

Biópsia do gânglio sentinela no carcinoma pavimentocelular da língua

Marta Mariano • Luís Castelhana • Marta Melo • Susana Pereira • Luís Oliveira • Pedro Montalvão • Miguel Magalhães

RESUMO

Objetivo: Reportar os resultados da biópsia do gânglio sentinela (BGS) no carcinoma pavimentocelular (CPC) da língua.

Desenho do Estudo: Estudo retrospectivo observacional.

Material e Métodos: Avaliação dos processos clínicos dos doentes com CPC da língua cT1-2N0 submetidos a BGS. Foi obtida uma amostra de 23 doentes. A histologia da peça de esvaziamento ganglionar cervical (EGC) constituiu o gold standard para diagnóstico de metástases ganglionares cervicais. O período médio de seguimento foi de 29.7 meses.

Resultados: Dos 47 gânglios sentinela colhidos, 17% foram positivos para metástases de CPC, correspondentes a 26.1% dos doentes. Dos 18 doentes submetidos a EGC, 22.2% apresentavam metástases de CPC. Nesta amostra, a BGS apresentou sensibilidade de 75% e valor preditivo negativo (VPN) de 83.3%.

Conclusões: A BGS demonstrou valores elevados de sensibilidade e de VPN nesta série. A utilização mais sistemática desta técnica permitirá evitar EGC desnecessários e aumentar a sua exatidão.

Palavras-chave: biópsia do gânglio sentinela, carcinoma pavimentocelular, língua

INTRODUÇÃO

A biópsia do gânglio sentinela (BGS) é descrita nas guidelines da *National Comprehensive Cancer Network* como uma alternativa ao esvaziamento ganglionar cervical (EGC) para identificação de metástases cervicais ocultas em doentes com carcinoma pavimentocelular (CPC) da cavidade oral cT1-2N0.¹ Esta técnica consiste numa opção de estadiamento, enquanto o EGC assegura também o tratamento dos doentes cujo exame anátomo-patológico acabe por revelar a presença de metástases de CPC.² Estas metástases estão presentes em 20%-30% dos doentes, pelo que o exame objetivo e a avaliação imagiológica não permitem um estadiamento seguro, mas a realização sistemática de EGC levará a que 70%-80% dos doentes sejam submetidos a este procedimento desnecessariamente.³⁻⁵ Assim, o recurso à BGS tem permitido reduzir a utilização do EGC nestes doentes, já que apenas aqueles em que o gânglio sentinela (GS) não tenha sido identificado com sucesso ou em que a sua histologia seja positiva para metástases de CPC avançarão para a realização de EGC.¹ A BGS permite reduzir o tempo operatório, as complicações intra e pós-operatórias e a morbilidade e compromisso funcional dos doentes, bem como melhorar o resultado estético.^{1,3,4,6} Tem ainda a vantagem de permitir identificar padrões de drenagem linfática anómalos, caso sejam identificados GS localizados em áreas cervicais não abrangidas pelo EGC supra-omohioideu, tipicamente utilizado de forma eletiva nas lesões da cavidade oral cN0.^{3,7} Contudo, a BGS tem também algumas desvantagens, relacionadas com eventuais falsos negativos decorrentes de injeção perilesional heterogénea do radiofármaco, obstrução tumoral da drenagem linfática e dificuldade na deteção do GS na linfocintigrafia devido a atividade elevada na região do tumor primário (particularmente importante em lesões do pavimento da boca associadas a GS na área I).⁴ De qualquer modo, as taxas de sobrevivência aos 5 anos e de controlo da doença cervical reportadas com o uso de BGS não apresentam diferença significativa face ao EGC eletivo.^{1,2-4} A BGS é geralmente realizada recorrendo a linfocintigrafia após injeção submucosa de radiofármacos na periferia do tumor primário, permitindo o mapeamento linfático pré-operatório e a deteção intra-operatória do GS utilizando uma câmara gamma portátil.^{3,4} Pode também ser associada a esta técnica a deteção visual do GS, após injeção de corantes na periferia do tumor primário.^{3,4} Em alternativa, tem sido descrita a utilização de linfografia por tomografia

