SENTINELNA LIMFADENEKTOMIJA KOD PLANOCELULARNIH KARCINOMA LARINKSA I HIPOFARINKSA

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE PHARYNX AND LARYNX

DRAGO PRGOMET, DRAŽEN HUIĆ, ANDREA MUTVAR, ZORAN RAKUŠIĆ, MARIO BILIĆ, VLADIMIR KATIĆ*

Deskriptori: Laringealni tumori – patologija, kirurgija; Hipofaringealni tumori – patologija, krirugija; Planocelularni karcinom – patologija, kirurgija; Limfni čvorovi – patologija; Limfatičke metastaze – patologija; Biopsija sentinel limfnog čvora; Ekscizija limfnog čvora

Sažetak. Kod 20 bolesnika s karcinomom hipofarinksa i larinksa uspoređivani su učestalost metastaza u *sentinelnim* (»čuvarskim«) limfnim čvorovima s preostalim limfnim čvorovima u disektatu vrata. U studiju su uključeni bolesnici s prvim primarnim tumorom, koji je patohistološki preoperativno verificiran kao planocelularni karcinom uz klinički negativan vrat (cN0). Sentinelni limfni čvorovi prikazani su s pomoću humanoga serumskog albumina u obliku koloida, obilježenog radioaktivnim tehnecijem-99m (Tc-99m) aktivnosti 0,5 mCi (18 MBq). Ukupno su prikazana 32 sentinelna limfna čvora. Svi su nađeni u regijama II do IV, a najveći broj u regiji II. Kod tri bolesnika sentinelni limfni čvorovi su identificirani na obje strane vrata. Kod dva bolesnika (tumor hipofarinksa i glotisa) nisu se preoperativno prikazali scintigrafijski limfni čvorovi. Učinjeno je dvadeset i šest selektivnih disekcija vrata (u šest bolesnika disekcija je bila obostrana). Ukupno je u disektatima bilo izolirano 319 limfnih čvorova. Kod pet bolesnika, u sedam limfnih čvorova, nađene su metastaze. Kod tri bolesnika metastaze su u sentinelnome limfnom čvoru. Kod jednog pacijenta smo uz pozitivan patohistološki nalaz u sentinelnom limfnom čvoru našli metastaze i u drugim čvorovima (pN2b). Kod jednog bolesnika smo imali lažno negativni nalaz. Naime sentinelni limfni čvor bio je i na intraoperativnoj i definitivnoj patohistološkoj obradi bez metastaza, dok je u drugom čvoru u istom disektatu definitivni patohistološki nalaz bio pozitivan. Oba čvora bila su u regiji III. Ovo istraživanje je potvrdilo da su limfna drenaža gornjeg aerodigestivnog trakta, kao i regije metastaziranja kod planocelularnog karcinoma te lokalizacije konstantne i predvidljive.

Descriptors: Laryngeal neoplasms – pathology, surgery; hypopharyngeal neoplasms – pathology, surgery; Carcinoma, squamous cell – pathology, surgery; Lymph nodes – pathology; Lymphatic metastasis – pathology; Sentinel lymph node biopsy; Lymph node excision

Summary. The study included 20 patients with carcinoma of the pharynx and larynx. The incidence of metastases was compared between sentinel lymph nodes and the rest of lymph nodes in resected material. Patient inclusion criteria were primary tumor verified as squamous cell carcinoma by preoperative histopathology and negative clinical neck finding (cN0). Human serum albumin radiocolloid labeled with radioactive technetium-99m 0.5 mCi (18 MBq) was used. In two patients (with tumors of the hypopharynx and glottis), lymph nodes were not preoperatively visualized by scintigraphy. A total of 32 lymph nodes (range 0–4), were visualized. All nodes were found in regions II-IV, mostly in region II. In three patients, sentinel lymph nodes were detected bilaterally. Twenty six selective neck resections were performed (bilateral in six patients). A total of 319 (mean 12) lymph nodes were isolated in resected material, 7 of them were positive, all ipsilateral. A positive definitive histopathology finding was recorded in five patients. Three patients had one positive lymph node each (pN1), all sentinel lymph nodes. In one patient, positive sentinel lymph node histopathology was associated with tumor lesions detected in other lymph nodes (pN2b). One patient had false negative result. Study results confirmed the lymphatic drainage of the upper aerodigestive tract and metastasizing area from tumors of this localization are constant and predictable.

