

Κεφάλαιο 24

Η χειρουργική στη διάγνωση και σταδιοποίηση του καρκίνου

Z. Τουλούμης

K. Αυγερινός

X. Δεσβένης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συνεχιζόμενη ανάπτυξη της εξέλιξης της ιατρικής τεχνολογίας κυρίως στον τομέα της απεικόνισης του ανθρωπίνου σώματος με της τελευταίας γενιάς CT, MRI, PET scanning έχει ως αποτέλεσμα, σήμερα, ο ρόλος μίας απλής ή σύνθετης χειρουργικής πράξης στη διάγνωση και τη σταδιοποίηση του καρκίνου να έχει περιοριστεί.

Οι δυνατότητες των προηγούμενων εξετάσεων, βέβαια, αφορούν κυρίως την θέση και την τοπική διήθηση μίας ογκομορφής εξεργασίας, καθώς και την παρουσία εμφανών δευτεροπαθών εντοπίσεων, ενώ η ιστολογική επιβεβαίωση, όπου χρειάζεται, γίνεται με τη λήψη βιοπτικού υλικού, το οποίο όμως λαμβάνει ο γαστρεντερολόγος, ο επεμβατικός ακτινολόγος, ο δερματολόγος και σε πολύ μικρότερο βαθμό ο γενικός χειρουργός.

Η αύξηση της εμπειρίας μας στην απεικόνιση του καρκίνου σε συνδυασμό με άλλες εργαστηριακές και παρακλινικές εξετάσεις τείνει να περιορίσει την ανάγκη για τεκμηρίωση της νόσου με βιοπτικό υλικό. Για παράδειγμα, σωστή CT που αναδεικνύει μία μιτωτική εξεργασία στην ανατομική θέση της κεφαλής του παγκρέατος σε συνδυασμό με αύξηση του Ca 19-9 ή μία ηπατική βλάβη σε κίρρωση με συνδυασμό αύξησης της

αFP, αποτελούν από μόνες τους ικανές διαγνωστικές μέθοδοι καρκίνου του παγκρέατος ή του ήπατος που δεν χρειάζονται ιστολογική επιβεβαίωση.

Ακόμα βέβαια η προεγχειρητική βιοψία τεκμηρίωσης εξακολουθεί να έχει κυρίαρχη θέση στη διάγνωση ενός όγκου και σε μικρότερο βαθμό στη σταδιοποίησή του, αλλά όπως ήδη αναφέρθηκε, ο γενικός χειρουργός σπάνια συμμετέχει πια ενεργά στην διαγνωστική προσέγγιση των όγκων.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Ο σημαντικότερος ρόλος της χειρουργικής στην διάγνωση του καρκίνου συνίσταται στην λήψη ιστού για ακριβή ιστολογική διάγνωση. Οι αρχές στις οποίες βασίζεται η βιοψία κακοηθών βλαβών ποικίλουν ανάλογα με την φυσική ιστορία του εξεταζόμενου όγκου. Υπάρχουν διάφορες τεχνικές λήψης ιστών υπόπτων για κακοήθεια:

- *Βιοψία με αναρρόφηση υγρού*: αφορά κυστικού τύπου βλάβη και έγκειται στην αναρρόφηση κυττάρων και ιστοτεμαχιδίων με βελόνη, η οποία έχει οδηγηθεί στον υπό εξέταση κυστική βλάβη.
- *Βιοψία με λεπτή βελόνη (FNA)*: κύτταρα από μία συμπαγή βλάβη λαμβάνονται με μία απλή βελόνη αιμοληψίας (21G), η οποία εισάγεται στον πυρήνα της βλάβης. Η μέθοδος αυτή είναι ικανή να διαγνώσει πολλούς τύπους καρκίνου

(μαστού, θυρεοειδούς κλπ.) μέσα από την αναγνώριση κυτταρικών ατυπιών. Σαρκώματα μαλακών ιστών και των οστών συχνά παρουσιάζουν δυσκολίες όσον αφορά την διαφοροδιάγνωσή τους από καλοήθεις και επουλωτικές βλάβες και συχνά δεν διαγιγνώσκονται σωστά. Για τις βλάβες αυτές θα πρέπει να ληφθούν μεγαλύτερα ιστοτεμάχια από αυτά μέσω της βιοψίας με λεπτή βελόνη.