Marta Mariano

Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

Luís Castelhana

Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Marta Melo

Serviço de Otorrinolaringologia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

Susana Pereira

Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

Luís Oliveira

Serviço de Otorrinolaringologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil

Pedro Montalvão

Serviço de Otorrinolaringologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil

Miguel Magalhães

Serviço de Otorrinolaringologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil

Correspondência

Marta Mariano

Rua José António Serrano 1500-199 Lisboa

+351 218841883

marta_mariano@live.co.uk

Artigo recebido a 9 de Setembro de 2021. Aceite para publicação a 14 de Janeiro de 2022.



computorizada (TC) após injeção de iopamidol, obviando a necessidade de utilizar radiofármacos.^{8,9} A língua constitui a localização mais frequente do CPC da cavidade oral.^{7,10} O objetivo deste estudo é reportar a utilização da BGS no CPC da língua no serviço de Otorrinolaringologia (ORL) do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG) e avaliar os seus resultados.

MATERIAL E MÉTODOS

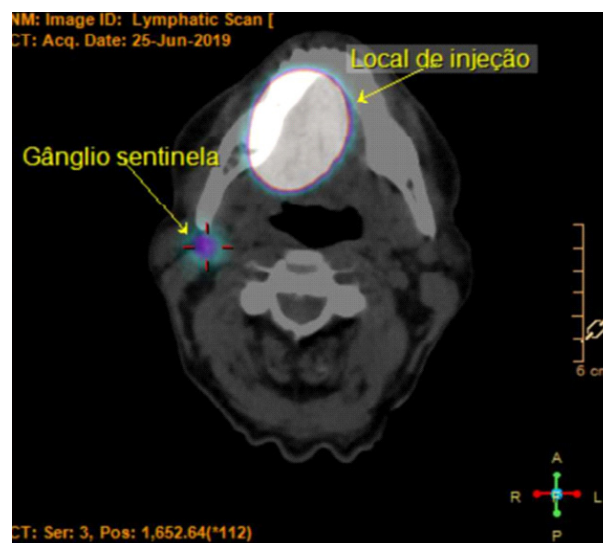
Procedeu-se a análise retrospectiva dos processos clínicos da coorte consecutiva de doentes com diagnóstico de CPC da língua cT1-2N0 submetidos a BGS, no serviço de ORL do IPOLFG, nos últimos 5 anos. O diagnóstico de CPC foi confirmado por biópsia incisional e o estadiamento clínico feito com base no exame objetivo e estudo de imagem por TC e/ou ressonância magnética (RM). Foram incluídos todos os doentes cujo tumor primário envolvia predominantemente a língua, independentemente da existência de extensão a outras regiões da cavidade oral. Obteve-se uma coorte de 23 doentes. Todos os doentes foram submetidos a excisão transoral do tumor primário no mesmo tempo operatório da BGS. Foram submetidos a EGC eletivo e simultâneo à realização da BGS 13 doentes, durante a fase de validação inicial da técnica. Na fase subsequente de aplicação da técnica, foi realizada BGS exclusiva, seguida de EGC terapêutico num segundo tempo operatório apenas nos casos com indicação. Neste âmbito, foram realizados 5 EGC terapêuticos (3 após BGS positiva, 1 por aparecimento de metástases cervicais palpáveis no pós-operatório precoce e 1 por re-estadiamento pT3 após exame anátomo-patológico do tumor primário). A histologia da peça operatória de EGC foi considerada o *gold standard* para diagnóstico de metastização ganglionar nestes 18 casos, permitindo calcular a sensibilidade e o valor preditivo negativo (VPN) da BGS. O período médio de seguimento foi de 29.7 meses (mín. 1; máx. 58).

O método de mapeamento linfático pré-operatório utilizado em todos os casos foi a linfocintigrafia por SPECT-CT (Figura 1), após injeção subcutânea perilesional de nanocolóides de albumina (20 doentes) ou de rénio (3 doentes) marcados com tecnécio-99 metaestável (^{99m}Tc). A deteção intra-operatória dos GS foi feita com recurso a uma câmara gamma portátil. Após identificação e excisão dos GS, foi verificado que a atividade de fundo no campo operatório correspondia a menos de 10% da atividade inicial, confirmando que os gânglios excisado correspondiam aos GS.