Liječ Vjesn 2008;130:58–61

Planocelularni karcinom najčešća je maligna bolest u području larinksa i hipofarinksa. Neuspjeh u liječenju primarnog tumora dovodi do fatalnog ishoda. Metastaze u limfnim čvorovima vrata povećavaju rizik od lokalnog recidiva i udaljenih metastaza te smanjuju mogućnost preživljavanja za 50%.[1]

U dijagnostici metastatskih promjena na vratu danas se primjenjuje niz različitih dijagnostičkih postupaka koji pokazuju veću točnost u odnosu na klasični klinički pregled palpacijom vrata. To su kompjutorizirana tomografija, mag-

* **Klinika za bolesti uha, grla i nosa Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Drago Prgomet, dr. med.; mr. sc. Mario Bilić, dr. med.; prof. dr. sc. Vladimir Katić, dr. med.); **Klinički zavod za nuklearnu medicinu, Klinički bolnički centar Zagreb** (dr. sc. Dražen Huić, dr. med.; Andrea Mutvar, dr. med.); **Klinika za onkologiju i radioterapiju, Klinički bolnički centar Zagreb** (mr. sc. Zoran Rakušić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Prgomet, Klinika za bolesti uha, grla i nosa, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: drago.prgomet@zg.t-com.hr

Primljeno 21. rujna 2006., prihvaćeno 10. ožujka 2008.

netska rezonancija, citološka dijagnostika uz pomoć ultrazvuka te pozitronska emisijska tomografija. Nažalost nijedan od navedenih dijagnostičkih postupaka nije apsolutno točan, kako bi se kod svakog bolesnika mogla ukloniti sumnja na prisutnost okultne metastaze.[2] Značenje limfnih čvorova prve crte obrane (sentinelni limfni čvorovi) poznato je dugi niz godina.[3] Princip određivanja sentinelnoga (»čuvarskog«) limfnog čvora pomoću sentinelne limfoscintigrafije i limfoadenektomije zasniva se na prikazu limfne drenaže i sentinelnoga limfnog čvora uporabom humanog albumina obilježenog s Tc-99m ili Isosulfan plavilom. Ako je odstranjeni sentinelni limfni čvor negativan, mogućnost da u preostalim limfnim čvorovima tog drenažnog područja postoje mikrometastaze je minimalna. Zadnjih desetak godina sentinelna limfoscintigrafija je prihvaćena kao standardni dijagnostički postupak kod malignih melanoma i karcinoma dojke, dok se za tumore drugih lokalizacija rade ispitivanja.[4,5]

Cilj ispitivanja

U prospektivnom istraživanju uspoređena je učestalost metastaza u sentinelnim limfnim čvorovima s preostalim limfnim čvorovima u disektatu kod bolesnika s planocelularnim karcinomom hipofarinksa i larinksa, u svrhu utvrđivanja:

– može li ekstirpacija sentinelnoga limfnog čvora točno odrediti prisutnost ili odsutnost metastaza u limfnim čvorovima vrata;
– anatomske pozicije (mape) sentinelnih limfnih čvorova (limfatičku distribuciju) ovisno o lokalizaciji primarnog tumora.

Tablica – Table 1. *Rezultati sentinelne limfoscintigrafije / Sentinel lymphoscintigraphy results*