- *Βιοψία δια βελόνης Tru-Cut*: με άμεση παρακέντηση της μάζας. Γίνεται κυρίως διαδερμικά υπό καθοδήγηση με αξονικό τομογράφο σε ηπατικές βλάβες ή σε όγκους μαλακών μορίων. Είναι εύκολη, προσδίδει ένα ικανοποιητικό ιστοτεμάχιο στον παθολογοανατόμο, και χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα σε σχέση με την FNA.

- *Λαβίδες βιοψίας*: πρόκειται για ειδικά σχεδιασμένα χειρουργικά, λαπαροσκοπικά ή ενδοσκοπικά εργαλεία που επιτρέπουν την απευθείας λήψη ιστοτεμαχιδίου κυρίως από βλεννογονικές αλλοιώσεις κοίλων σπλάχνων (στομάχου, παχέως εντέρου, ορθού, τραχειοβρογχικού δέντρου). Στη βιοψία αυτή περιλαμβάνονται συνήθως μόνο επιφανειακές στιβάδες του τοιχώματος ενός οργάνου (βλεννογόνο και υποβλεννογόνο) και για το λόγο αυτό ενώ χαρακτηρίζεται από μεγάλη διαγνωστική ακρίβεια, έχει περιορισμένη αξία στην σταδιοποίηση των όγκων.

- *Δειγματοληπτική βιοψία*: αναφέρεται στην χειρουργική αφαίρεση ενός μικρού τμήματος από μία μεγαλύτερη νεοπλασματική μάζα. Είναι η διαγνωστική μέθοδος που προτιμάται σε νεοπλασίες μαλακών μορίων καθώς και οστικών σαρκωμάτων εξαιτίας του μεγέθους των χειρουργικών επεμβάσεων που απαιτούνται για την οριστική εξαίρεση αυ-

τών των βλαβών.

- *Χειρουργική εξαίρεση του νεοπλασματικού όγκου*: συχνά η εξαίρεση ολόκληρου του ύποπτου νεοπλασματικού ιστού με μικρού μεγέθους ή και καθόλου υγιή περιβάλλοντα ιστό είναι επιβεβλημένη όταν δεν υπάρχει η δυνατότητα προεγχειρητικής ιστολογικής επιβεβαίωσης ή όταν η λήψη ιστοτεμαχίου για ιστολογική εξέταση είναι αδύνατη. Στην περίπτωση αυτή πρέπει να τηρούνται οι αρχές της ογκολογικής χειρουργικής έτσι ώστε η χειρουργική αυτή πράξη να αποτελεί ταυτόχρονα διάγνωση και θεραπεία. Στην περίπτωση όμως που αυτό δεν είναι εφικτό, η διαγνωστική χειρουργική αφαίρεση πρέπει να εκτελείται χωρίς διασπορά σε παρακείμενους ιστούς και να μην επηρεάσει την τελική χειρουργική αντιμετώπιση.

Οι παρακάτω χειρουργικοί κανόνες πρέπει να εφαρμόζονται σε όλους τους προαναφερόμενους τύπους χειρουργικών βιοψιών:

1. Τα σημεία παρακέντησης και οι δημιουργούμενες ουλές μετά από κάθε βιοψία πρέπει να βρίσκονται σε τέτοια σημεία ώστε να μπορούν να αφαιρεθούν άνετα ως μέρος της μετέπειτα οριστικής χειρουργικής αντιμετώπισης. Ο σχεδιασμός των βιοπτικών τομών είναι εξαιρετικά σημαντικός και η λάθος τοποθέτησή του μπορεί να επηρεάσει την μετέπειτα φροντίδα. Οι τομές στα άκρα μέλη πρέπει να είναι τόσο επιμήκεις ώστε η αφαίρεση του υποκείμενου ιστού και η σύγκλειση του δέρματος να είναι εύκολες.