A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o *software* IBM SPSS® Statistics 25. A análise de sobrevivência foi realizada utilizando o método de Kaplan-Meier e o modelo de Cox para análise de variáveis categóricas e contínuas, respetivamente, e o modelo de Cox para análise multivariada. Os valores de sobrevivência estimada são apresentados seguidos do seu erro padrão (EP). O nível de significância estatística considerado foi de 0.05.

FIGURA 1

Imagem de SPECT-CT obtida durante linfocintigrafia, após injeção perilesional de ^{99m}Tc-nanocolóides de albumina, em doente com diagnóstico de CPC da língua (bordo direito) cT1N0, na qual se observa o gânglio sentinela.

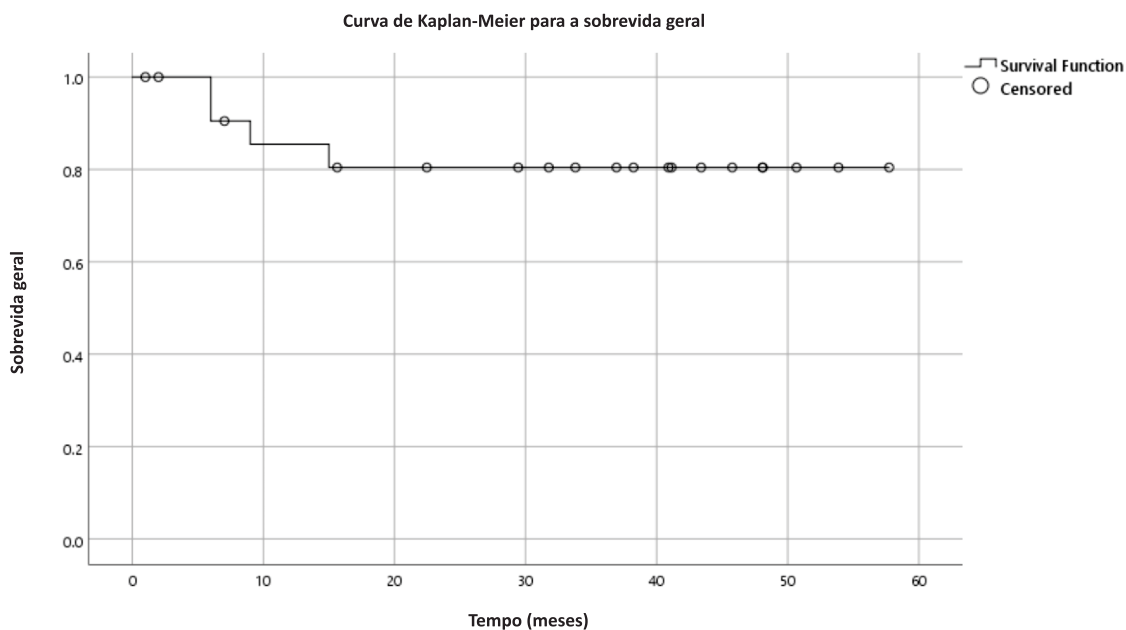


RESULTADOS

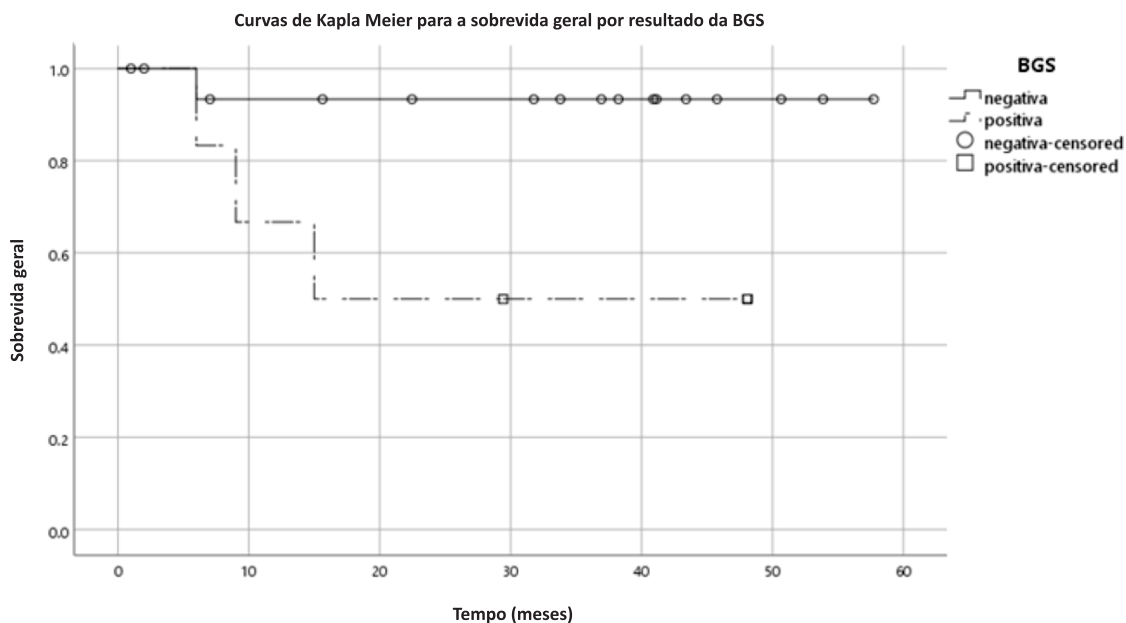
Vinte e três doentes com diagnóstico de CPC da língua cT1-2N0 foram submetidos a BGS radioguiada no período de estudo, 12 (52.2%) do sexo masculino e 11 (47.8%) do sexo feminino. A idade média à apresentação clínica foi de 65.5 anos (mín. 44; máx. 85). Dezassete doentes (73.9%) apresentavam tumores primários localizados exclusivamente na língua, enquanto 6 (26.1%) apresentavam tumores da língua com extensão ao pavimento da boca. O estadiamento clínico após