Dob, spol Age, sex	Lokalizacija Localization	TNM	Properativna limfoscintigrafija (broj LČ) ipsi/kontra Preoperative lymphoscintigraphy (LN number) ipsi/contra	Tretman Treatment	Intraoperativni PHD (broj pozitivnih LČ) Intraoperative PHD (number of positive LN)	Definitivni PHD/Definite PHD	
						Ipsilateral. LČ Pozitivni/ukupni br. LČ Positive/total LN number	Kontralat. LČ Pozitivni/ukupni br. LČ Postivie/total LN number
48, m	supraglotis supraglottis	T2	2/1	SGL	0	0/21	0/9
58, m	transglotis transglottis	T3	1	TL	0	0/10	
60, m	hipofarinks hypopharynx	T1	1	PL	0	0/14	
44, m	glotis glottis	T2	2	PL	0	0/12	
52, m	hipofarinks hypopharynx	T3	1	TL, PPH, FF	1	1/15	0/8
51, m	hipofarinks hypopharynx	T1	0	PPH	0	0/12	
62, m	supraglotis supraglottis	T1	4	CO_2 laser	0	0/14	
36, m	supraglotis supraglottis	T1	2	CO_2 laser	0	0/16	
47, m	glotis glottis	T2	1	PL	0	0/9	
77, m	glotis glottis	T1	0	CO_2 laser	0	0/12	
60, m	supraglotis supraglottis	T2	2	SGL	1	3/16	0/13
63, m	supraglotis supraglottis	T1	2	CO_2 laser	1	1/13	
61, m	supraglotis supraglottis	T2	3/1	SGL	0	1/10	0/9
39, m	hipofarinks hypopharynx	T2	1	PPH	0	0/14	
71, m	supraglotis supraglottis	T2	2	CO_2 laser	0	0/12	
54, m	supraglotis supraglottis	T1	1	CO_2 laser	0	0/12	
61, m	supraglotis	T2	3	SGL	1	1/14	0/10
63, m	glotis glottis	T2	1	PL	0	0/7	
59, m	transglotis transglottis	T3	2	TL	0	0/11	
71, m	hipofarinks hypopharynx	T2	1	TL, PPH	0	0/16	0/10

Legenda/Legend:
LČ/LN – limfni čvor/lymph node, ND – disekcija vrata/neck dissection, SGL – supraglotidna laringektomija/supraglottal laryngectomy, PL – parcijalna laringektomija/partial laryngectomy, TL – totalna laringektomija/total laryngectomy, PPH – parcijalna faringektomija/partial pharyngectomy, FF – slobodni mikrovaskularni režanj/free microvascular flap, PHD – patohistološka dijagnoza/pathohistological diagnosis.

Bolesnici i metode

Bolesnici

U istraživanje je bilo uključeno 20 bolesnika s planocelularnim karcinomom hipofarinksa i larinksa. Kriteriji za odabir su bili: prvi primarni tumor – preoperativno patohistološki verificiran kao planocelularni karcinom i klinički negativan vrat (cN0). Palpatorno negativan vrat potvrđen je s pomoću ultrazvuka i višeslojne kompjutorske tomografije. Karcinom larinksa imalo je petnaest bolesnika, od toga devet u području supraglotisa, četiri u području glotisa, dva transglotična karcinoma, a pet bolesnika imalo je karcinom hipofarinksa. Klinički stadij tumora prema TNM-klasifikaciji bio je T1 kod 10, T2 kod 7 i T3 kod 3 bolesnika.

Metode

Limfoscintigrafija

Tri sata prije operacije intratumoralno i peritumoralno se u tri do četiri mjesta injicira humani serumski albumin u obliku koloida koji je obilježen radioaktivnim tehnecijem-99m. Aplicirana aktivnost je 0,5 mCi (18 MBq), a volumen injekcije 0,4 ml. Radiofarmak upotrijebljen u studiji je »Senti-scint pharmaceutical« (Medi-Radiopharma, Budapest, Mađarska), a veličina čestica je između 200 i 600 nm. Točnost aplikacije je u nekim slučajevima kontrolirana s pomoću ultrazvuka i fleksibilnog nazofaringoskopa. Pri aplikaciji radiofarmaka nije se davala lokalna anestezija. Nakon aplikacije radiofarmaka učinjena je 45-minutna dinamička studija s pomoću gama-kamere i na nju povezanog elektroničkog računala. Nakon toga su snimani statički scintigrami u trajanju od pet minuta. Ako se sentinelni limfni čvor (»čuvar«) prikazao, označavala se njegova pozicija na koži markerom.

Kirurški postupak

Tijekom operacije – disekcije vrata, gama-kamerom (»NEO-2000«, proizvođač Neoprobe Corporation) detektiraju se sentinelni limfni čvorovi, odstrane i posebno pošalju na patohistološku analizu. Potom se nastavi lateralna disekcija vrata regije II-IV (tzv. jugularni lanac) i resekcija primarnog tumora.