2. Ιδιαίτερη σημασία θα πρέπει να δίνεται στην αποφυγή διασποράς καρκινικών κυττάρων στην πορεία των ιστών που διαπερνώνται κατά τη διάρκεια της βιοψίας. Για το λόγο αυτό οι βιοψίες με

FNA ή βελόνη Tru-cut πρέπει να αποφεύγονται στις περιπτώσεις εκείνες όπου η πιθανή εμφύτευση καρκινικών κυττάρων στην πορεία της βελόνης θα εμποδίσει μία θεραπευτική ριζική χειρουργική αφαίρεση του υπό διερεύνηση όγκου λόγω των ιατρογενών αυτών μεταστάσεων.

3. Η ανάπτυξη μεγάλων αιματωμάτων μετά βιοψία, που μπορεί να οδηγήσει σε διασπορά του καρκίνου, θα πρέπει να αποφεύγεται επισταμένα, κάνοντας πολύ καλή αιμόσταση κατά την βιοψία.

4. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση εργαλείων τα οποία μπορεί να έχουν έρθει σε επαφή με νεοπλασία, όταν λαμβάνεται ιστός από υγιή περιοχή.

5. Όταν η γνώση της στερεοταξίας του βιοπτικού υλικού είναι σημαντική για την μετέπειτα θεραπεία, ο χειρουργός θα πρέπει να σηματοδοτεί διακριτές περιοχές του όγκου προσεκτικά, για να διευκολύνει την μετέπειτα στερεοταξία του υλικού από τον παθολογοανατόμο.

6. Συγκεκριμένα υλικά μονιμοποίησης χρησιμοποιούνται αναλόγως του τύπου ή του μεγέθους του εξεταζόμενου ιστού. Εάν όλα τα δείγματα τοποθετηθούν σε φορμόλη αμέσως, η δυνατότητα να διενεργηθούν πολύτιμες διαγνωστικές εξετάσεις μπορεί να χαθεί. Ο χειρισμός του ιστού που έχει αφαιρεθεί χειρουργικά είναι ευθύνη του χειρουργού. Βιοπτικό υλικό από νεοπλασματικές βλάβες του μαστού, για παράδειγμα, πρέπει να διατηρείται για ανίχνευση των οιστρογονικών υποδοχέων και να τοποθετείται σε ψύξη έτοιμο για εξέταση.

7. Μερικές φορές είναι απαραίτητη η τοποθέτηση ακτινοσκοπιών clips κατά τη διάρκεια μιας βιοψίας για την σήμανση περιοχών γνωστού όγκου και για την καθοδήγηση της ακτινοβολίας αυτών

των περιοχών.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, είναι σπάνιο το γεγονός να μην είναι γνωστή η διάγνωση μιας κακοήθειας πριν την χειρουργική επέμβαση με τη χρήση της σύγχρονης τεχνολογίας (US, CT, MRI, PET) και την εξέταση των βιοπτικών υλικών.

Σε μερικές περιπτώσεις όμως, όπως η οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενοπάθεια, οι απεικονιστικές μέθοδοι καθώς και το υλικό που ελήφθη με βιοψία ενδέχεται να μην διαγιγνώσκουν οριστικά ένα λέμφωμα^{1,2,3}. Η πληροφορία όμως αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική αφού καθορίζει ποια ακτινοθεραπευτική ή χημειοθεραπευτική μέθοδος θα ακολουθηθεί.

Εδώ λοιπόν ο ρόλος της *διαγνωστικής λαπαροσκόπησης* είναι σημαντικός. Ομοίως, ένας όγκος του μεσεντερίου δεν είναι συχνά προσπελάσιμος με καθοδηγούμενη βιοψία παρά μόνο με λαπαροσκοπική βιοψία. Στην τελευταία αυτή περίπτωση, η λαπαροσκόπηση εξασφαλίζει την διάγνωση, σταδιοποιεί την ενδοκοιλιακή νόσο και θεραπεύει σε μία και μόνη συνεδρία. Ομοίως, *θωρακοσκοπικές τεχνικές ή μεσοθωρακοσκοπήσεις* χρησιμοποιούνται ευρύτατα όχι μόνο για τη σταδιοποίηση ενός όγκου αλλά για αυτή καθαυτή τη διάγνωση του^{4,5}.