exame objetivo e avaliação imagiológica complementar por TC (74.0%), RM (13%) ou ambos (13%) foi cT1N0 em 14 doentes (60.9%) e cT2N0 em 9 doentes (39.1%). A taxa de deteção intra-operatória dos GS foi de 100%. A mediana de GS excisados por doente foi de 2 (mín. 1; máx. 4). Oito GS (17.0%) de 6 doentes foram positivos para metástases de CPC, correspondendo a uma taxa de doentes com metástases ganglionares ocultas de 26.1%. Dos 17 doentes com BGS negativa, 10 foram submetidos a EGC eletivo no mesmo tempo operatório e 2 foram submetidos a EGC terapêutico posterior (um por aparecimento de metástases cervicais palpáveis no pós-operatório precoce e outro por re-estadiamento pT3 após exame anátomo-patológico do tumor primário). O exame anátomo-patológico confirmou o estadiamento N0 em todos os EGC eletivos, revelando a presença de metástases de CPC em ambos os EGC posteriores. Todos os doentes com BGS positiva foram submetidos a EGC, 3 eletivos e 3 terapêuticos após conhecimento do resultado positivo da BGS. O exame anátomo-patológico não revelou a presença de metástases de CPC nos restantes gânglios obtidos em todos os EGC eletivos e num dos EGC terapêuticos. Os gânglios

FIGURA 2

Curva de Kaplan-Meier para a sobrevida geral.