Patohistološka analiza

Tijekom kirurškog zahvata učinjena je intraoperativna patohistološka analiza sentinelnih limfnih čvorova, a potom i trajna HE patohistološka analiza sentinelnih limfnih čvorova i ostatnog disektata i primarnog tumora.

Rezultati

Bolesnici su bili u dobi od 34 do 77 godina, a prosječna dob bila je 56 godina (tablica 1.). Limfoscintigrafski su prikazana 32 limfna čvora ili 1,8 po bolesniku. Kod dva bolesnika (tumor hipofarinksa i glotisa) nisu se preoperativno prikazali scintigrafijski limfni čvorovi. Više od dvije trećine čvorova prikazano je unutar jednog sata nakon aplikacije koloida. Svi čvorovi su nađeni u regijama od II. do IV. U regiji II bio je 21, u regiji III 10 i u regiji IV 1 čvor. Kod tri bolesnika sentinelni limfni čvorovi su identificirani na obje strane vrata, svi kod karcinoma supraglotisa. Učinjeno je 26 selektivnih disekcija vrata (u šest bolesnika disekcija je bila obostrana). Ukupno je u disektatima izolirano 319 limfnih čvorova (prosječno 14 limfnih čvorova u disektatu). Pet bolesnika imalo je metastatski promijenjene limfne čvorove, ukupno sedam limfnih čvorova, svi ipsilateralne lokalizacije. Dva bolesnika imala su po jedan patohistološki pozitivan limfni čvor (pN1), a oba ta čvora bila su sentinelni čvorovi. Kod jednog bolesnika našli smo uz pozitivan patohistološki nalaz koji je bio u sentinelnome limfnom čvoru, tumorske promjene u još jednome limfnom čvoru unutar disektata (pN2b). Kod jednog bolesnika imali smo lažno negativni nalaz, tj. sentinelni limfni čvor je patohistološki bio negativan, ali je u drugom čvoru u istom disektatu nađena metastaza. Oba čvora bila su u regiji III.

Rasprava

Pravodobna dijagnoza i adekvatan terapijski postupak u prisutnosti regionalnih metastaza kod karcinoma glave i vrata od neprocjenjive su vrijednosti za konačan ishod liječenja. Nažalost unatoč razvijenim dijagnostičkim pomagalima, mogućnost otkrivanja okultnih metastaza još je malena a one mogu biti prisutne čak i do 50% kod pojedinih lokalizacija karcinoma gornjeg aerodigestivnog trakta.[1] Iz tih razloga preporučen je postupak kod tumora s rizikom većim od 20% i više od postojanja regionalnih mikrometastaza, kao elektivna disekcija ili elektivno zračenje vrata.[1,6,7] No, takvi postupci nose sa sobom opasnost od brojnih mogućih intraoperativnih i postoperativnih komplikacija. Osim toga može biti nepotreban ako se patohistološki ne potvrdi prisutnost okultnih metastaza u operiranom vratu. Ako se pak primijeni zračenje, koje također ima svoje komplikacije, ne može se dobiti potvrda je li zaista bilo ili ne okultne metastaze u vratu koji je zračen. Limfoscintigrafija je metoda koja omogućuje intraoperativnom analizom sentinelnoga limfnog čvora da se u slučaju negativnog nalaza izbjegnu nepotrebna operacija ili zračenje. Tehnike izvođenja limfoscintigrafije se u dosad objavljenim studijama ponešto razlikuju, što može biti bitno za interpretaciju rezultata. U pravilu se rabi humani koloid označen tehnecijem 99m, ali pojedini autori rabe i druge vrste čestica, različitih aktivnosti, osobito kod karcinoma dojke i melanoma.[8–10] Mi smo upotrebljavali humani serumski albumin u obliku koloida u količini 0,4 ml, aktivnosti 0,5 mCi (18 MBq). Još nije postignut dogovor o optimalnoj veličini čestica, apliciranoj dozi i volumenu, ali se većina istraživača slaže da je potrebno injicirati što manju aktivnost u što manjem volumenu. U svom istraživanju smo transkutano aplicirali koloid tri sata prije operacije. Drugi autori apliciraju koloid kod tumora gornjeg aerodigestivnog trakta transoralno izravnim prikazom tumora, bilo na dan operacije,[10] dan prije operacije[11] ili na početku operacije.[9] Ako se radiofarmak aplicira dan ranije, postoji mogućnost da radioaktivnost koja ostane u limfnom čvoru »čuvaru« bude preslaba za intraoperativnu detekciju, što može značajno otežati traženje limfnog čvora. Ako se aktivnost aplicira neposredno prije operacije, moguće je da se limfni čvor »čuvar« ne prikaže adekvatno zbog kratkoće vremena između injekcije i operacije. Radi točnosti aplikacije transkutanu aplikaciju smo radili pod kontrolom ultrazvuka i fleksibilnog endoskopa. Kod naših je bolesnika intraoperativnom kontrolom gama-kamerom potvrđena točnost aplikacije koloida intratumoralno i peritumoralno. Aplikacijom koloida isti operativni dan izbjegavali smo dvostruku anesteziju u 24 sata, što znatno pojednostavnjuje i pojeftinjuje proceduru. Kombiniranu uporabu koloida i plavila pojedini autori smatraju najsigurnijom metodom preoperativnog prikaza sentinelnoga limfnog čvora.[12] Međutim, pojedine su studije samo uporabom koloida poka-

