle que soit la taille de la tumeur identifiée comme le T. 2°) Bilan tomodynamométrique avec injection de produit de contraste systématique : absence d'adénomégalie suspecte de méta-

## Ganglions sentinelles

stase = ganglion de taille inférieure à un centimètre et 1,5 cm pour le groupe sous-digastrique, ovoïde, homogène, ne prenant pas le produit de contraste et ne présentant pas de signes d'invasion péri ganglionnaire (hyperdensité graisseuse, adhérence vasculaire), absence de groupement ganglionnaire (> 3). En cas de doute, l'avis d'un médecin radiologue de l'équipe du service de radiologie de l'Hôpital Gui de Chauliac tenait lieu d'expertise,

- panendoscopie ORL systématique éliminant une deuxième tumeur synchrone et établissant précisément le T (délai de validité de 21 jours),
- patient n'ayant jamais participé à la présente étude.

### Critères d'exclusion :

- défaut de l'un des critères d'inclusion,
- autre tumeur évolutive,
- contre indications à la réalisation d'une scintigraphie :
  - allergie connue ou intolérance au produit injecté et en particulier au Technétium-99.
  - grossesse

### Patients :

Vingt patients ont été inclus. Il s'agissait de 15 hommes et de 5 femmes, d'âge moyen de 50 ans. Il y avait 16 tumeurs de la cavité orale et 4 tumeurs de l'oropharynx. Il y avait 12 T1, 7 T2 et 1 T4.

### Technique de repérage du ganglion sentinelle.

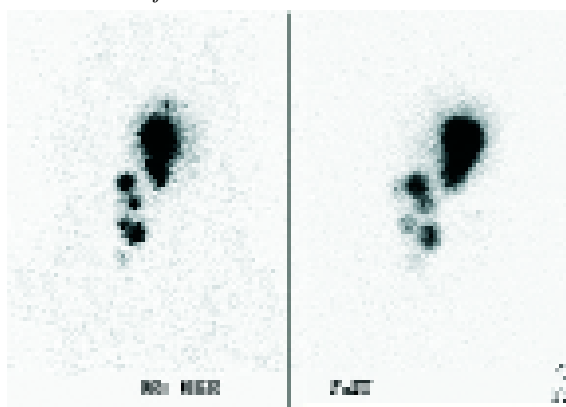
La cartographie lymphatique était réalisée en pré-opératoire par lymphoscintigraphie et en per-opératoire par une sonde de détection gamma portable. L'injection du traceur radioactif était réalisée le matin de l'intervention chirurgicale. Il s'agissait d'un sulfocolloïde filtré marqué au technétium 99 m (Tc 99 m), le Nanocis® (CIS BIO International, Filiale de Shering S.A., Gif sur Yvette, France). L'injection était réalisée dans le service de Médecine Nucléaire par l'investigateur ORL par voie endobuccale après anesthésie par infiltration de xylocaïne® à 1%. Trois à quatre points d'injections étaient réalisés en bordure de la tumeur, en muqueuse apparemment saine (Figure 1) pour une dose de totale de 33 mBq dans 0.9 ml. Le drainage lymphatique était étudié par une gamma caméra Picker AXISTM (Cleveland, USA) double tête avec collimateurs basse énergie haute résolution. La matrice d'acquisition était de 64x64 pour les images dynamiques et de 256x256 pour l'image statique. Le patient était installé avec un billot sous les épaules afin de reproduire les conditions opératoires. Une acquisition

### Figure 1 : Injection péri-tumorale après infiltration par Xylocaïne® non adrénalinée .

Radiotracteur : Nanocis® 0,9 mCi (=33 mBq).



### Figure 2 : Cliché de lymphoscintigraphie statique de face et profil à 30 minutes de l'injection : quatre GS sont identifiés.