Υπάρχουν οι ακόλουθες τεχνικές για την βιοψία νεοπλασματικών μαζών υπό λαπαροσκοπικό/ θωρακοσκοπικό έλεγχο:

- *Διαδερμική βιοψία δια βελόνης Tru-Cut*: με άμεση πρόσβαση στη μάζα. Είναι εύκολη υπό άμεση όραση μέσω του λαπαροσκοπίου και προσδίδει ένα ικανοποιητικό ιστοτεμάχιο στον παθολογοανατόμο.
- *Αμβλεία βιοψία χρησιμοποιώντας ηλεκτροκαυτηριασμό*: αυτή η μέθοδος θα

πρέπει να χρησιμοποιείται πολύ προσεκτικά για την αποφυγή θερμικής βλάβης του ιστού.

• **Βιοψία με λαβίδα:** προσεκτική χρήση της λαβίδας επιτρέπει την λήψη ικανής ποσότητας ιστού για την ιστοπαθολογική εξέταση, ενώ δεν καταστρέφει τον ιστό. Αυτή η τεχνική είναι εξαιρετικά χρήσιμη για την βιοψία μικρών βλαβών όπως αυτές του περιτοναϊκού τοιχώματος.

Επιπρόσθετα η λαπαροσκόπηση/θωρακοσκόπηση επιτρέπει και κυτταρολογική διερεύνηση μέσω έκπλυσης και συλλογής του υγρού. Σε μια προοπτική μελέτη, φάνηκε πώς το σύνολο των ασθενών χωρίς ασκίτη αλλά με νεοπλασία του ανώτερου γαστρεντερικού στους οποίους η λαπαροσκοπική περιτοναϊκή έκπλυση ήταν θετική, απεβίωσε⁶. Αυτή η μελέτη επαναλήφθηκε με παρόμοια αποτελέσματα σε ασθενείς με άλλες κακοήθειες του γαστρεντερικού όπως ο καρκίνος του παγκρέατος⁷.

Παλαιότερα ένας περιορισμός της λαπαροσκοπικής διάγνωσης των κοιλιακών κακοηθειών ήταν το γεγονός ότι η βλάβη έπρεπε να είναι ορατή μέσω του λαπαροσκοπίου. Η χρήση του διεγχειρητικού λαπαροσκοπικού υπερηχογραφήματος επέτρεψε την ανίχνευση και βιοψία μαζών βαθιά σε συμπαγή όργανα όπως το ήπαρ, γεγονός που δεν ήταν μέχρι τότε εφικτό⁸.

Ο περιορισμός της ανίχνευσης της κακοήθειας με CT λόγω του μεγέθους (1cm περίπου) δεν επηρεάζει το διεγχειρητικό λαπαροσκοπικό US, με το οποίο μπορούν να ανιχνευθούν βλάβες μικρότερες του 1cm, να ληφθούν βιοψίες, και ακόμα να θεραπευθούν με τεχνικές ablation^{9,10}. Επίσης το διεγχειρητικό λαπαροσκοπικό υπερηχογράφημα επιτρέπει την εξέταση

του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου και την ακριβή στόχευση ύποπτων βλαβών στην περιοχή.

Μία πολύ συνηθισμένη περίπτωση στην οποία έχει εφαρμοσθεί η λαπαροσκόπηση είναι η διάγνωση ενδοπυελικών μαζών στην γυναικολογική χειρουργική. Ο κατάλογος της διαφορικής διάγνωσης είναι μακρύς και περιλαμβάνει ένα εύρος βλαβών, από καλοήθεις κύστες έως ενδομητρίωση και κακοήθεια των ωοθηκών^{11,12}. Συνήθως η αιτία αυτών των βλαβών δεν σχετίζεται με γυναικολογικό πρόβλημα.