zale jednako uspješne rezultate kao i autori koji su primijenili obje metode prikaza sentinelnoga limfnog čvora.[9] To je bio jedan od razloga zbog kojih smo rabili isključivo koloid. Dodatni razlozi za nekorištenje plavila su što slučajna ozljeda limfnih putova tijekom operacije može izazvati njegovu ekstravazaciju, a primijećeno je i otežano cijeljenje rane, kao i anafilaktična reakcija na plavilo.[13]

Rezultati našeg istraživanja su kompatibilni i ne odstupaju u znatnijoj mjeri od dosadašnjih istraživanja. Treba naglasiti da su dosad objavljene studije, kada je riječ o planocelularnom karcinomu gornjeg aerodigestivnog trakta, u pravilu rađene kod karcinoma usne šupljine i orofarinksa gdje je aplikacija koloida znatno jednostavnija.[12,14] Broj bolesnika s karcinomom larinksa i hipofarinksa uključenih u ovakva istraživanja do sada je vrlo malen, a najveću objavljenu seriju imaju Werner i suradnici, njih 25.[15]

U svom istraživanju imali smo izostanak prikaza čvorova kod dva bolesnika, što se slaže s dosadašnjim rezultatima, gdje se broj uspješnih limfoscintigrafija kod većine autora kreće od 90% do 100%.[12,16] Razlozi preoperativnog neprikazivanja mogu se objasniti specifičnošću anatomije vrata, blizinom između primarnog tumora i limfnih čvorova, što otežava njihovu identifikaciju gama-kamerom, kao i nepotpunom preciznošću transkutane aplikacije. Promjena stadija N0 u cN1 kreće se između 15 i 35%,[9,10,12,17] a mi smo je imali kod 5 bolesnika (25%). Tri bolesnika imala su po jedan pozitivan limfni čvor (pN1), oba sentinelna. Kod jednog smo bolesnika uz pozitivan patohistološki nalaz u sentinelnome limfnom čvoru našli i tumorske promjene u drugim čvorovima (pN2b). Kod jednog bolesnika imali smo tzv. lažno negativni nalaz. Sentinelni limfni čvor bio je i na intraoperativnoj i definitivnoj patohistološkoj analizi negativan na prisutnost tumorskih stanica. Definitivni patohistološki nalaz pak u drugom čvoru, u istoj regiji (III) bio je metastaza čvora. Taj se čvor preoperativno i intraoperativno gama-kamerom nije detektirao kao eventualni sentinelni čvor. Lažno negativan nalaz svakako je najnepoželjniji rezultat kod ovakvih istraživanja. Naš rezultat po svojoj učestalosti (11%) odgovara iskustvima drugih autora.[12,18] Međutim, ovo istraživanje je ipak potvrdilo da su limfna drenaža gornjeg aerodigestivnog trakta i regije metastaziranja kod planocelularnog karcinoma gornjeg aerodigestivnog trakta konstantne i predvidljive, kao što to potvrđuju i drugi autori, i to u regije II i III.[19]

Daljnja prospektivna istraživanja ove obećavajuće metode treba nastaviti uz standardizaciju primjene metode među pojedinim institucijama. Rezultat ovakvih istraživanja trebao bi u konačnici biti limfadenektomija samo 1–3 sentinelna limfna čvora u postupku liječenja klinički negativnog vrata i izbjegavanje nepotrebne disekcije ili zračenja. Daljnje praćenje takvih bolesnika kojima je učinjena sentinelna limfadenektomija te usporedba rezultata liječenja s rezultatima danas standardnog načina liječenja klinički negativnog vrata (disekcija vrata, zračenje) dat će najbolji odgovor o vrijednosti ovog postupka.