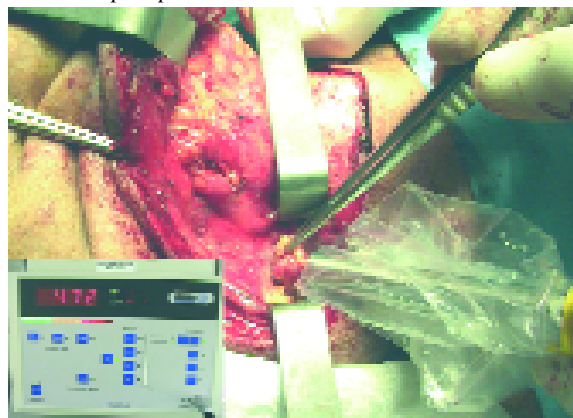
tion de 3 minutes était réalisée 30 à 60 minutes après l'injection en vue antéro-postérieure et en vue latérale (Figure 2). Elle permettait le repérage et le marquage cutané de l'aire de projection des GS.

Le geste chirurgical était programmé deux heures après l'injection du traceur radioactif. L'exérèse tumorale était réalisée dans un premier temps dans 16 cas sur 20. La voie d'abord cervicale était réalisée de manière traditionnelle. Les GS étaient repérés par une sonde de détection gamma, Gamma Sup® Clerad-ARIES® (Clemont-Ferrand, France), munie d'un collimateur haute résolution dont l'embout était recouvert d'un manchon stérile à usage unique (Figure 3).

## Ganglions sentinelles

**Figure 3 : Repérage per opératoire d'un des ganglions sentinelles.**

*Cartouche : Panneau de contrôle de la sonde de détection peropératoire.*



L'exérèse des GS était réalisée de manière sélective en emportant le tissu celluleux péri-ganglionnaire et en évitant toute effraction capsulaire. Après exérèse, le ganglion était placé hors du champ opératoire pour que la sonde gamma contrôle sa radioactivité. Réciproquement, le site d'exérèse cervical et les autres régions cervicales étaient testés afin de s'assurer de l'absence de radioactivité significative. Le ou les ganglions ainsi prélevés étaient adressés frais sous pli spécifique à l'investigateur anatomopathologiste pour étude définitive. Le curage cervical était mené de manière conventionnelle ainsi que le reste de l'intervention. Les aires ganglionnaires systématiquement intéressées étaient les niveaux I, II, III et IV. Les pièces de curage cervical et de résection tumorale étaient adressées séparément pour analyse anatomopathologique définitive. L'absence de radioactivité significative dans les pièces de curage était systématiquement vérifiée.

### Technique d'analyse anatomopathologique

Le ou les GS étaient acheminés frais au laboratoire d'anatomopathologie dans les 10 minutes qui suivaient l'exérèse. Les ganglions étaient coupés pour réalisation d'une empreinte ganglionnaire et coloration à l'Hématéine-Eosine (HE). Ensuite, les GS subissaient une cryoconglatation ce qui autorisait à la fois une analyse morphologique en coupes semi-sérialées avec immunohistochimie (IHC) et une étude en RT-PCR (real time-reverse transcriptase polymérase chain reaction) pour une autre étude menée en parallèle. Chaque GS était ainsi congelé à l'aide d'un cryobain dans de l'azote liquide à  $-80^{\circ}\text{C}$ . Deux coupes

de  $5\ \mu\text{m}$  étaient réalisées tous les  $250\ \mu\text{m}$  ; une pour une coloration en HE et l'autre pour IHC. A titre d'exemple, un ganglion de 1 cm de diamètre était coupé 2x40 fois. L'IHC utilisait des anticorps primaires anti-cytokératine (KL1) [14]. L'envahissement du ganglion sentinelle était précisé selon la classification TNM de l'UICC de janvier 2003 dont la caractérisation du degré d'atteinte ganglionnaire était inspirée de celle de Hermanek et al. [12] (Tableau I). Les ganglions du curage étaient analysés de manière conventionnelle : inclusion en paraffine, une coupe par ganglion de moins de 1 cm et coloration à l'HE.