**FIGURA 2**

Curva de Kaplan-Meier para a sobrevida geral.



restantes obtidos nos outros 2 EGC terapêuticos foram positivos para metástases de CPC. A partir dos dados descritos, foi possível determinar que, nesta série, a BGS apresentou uma sensibilidade de 75% e um VPN de 83.3%. Observaram-se 2 casos de recidiva de doença ganglionar cervical, um deles o caso já referido de aparecimento de metástases cervicais clinicamente evidentes no pós-operatório precoce, o outro um caso de recidiva loco-regional aos 9 meses de seguimento, ambos culminando na morte dos doentes. Observaram-se ainda 2 casos de recidiva local isolada, um deles

com recidiva extensa aos 10 meses de seguimento que levou à morte do doente, outro com recidiva aos 4 meses de seguimento tratada cirurgicamente com sucesso. Registou-se ainda a morte de um doente por complicações decorrentes de tratamentos adjuvantes, totalizando 4 mortes na coorte em estudo (17.4%). Todas as mortes ocorreram em doentes com tumores pN+, 3 dos quais pertencentes ao grupo com BGS positiva e um com BGS falsamente negativa. A sobrevida estimada foi de 85.4% (EP 7.8%) aos 12 meses e de 80.4% (EP 8.8%) aos 24 meses (Figura 2). Não foi alcançada a mediana

de tempo de sobrevida estimada. O grupo de doentes com BGS positiva apresentou uma sobrevida estimada significativamente inferior à do grupo de doentes com BGS negativa na análise univariada [50.0% (EP 20.4%) e 93.3% (EP 6.4%) aos 12 meses, respetivamente ($p=0.029$)] (Figura 3). Não se obteve diferença significativa na sobrevida estimada em relação a mais nenhum fator de risco, nomeadamente idade ($p=0.556$), sexo ($p=0.147$), estádio T1/T2 ($p=0.109$), exposição ao álcool ($p=0.919$) e exposição ao tabaco ($p=0.930$) (Tabela I). Após análise multivariada utilizando os restantes fatores como covariáveis, o efeito do resultado da BGS na sobrevida estimada deixou de apresentar significância estatística ($p=0.121$).

TABELA 1

Análise univariada pelo método de Kaplan-Meier (variáveis categóricas) e pelo modelo de Cox (variável contínua) da influência de diferentes fatores na sobrevida geral.

| Fator | Valor de p para a sobrevida geral |
|---------------|-------------------------------------|
| Álcool | 0.919 |
| BGS | 0.029* |
| Estádio T1/T2 | 0.109 |
| Idade | 0.556 |
| Sexo | 0.147 |
| Tabaco | 0.930 |

BGS - Biópsia do Gânglio Sentinela.
*valor estatisticamente significativo.

DISCUSSÃO

A BGS tem sido descrita como uma técnica apropriada para abordagem dos doentes com CPC cT1-2N0 da cavidade oral. Do ponto de vista técnico, a BGS foi realizada com sucesso na coorte estudada, com uma taxa de deteção intra-operatória dos GS de 100% e uma mediana de 2 GS excisados por doente. Estes valores coincidem com os reportados na literatura, de 98%-100% de taxa de deteção intra-operatória dos GS10-13 e de excisão de uma média de 2.4-3.2 GS por doente^{13,17}. Em relação à sua exatidão, a BGS apresentou nesta amostra uma sensibilidade de 75% e um VPN de 83.3%. Vários autores têm conduzido estudos para avaliar a performance da BGS no carcinoma da cavidade oral, reportando valores de sensibilidade de 78%-91% e de VPN de 90%-96%.^{2,4,5,7,11-15} Muitos destes autores avaliaram a aplicação da BGS utilizando a evolução clínica no período de seguimento como *gold standard* para definir a ausência de metástases ganglionares cervicais, com tempos de seguimento de 19 meses a 5 anos.^{2,4,11,12} O maior destes estudos de aplicação da BGS foi um ensaio europeu multicêntrico prospetivo, envolvendo 14 instituições e 145 doentes, e obteve uma sensibilidade de 86% e um VPN de 95%, após um período de seguimento de 3 anos.¹³ Já o maior ensaio de validação da BGS, utilizando prospetivamente o