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Ο ρόλος της χειρουργικής στην σταδιοποίηση της νεοπλασματικής νόσου είναι περιορισμένος. Πλέον, μόνο η ερευνητική λαπαροσκόπηση έχει θέση στην σταδιοποίηση του καρκίνου. Αλλά και πάλι η εφαρμογή της είναι περιορισμένη. Έχει το πλεονέκτημα της αναγνώρισης μεταστατικής ή μη εξαίρεσιμης νόσου με αποτέλεσμα οι ασθενείς αυτοί να μην υποβάλλονται σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις.

Ένα εξίσου σημαντικό πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου σταδιοποίησης είναι η δυνατότητα αναγνώρισης περιτοναϊκών εμφυτεύσεων, οι οποίες δεν αναγνωρίζονται εύκολα στις απεικονιστικές μεθόδους, καθώς και λήψη βιοψίας αυτών των βλαβών.

Επίσης βαθύτερες βλάβες μπορούν να αναγνωριστούν χρησιμοποιώντας διεγχειρητικό υπερηχογράφημα, με ακόλουθη λήψη βιοψιών με την καθοδήγηση του υπερηχογράφου, προσδίδοντας αυξημένη ακρίβεια στην σταδιοποίηση. Ως αποτέλεσμα, πολλοί ασθενείς δεν υποβάλλονται σε άχρηστες, μη θεραπευτικές λαπαροτομίες.

Με την εξέλιξη της τεχνολογίας, ό-

μως, οι χειρουργικές μέθοδοι για την σταδιοποίηση του καρκίνου έχουν παρικοποιστεί από τις εξαιρετικά ευαίσθητες και ακριβείς απεικονιστικές μεθόδους, όπως το υπερηχογράφημα, το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα, την αξονική τομογραφία, την μαγνητική τομογραφία, PET scanning¹³.

Τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην αναγνώριση της αξίας του φρουρού λεμφαδένα σε συγκεκριμένους καρκίνους για την διάγνωση, σταδιοποίηση και τον μετέπειτα επαρκή λεμφαδενικό καθαρισμό. Αυτή η διαγνωστική μέθοδος απαιτεί την συνεργασία διαφόρων ειδικοτήτων όπως του πυρηνικού ιατρού, του χειρουργού και βέβαια του παθολογοανατόμου¹⁴.

Για την διενέργεια της βιοψίας του φρουρού λεμφαδένα είναι απαραίτητο να προηγηθεί προεγχειρητικό λεμφικό σπινθηρογράφημα για την αναγνώριση των δυνητικά διηθημένων περιοχικών λεμφαδένων, τον αριθμό τους και την ακριβή εντόπισή τους¹⁵. Εν συνεχεία γίνεται χειρουργική εξαίρεση όλων των κεχρωσμένων λεμφαδένων μετά την έγχυση της χρωστικής ουσίας στον πρωτοπαθή όγκο και ταυτόχρονη απεικόνιση της εξεταζόμενης περιοχής με γκάμερα¹⁶. Είναι μία μέθοδος η οποία έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζει υψηλό ποσοστό ευαισθησίας στην αναγνώριση της τοπικής λεμφαδενικής διήθησης.

Αρχικά η τεχνική του φρουρού λεμφαδένα χρησιμοποιήθηκε στην αντιμετώπιση του μελανώματος. Είναι μείζονος σημασίας, όσον αφορά το μελάνωμα, να γνωρίζει ο ογκολόγος-χειρουργός την έκταση της λεμφαδενικής διασποράς της νόσου για το είδος της επέμβασης που θα εκτελέσει, αλλά και να καθορίσει το στάδιο της νόσου και την πρό-

γνωσή της.