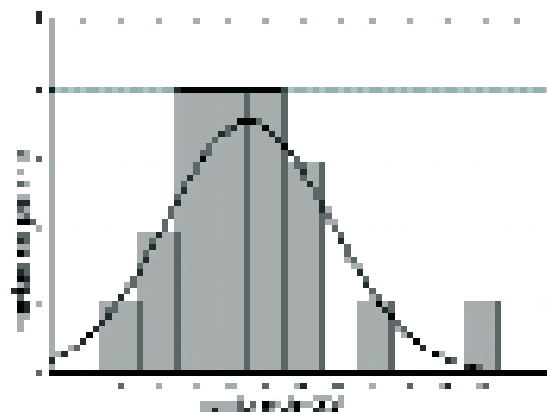
**Tableau I : Classification du degré d'atteinte ganglionnaire selon Hermanek et col [12].**

Itc	Isolated tumor cell : Cellules tumorales isolées, ou petits amas de cellules tumorales contenus dans un sinus lymphatique
Mi	Micrométastases : Infiltration du ganglion par du parenchyme tumoral de diamètre inférieur ou égal à 2 mm
Ma	Macrométastases : Infiltration du ganglion par du parenchyme tumoral de diamètre supérieur à 2 mm

## RESULTATS

Un ou plusieurs ganglions sentinelles ont été repérés dans 19 cas sur 20, soit un taux d'identification de 95%. Le délai de repérage moyen était, en lymphoscintigraphie de 1h07 (sd = 0,37) et en détection peropératoire de 2h12 (sd = 0,45). Le nombre moyen de GS par patient était, en lymphoscintigraphie de 3,15 (sd = 2) et peropératoire de 3,5 (sd = 2,6) (Figure 4).

**Figure 4 : Distribution du nombre de ganglions par patient : moyenne = 3,5.**



## Ganglions sentinelles

Dans un cas, aucun GS n'a été identifié. Il s'agissait d'un T1 du plancher antérieur. Trois points d'injections ont été réalisés pour une dose totale plus faible, de 22 mBq. Le délai de repérage avait été de 45 minutes en lymphoscintigraphie et 3h15 en détection per opératoire.

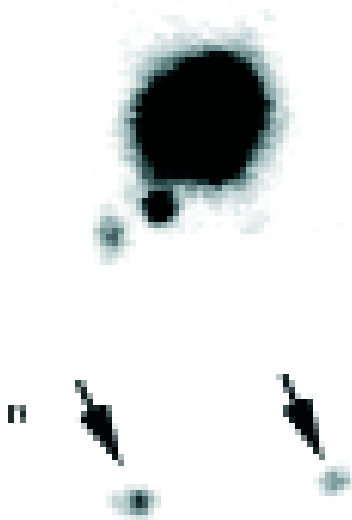
Les différents territoires où siégeaient les GS sont présentés au Tableau II. Dans 3 cas, un GS a été retrouvé dans le territoire IV (Figures 5 A, B et C). Les localisations tumorales respectives étaient : T1 du plancher de bouche antérolatéral droit et médian, T1 du bord latéral gauche de langue mobile et T2 de la luvette et du voile du palais. Dans un cas, le GS du niveau IV était porteur d'une micrométastase, ainsi qu'un autre GS au niveau IIa.

**Tableau II : Niveaux ganglionnaires où ont été retrouvés les ganglions sentinelles (n=71).**

Siège des ganglions sentinelles	IA	IB	IIA	IIB	III	IV
% (n=71)	8	15	27	6	34	10

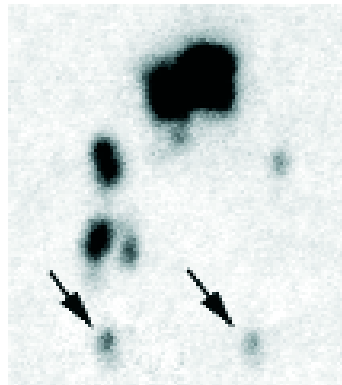
**Figure 5: Lymphoscintigraphie ;**

**A : pT1pN0 du plancher antérolatéral droit et médian.**

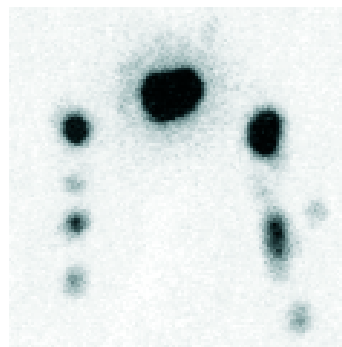


**B : pT1pN2bmi(sn) du bord latéral gauche de langue mobile.**

*Micrométastase dans le GS du territoire IV. Noter le drainage bilatéral pour une lésion n'atteignant pas la ligne médiane.*