EGC simultâneo como *gold standard*, foi desenvolvido pelo *American College of Surgeons Oncology Group*, incluindo 140 doentes de 25 instituições hospitalares norte-americanas, e obteve uma sensibilidade de 90% e um VPN de 96%.⁵ Mais recentemente, duas metáanalises de 66 estudos com 3566 doentes com CPC da cavidade oral cT1-2N0 e de 35 estudos com 1084 doentes com CPC da língua cT1-2N0 encontraram valores agrupados de sensibilidade de 87% e 92% e de VPN de 94% e de 96%, respetivamente.^{10,16} A sensibilidade de 75% e o VPN de 83.3% obtidos no presente estudo são próximos aos reportados na literatura, embora ligeiramente inferiores. Os valores obtidos significam que, neste momento e considerando a taxa de metástases ganglionares ocultas encontrada nesta coorte (26%), a BGS permite, em cada 100 doentes tratados, evitar a realização de EGC desnecessário e a morbilidade a ele associada em 61 doentes. Este benefício deve ser contrabalançado com o risco de, considerando a mesma coorte de 100 doentes, 7 poderem ser insuficientemente tratados devido a falsos negativos obtidos na BGS. A obtenção de uma performance inferior na BGS tem sido relacionada com a realização de um menor volume de procedimentos e com algumas localizações do tumor primário, nomeadamente, com o pavimento da boca.^{2,5} Sagheb *et al.* realizaram um estudo prospetivo envolvendo apenas 10 doentes com CPC cT1-2N0 da língua, comparando a BGS com a realização sistemática de EGC eletivo, e obtiveram uma sensibilidade de 75%, coincidente com a obtida neste estudo.¹⁷ De facto, o tamanho reduzido da amostra constitui uma das limitações deste trabalho. Constitui também uma limitação deste estudo a inclusão de doentes com extensão do tumor primário ao pavimento da boca. De qualquer modo, consideramos que analisar e reportar os resultados desta técnica é importante e a sua validade já foi demonstrada noutros estudos englobando toda a cavidade oral e não apenas localizações específicas.⁵

Dado o interesse crescente em abordagens terapêuticas menos invasivas e os valores obtidos de sensibilidade e VPN próximos aos reportados na literatura, consideramos que estes resultados poderão ser a base de uma estratégia de aumento do número de doentes submetidos a BGS, com o objetivo de tornar a realização da técnica rotineira e padronizada e melhorar a sua fiabilidade, monitorizando os seus resultados e definindo estratégias para evitar o prejuízo associado aos falsos negativos obtidos. Estas estratégias poderão passar por um seguimento clínico mais apertado dos doentes com BGS negativa, eventualmente associado a controlo imagiológico, detetando precocemente eventuais metástases ganglionares e permitindo tratamento salvage atempado.^{4,13,18} Pode ainda associar-se ao mapeamento linfático com radiofármacos a utilização de corantes injetados na periferia do tumor primário, acrescentando à deteção de atividade a deteção visual do GS.^{3,4,7} Embora uma comparação direta não seja sempre possível,

dada a heterogeneidade das amostras estudadas e dos períodos de seguimento, a sobrevida geral estimada de 85.4% aos 12 meses e de 80.4% aos 24 meses obtida assemelha-se aos 87% aos 2 anos⁴, 88% aos 3 anos¹¹ e 80% aos 5 anos¹³ reportados por outros autores. A sobrevida significativamente diferente entre os grupos com BGS positiva e negativa demonstra a aplicabilidade da técnica na estratificação do risco destes doentes e é esperada, tendo em conta que a presença de metástases ganglionares cervicais é reportada como o principal fator prognóstico no CPC da cavidade oral.^{7,11,12,17} Apesar da significância desta diferença desaparecer na análise multivariada, consideramos que tal se deve ao tamanho da amostra e, sobretudo, ao número bastante reduzido de casos representativos do evento em estudo (morte do doente), pelo que estudos com amostras maiores e mais representativas são necessários para confirmar estes dados.

CONCLUSÃO

Nesta série, a BGS mostrou ser uma técnica exequível no CPC da língua cT1-2N0, com uma sensibilidade de 75% e um VPN de 83.3%. A evicção do EGC desnecessário em 83.3% dos doentes sem metástases ganglionares cervicais sugere que esta técnica pode ser aplicada a esta patologia com benefício. O aumento do número de casos tratados com recurso à BGS permitirá aumentar a sua exatidão. A vigilância clínica sistemática dos doentes submetidos a BGS é fundamental para identificar atempadamente a presença de metástases ganglionares cervicais em casos com resultado falso negativo.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que garantiram a confidencialidade na publicação dos dados dos pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que seguiram os regulamentos estabelecidos pela Comissão para Investigação Clínica e Ética e pela Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existe conjunto de dados disponível publicamente relacionado com este trabalho.