LITERATURA

1. *Pillsbury HC, Clark M.* A rationale for therapy of the N0 neck. Laryngoscope 1997;107:1294–315.
2. *Kau RJ, Alexiou C, Stimmer H, Arnold W.* Diagnostic procedures for detection of lymph node metastases in cancer of the larynx. J Otorhinolaryngol Relat Spec 2000;62:199–203.
3. *Lingam MK, Mackie RM, McKay AJ.* Intraoperative identification of sentinel lymph node in patients with malignant melanoma. Br J Cancer 1997;75:1505–8.
4. *Ferwerda CC, Statius Muller MG, Meijer S.* The sentinel node concept in melanoma and breast cancer: relevancy and therapeutic consequences. Acta Chir Belg 2000;100:243–6.
5. *Stoeckli SJ, Pfaltz M, Steinert H, Schmid S.* Sentinel lymph node biopsy in thyroid tumors: a pilot study. Eur Arch Otorhinolaryngol 2003; 260:364–8.
6. *Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A, Smith RV.* Surgical treatment of the neck in cancer of the larynx. J Otorhinolaryngol Relat Spec 2000; 62:217–25.
7. *Breau RL, Suen JY.* Management of the N0 neck. Otolaryngol Clin North Am 1998;31:657–63.
8. *Boxen I, McCready D, Ballinger JR.* Sentinel node detection and definition may depend on the imaging agent and timing. Clin Nucl Med 1999;24:390–4.
9. *Werner JA, Dunne AA, Ramaswamy A i sur.* Sentinel node detection in N0 cancer of the pharynx and larynx. Br J Cancer 2002;87:711–5.
10. *Pitman KT, Johnson JT, Brown ML, Myers EN.* Sentinel lymph node biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. Laryngoscope 2002; 112:2101–13.
11. *von Buchwald C, Bilde A, Shoaib T, Ross G.* Sentinel node biopsy: the technique and the feasibility in head and neck cancer. J Otorhinolaryngol Relat Spec 2002;64:268–74.
12. *Ross GL, Soutar DS, Gordon MacDonald D i sur.* Sentinel node biopsy in head and neck cancer: preliminary results of a multicenter trial. Ann Surg Oncol 2004;11:690–6.
13. *Longnecker SM, Guzzardo MM, Van Voris LP.* Life-threatening anaphylaxis following subcutaneous administration of isosulfan blue 1%. Clin Pharm 1985;4:219–21.
14. *Kontio R, Leivo I, Leppanen E, Atula T.* Sentinel lymph node biopsy in oral cavity squamous cell carcinoma without clinically evident metastasis. Head Neck 2004;26:16–21.
15. *Werner JA, Dunne AA, Ramaswamy A i sur.* The sentinel node concept in head and neck squamous cell carcinoma – a critical analysis in 100 patients. Laryngorhinootologie 2002;81:31–9.
16. *Dunne AA, Kulkens C, Ramaswamy A i sur.* Value of sentinel lymphonodectomy in head and neck cancer patients without evidence of lymphogenic metastatic disease. Auris Nasus Larynx 2001;28:339–44.
17. *Alex JC, Sasaki CT, Krag DN, Wenig B, Pyle PB.* Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma. Laryngoscope 2000;110:198–203.
18. *Asthana S, Deo SV, Shukla NK, Jain P, Anand M, Kumar R.* Intraoperative neck staging using sentinel node biopsy and imprint cytology in oral cancer. Head Neck 2003;25:368–72.
19. *Werner JA, Dunne AA, Myers JN.* Functional anatomy of the lymphatic drainage system of the upper aerodigestive tract and its role in metastasis of squamous cell carcinoma. Head Neck 2003;25:322–32.