**C : T2 pN0 du voile du palais, reclassée pN2b mi (sn).**

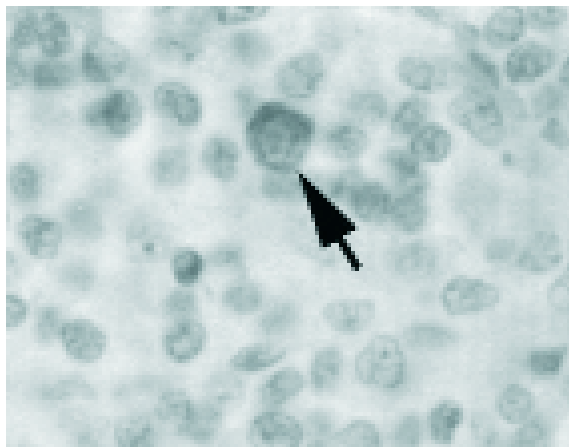


### Analyse histologique

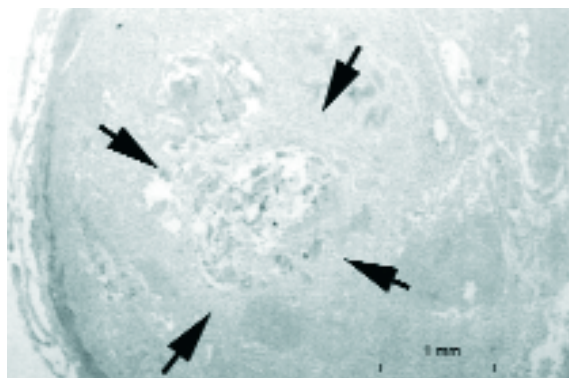
L'analyse a retrouvé 8 micrométastases et 3 macrométastases sur 71 ganglions sentinelles. Dans un cas de pT2pN0 par technique anatomopathologique classique, l'analyse en IHC sur coupes semi-sérialisées a permis de retrouver des micrométastases ainsi que des cellules tumorales isolées dans deux GS bilatéraux (Figure 6). Le stade a donc été modifié : pT2pN2b mi (sn), (« sn » pour sentinel node). Dans trois autres cas, l'analyse avait conclu à un stade pN1 et l'analyse approfondie a mis en évidence d'autres territoires porteurs de micrométastases (Figure 7) : pN2b mi (sn) dans 2 cas et pN2a R+mi (sn) dans un autre cas (la rupture capsulaire avait été notée par l'analyse classique). Enfin, il n'y a pas eu de cas de faux négatif (absence d'atteinte des ganglions sentinelles et autres ganglions du curage envahis).

## Ganglions sentinelles

**Figure 6 : Cellule tumorale isolée en Immunohistochimie (KL1).**



**Figure 7 : Micrométastase en Immunohistochimie (KL1).**



### Traitement complémentaire

Cinq patients ont reçu une radiothérapie adjuvante. Ce traitement était indiqué de principe sur le stade T : T4 par envahissement du palais osseux, pN0 (sn). Deux autres indications de radiothérapies adjuvantes ont été retenues en unité de concertation pluridisciplinaire d'oncologie en raison du résultat de l'analyse approfondie des GS : un cas classé initialement pN0 puis, pN2b mi (sn) et un autre cas classé initialement pN1 puis, re-classé pN2a mi (sn). Dans deux autres cas l'indication de radiothérapie était retenue en raison de métastases ganglionnaires multiples en dehors des GS. Dans ces cas, les GS étaient également porteurs de micro et macrométastases.

### DISCUSSION

Ce travail est une étude préliminaire de faisabilité qui confirme que la technique de repérage des GS pour les cancers épidermoïdes « accessibles » des VADS est réalisable [15]. L'analyse anatomopathologique approfondie sur quelques ganglions semble améliorer la sensibilité du diagnostic des micrométastases.