Referências bibliográficas

1.National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Head and Neck Cancers (version 3.2021. [Internet] [cited 2021 Aug 20] Available from: <https://www.nccn.org/>

guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437

2.Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, Robertson AG, Thompson R. et al. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Ann Surg Oncol.* 2010 Sep;17(9):2459-64. doi: 10.1245/s10434-010-1111-3.

3.Abdul-Razak M, Chung H, Wong E, Palme C, Veness M, Farlow D et al. 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.

4.Samant S. Sentinel node biopsy as an alternative to elective neck dissection for staging of early oral carcinoma. *Head Neck.* 2014 Feb;36(2):241-6. doi: 10.1002/hed.23288

5.Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, Agrawal A, Smith RB, Nason R. et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 10;28(8):1395-400. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8777.

6.Murer K, Huber GF, Haile SR, Stoeckli SJ. Comparison of morbidity between sentinel lymph node biopsy and elective neck dissection for treatment of the N0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2011 Sep;33(9):1260-4. doi: 10.1002/hed.21622.

7.Krishnamurthy A, Mittal S, Ramachandran KK. Exploring the role of intraoperative frozen section of the sentinel lymph node in the management of early-staged oral tongue cancers. *Indian J Nucl Med.* Oct-Dec 2019;34(4):290-294. doi: 10.4103/ijnm.IJNM_70_19.

8.Ishiguro K, Iwai T, Izumi T, Sugiyama S, Baba J, Oguri S. et al. Sentinel lymph node biopsy with preoperative CT lymphography and intraoperative indocyanine green fluorescence imaging for N0 early tongue cancer: A long-term follow-up study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2020 Mar;48(3):217-222. doi: 10.1016/j.jcms.2020.01.007.

9.Honda K, Ishiyama K, Suzuki S, Kawasaki Y, Saito H, Horii A. Sentinel lymph node biopsy using preoperative computed tomographic lymphography and intraoperative indocyanine green fluorescence imaging in patients with localized tongue cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Aug 1;145(8):735-740. doi: 10.1001/jamaoto.2019.1243.

10.Yang Y, Zhou J, Wu H. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy for cT1/T2N0 tongue squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Nov;274(11):3843-3852. doi: 10.1007/s00405-017-4740-3.

11.Brogliè MA, Haile SR, Stoeckli SJ. Long-Term Experience in Sentinel Node Biopsy for Early Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011 Oct;18(10):2732-8. doi: 10.1245/s10434-011-1780-6.

12.Stoeckli SJ. Sentinel Node Biopsy for Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Laryngoscope.* 2007 Sep;117(9):1539-51. doi:10.1097/MLG.0b013e318093ee67.

13.Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, Brogliè MA, Huber GF, Sorensen JA et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer.* 2015 Dec;51(18):2777-84. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.023.

14.Sagheb K, Sagheb K, Rahimi-Nedjat R, Taylor K, Al-Nawas B, Walter C. Sentinel lymph node biopsy in T1/T2 squamous cell carcinomas of the tongue: A prospective study. *Oncol Lett.* 2016 Jan;11(1):600-604. doi: 10.3892/ol.2015.3933

15.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.

16.Melkane AE, Mamelie G, Wycisk G, Temam S, Janot F, Casiraghi O. et al. Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: a 10-year experience. *Laryngoscope.* 2012 Aug;122(8):1782-8. doi: 10.1002/lary.23383.

17.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.

18.Chung MK, Lee GJ, Choi N, Cho JK, Jeong H, Baek C. Comparative study of sentinel lymph node biopsy in clinically N0 oral tongue squamous cell carcinoma: Long-term oncologic outcomes between validation and application phases. *Oral Oncol.* 2015 Oct;51(10):914-20. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.07.007.