Έτσι λοιπόν ασθενείς οι οποίοι δεν παρουσιάζουν λεμφαδενική διήθηση δεν χρειάζεται να υποβληθούν σε λεμφαδενεκτομή κατά την εξαίρεση του μελανώματος και έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με τους ασθενείς που έχουν διήθηση του φρουρού λεμφαδένα¹⁷.

Η αναγνώριση και συνεξαίρεση του φρουρού λεμφαδένα χρησιμοποιείται ευρύτατα και στον καρκίνο του μαστού. Η ευαισθησία της μεθόδου πολυκεντρικές μελέτες φθάνει το 95%^{18,19,20}. Μία πρόσφατη εφαρμογή της βιοψίας του φρουρού λεμφαδένα αφορά την αντιμετώπιση του πλακώδους καρκίνου της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Είναι αναγκαίες όμως περαιτέρω μελέτες για την πλήρη εφαρμογή της μεθόδου^{15,21}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lefor AT, Flowers JL, Heyman MR. Laparoscopic staging of Hodgkin's Disease> Surg Oncol 1993;2:217
2. Lefor AT. Laparoscopic interventions in lymphoma management> Semin Laparosc Surg 2000;7:129
3. Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. J Clin Oncol 1993;11:2258
4. Krasna MJ, Jiao X, Mao YS, et al. Thoracoscopy / laparoscopy in the staging of esophageal cancer. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2002;12:213
5. Krasna MJ, Reed CE, Nedzwiecki D, et al. GALGB 9380: a prospective trial of the feasibility of thoracoscopy/laparoscopy in staging esophageal cancer, Ann Thorac Surg 2001; 71:1073
6. Ribeiro U, Gama Rodrigues JJ, Safatle-

- Ribeiro AV, et al. Prognostic significance of intraperitoneal free cancer cells obtained by laparoscopic peritoneal lavage in patients with gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 1998;2:244
7. Cuschieri A, Hall AW, Clark J. Value of laparoscopy in the diagnosis and management of pancreatic carcinoma. *Gut* 1978;19:672
 8. Montorsi M, Santambrogio R, Bianchi P, et al. Laparoscopy with laparoscopic ultrasound for pretreatment staging of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *J Gastrointest Surg* 2001;5:312
 9. D'Angelica M, Fong Y, Weber S, et al. The role of laparoscopy in hepatobiliary malignancy: prospective analysis of cases. *Ann Surg Oncol* 2003;10:183
 10. Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer* 1995;75:171
 11. Manolitsas TP, Folwer JM. Role of laparoscopy in the management of adnexal mass and staging of gynecologic cancers. *Clin Obstet Gynaecol* 2001;44:495
 12. Kindermann G, Massen V, Kuhn W. Laparoscopic management of ovarian tumors subsequently diagnosed as malignant. *J Pelvic Surg* 1996; 2:245
 13. Buenaventura P, Luketich J. Surgical staging of esophageal cancer. *Chest Surg Clin N Am* 2000;10:487
 14. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-7720
 15. McMasters KM. What's New in Surgical Oncology. *J Am Coll Surg* 2005;3:449-453
 16. Kim T, Agboola O, Giuliano A, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node sampling in early-stage breast cancer: A Meta-Analysis. *Cancer* (in press)
 17. Aloia TA, Gershenwald JE. Management of the Early – Stage Cutaneous Melanoma. *Curr Probl Surg* 2005;42:468-534
 18. Cox CE, Bass SS, McCann CR, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Annu Rev Med* 51:525-542, 2000
 19. Fraile M, Rull M, Julian FJ, et al. Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: An approach to its validity. *Ann Oncol* 11:701-705, 2000
 20. Lyman GH, Kim TY, Giuliano AE. A systematic review and meta-analysis of lymphatic mapping and sentinel node biopsy (SNB) in early -stage breast cancer (ESBC). *Breast Cancer Res Treat* 88:S77, 2004 (suppl 1)
 21. Paleri V, Rees G, Arullendran P, Shoaib T, Krishman S. Sentinel node biopsy in squamous cell cancer of the oral cavity and oral pharynx: a diagnostic meta-analysis. *Head and Neck* 2005