Plusieurs études du même type ont récemment été publiées [11] en revanche certains points techniques sont encore sujets à discussion tant sur le plan de la détection que sur celui de l'analyse ganglionnaire. Dans notre étude, le Nanocis® a été choisi en raison de son origine synthétique et de la faible taille de ses particules (diamètre moyen entre 15 et 50 nm) qui permettent une diffusion rapide. Les études à propos de la cinétique de ces traceurs montrent une fixation très précoce, avec 62% d'identification des GS dès la 1<sup>o</sup> minute. La présente étude montre un taux d'identification de 19/20 à la 60<sup>o</sup> minute.

La lymphoscintigraphie a été réalisée le jour de l'intervention car certains auteurs ont rapporté qu'un repérage la veille risquait de fausser les résultats de la lymphoscintigraphie en raison d'un « lavage » des premiers relais et une diffusion à des relais secondaires [16-17]. De plus, la demi-vie du technétium étant courte, la dose à injectée doit être plus importante la veille que le jour même. Le seul cas d'échec d'identification dans cette étude était un cas de cancer de plancher de bouche antérieur ce qui est également une donnée rapportée par Ross et coll. [18]. Dans ce cas, les ganglions sentinelles sont très proches de la zone tumorale ce qui occasionne une superposition de la radioactivité du site tumoral et des ganglions sentinelles.

Pour certains, le couplage de la lymphoscintigraphie à une étude SPECT-tomodensitométrie permettrait d'affiner la définition spatiale du repérage préopératoire des ganglions sentinelles [19]. Il s'agit ici d'une étude préliminaire sur 13 patients et pour notre part, nous n'avons pas l'expérience de cette technique.

Dans notre étude, la lymphoscintigraphie a montré 3 cas de drainage au niveau IV avec un cas de micrométastases détecté en CS et IHC. Cette découverte n'a pas modifié le staging mais a permis d'éviter de laisser en place une maladie résiduelle minimale.

Par ailleurs, l'analyse par IHC semble améliorer la sensibilité et la spécificité du diagnostic. En effet, 4

## Ganglions sentinelles

---

patients ont été reclassés vers un stade plus élevé grâce à ce type d'analyse. Comme il a été démontré pour le cancer du sein et le mélanome, le taux d'envahissement ganglionnaire est étroitement lié au type d'analyse réalisée. Ainsi, le taux de métastases (micro ou macro) méconnues par l'analyse classique se situe entre de 2 et 9 % [12] et va jusqu'à 30 % pour Moros Garcia [20]. L'analyse extemporanée est prônée par certains auteurs [21]. Néanmoins, sa faible sensibilité pour la détection des micrométastases, proche de 45% [22] ainsi que les contraintes techniques et médico-légales qui pèsent sur les anatomopathologistes sont autant d'arguments à la défaveur de cette pratique. Le diagnostic peropératoire reste donc un des chaînons manquants de la technique de la détection des ganglions sentinelles. Ainsi plusieurs auteurs se tournent désormais vers un diagnostic per opératoire par biologie moléculaire [23].

### CONCLUSION

A l'heure actuelle, la détection des ganglions sentinelles permet un progrès diagnostique quant à l'établissement du stade pN pour les cous N0. Cette technique est un moyen fiable de détection des micrométastases à condition que l'analyse anatomopathologique soit réalisée en coupes sériées avec immunohistochimie. Néanmoins, seules des études multicentriques comparant l'évolution de patients porteurs de cellules tumorales isolées et de micrométastases permettra de définir l'impact de telles atteintes ganglionnaires, puis dans un second temps, l'intérêt d'une thérapeutique anti-cancéreuse.

*Cette étude fait partie d'un projet de recherche cofinancé par une bourse, de la Ligue départementale contre le Cancer de l'Hérault 2003, de la Société Française de Carcinologie Cervico-Faciale 2003 et un Appel d'Offres Internes du CHU de Montpellier 2003 UF 7769.*

### RÉFÉRENCES

1. Tankere F, Camproux A, Barry B, Guedon C, Depondt J, Gehanno P. Prognostic value of lymph node involvement in oral cancers: a study of 137 cases. *Laryngoscope* 2000; 110: 2061-2065.
2. Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancar R, Lusinchi A, Bosq J. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg*. 1994; 168: 494-498.
3. Mamelle G. Selective neck dissection and sentinel node biopsy in head and neck squamous cell carcinomas. *Recent Results Cancer Res*. 2000; 157: 193-200.
4. Lefebvre JL, Coche-Dequeant B, Buisset E, Mirabel X, Van JT, Prevost B. Management of early oral cavity cancer. Experience of Centre Oscar Lambret. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1994; 30B: 216-220.
5. Ferlito A, Buckley JG, Shaha AR, Rinaldo A. Rationale for selective neck dissection in tumors of the upper aerodigestive tract. *Acta Otolaryngol*. 2001; 121: 548-555.
6. Crean SJ, Hoffman A, Potts J, Fardy MJ. Reduction of occult metastatic disease by extension of the supraomohyoid neck dissection to include level IV. *Head Neck* 2003; 25: 758-762.
7. Kerrebijn JD, Freeman JL, Irish JC, Witterick IJ, Brown DH, Rotstein LE, Gullane PJ. Supraomohyoid neck dissection. Is it diagnostic or therapeutic? *Head Neck* 1999; 21: 39-42.
8. Goffinet DR, Fee WE, Jr., Goode RL. Combined surgery and postoperative irradiation in the treatment of cervical lymph nodes. *Arch Otolaryngol*. 1984; 110: 736-738.
9. Chepeha DB, Hoff PT, Taylor RJ, Bradford CR, Teknos TN, Esclamado RM. Selective neck dissection for the treatment of neck metastasis from squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2002; 112: 434-438.
10. Kovacs AF, Landes CA, Hamscho N, Risse JH, Berner U, Menzel C. Sentinel node biopsy as staging tool in a multimodality treatment approach to cancer of the oral cavity and the oropharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 132: 570-576.
11. Hart RD, Nasser JG, Trites JR, Taylor SM, Bullock M, Barnes D. Sentinel lymph node biopsy in N0 squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 131: 34-38.
12. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999; 86: 2668-2673.
13. Ross GL, Shoib T, Soutar DS, MacDonald DG, Camilleri IG, Bessent RG, Gray HW. The First International Conference on Sentinel Node

## Ganglions sentinelles

---

- Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer and adoption of a multicenter trial protocol. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9: 406-410.
14. Depondt J, Shabana AH, Sawaf H, Gehanno P, Forest N. Cytokeratin alterations as diagnostic and prognostic markers of oral and pharyngeal carcinomas. A prospective study. *Eur J Oral Sci.* 1999; 107: 442-454.
  15. Werner JA, Dunne AA, Ramaswamy A et al. The sentinel node concept in head and neck cancer: solution for the controversies in the N0 neck? *Head Neck* 2004; 26: 603-611.
  16. Nieuwenhuis EJ, Pijpers R, Castelijns JA, Snow GB. Lymphoscintigraphic details of sentinel lymph node detection in 82 patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Nucl Med Commun.* 2003; 24: 651-656.
  17. Glass EC, Essner R, Morton DL. Kinetics of three lymphoscintigraphic agents in patients with cutaneous melanoma. *J Nucl Med.* 1998; 39: 1185-1190.
  18. Ross GL, Soutar DS, Gordon MacDonald D et al. Sentinel node biopsy in head and neck cancer: preliminary results of a multicenter trial. *Ann Surg Oncol.* 2004; 11: 690-696.
  19. Wagner A, Schicho K, Glaser C et al. SPECT-CT for topographic mapping of sentinel lymph nodes prior to gamma probe-guided biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg.* 2004; 32: 343-349.
  20. Moros Garcia M. Anatomie pathologique du ganglion sentinelle. Quelle méthode choisir ? *Revue de l'ACOMEN.* 2000; 6: 139-143.
  21. Tschopp L, Nuyens M, Stauffer E, Krause T, Zbaren P. 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.
  22. Wein RO, Winkle MR, Norante JD, Coniglio JU. Evaluation of selective lymph node sampling in the node-negative neck. *Laryngoscope* 2002; 112: 1006-1009.
  23. Ferris RL, Xi L, Raja S et al. Molecular staging of cervical lymph nodes in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res.* 2005; 65: 2147-2156.