

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н.
ПЕТРОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Котов Максим Андреевич

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОПСИИ СИГНАЛЬНЫХ
ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У ПАЦИЕНТОВ СО
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА**

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна,
кандидат медицинских наук

Новиков Сергей Николаевич,
доктор медицинских наук

Санкт-Петербург - 2020

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. Обзор литературы.....	14
1.1. Эпидемиология рака головы и шеи	14
1.2. Диагностика и стадирование рака головы и шеи.....	15
1.3. Лимфатическая система шеи и регионарное метастазирование	18
1.4. Тактика в отношении клинически негативных лимфатических узлов шеи	22
1.5. Биопсия сигнальных лимфатических узлов	25
1.5.1. Концепция биопсии сигнального лимфатического узла	25
1.5.2. Визуализация лимфотока и картирование сигнальных лимфатических узлов.....	26
1.5.3. Валидация методики биопсии сигнального лимфатического узла	31
1.5.4. Патоморфологическое исследование сигнальных лимфатических узлов	34
Глава 2. Материалы и методы исследования	38
2.1. Отбор пациентов в исследование	38
2.2. Характеристика пациентов группы исследования	40
2.3. Методы исследования.....	45
2.3.1. Методика перитуморальной инъекции радиоизотопа	50
2.3.2. Методика предоперационной визуализации лимфотока и сигнальных лимфатических узлов	51
2.3.3. Интраоперационный поиск сигнальных лимфатических узлов	54
2.3.4. Протокол патоморфологического исследования сигнальных и регионарных лимфатических узлов	55
2.4. Методы лечения	57
2.5. Наблюдение	64
2.6. Статистическая обработка результатов	65
Глава 3. Результаты исследования	67
3.1. Частота моностерального и билатерального лимфотока у пациентов с опухольми головы и шеи.....	67
3.1.1. Клинический случай рецидива в лимфатических узлах шеи с противоположной стороны шеи при раке языка cT2N0M0	71
3.2. Топография лимфотока и сигнальных лимфатических узлов.....	76

3.3 . Топография явных метастазов в лимфатических узлах шеи	83
3.4. Топография скрытых метастазов в лимфатических узлах шеи	87
3.5. Результаты динамического наблюдения в группе пациентов с отсутствием клинического поражения лимфатических узлов шеи (сN0)....	90
3.6. Оценка диагностических показателей биопсии сигнальных лимфатических узлов.....	92
3.7. Оценка диагностических свойств биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациентов с плоскоклеточным раком языка сT1-2N0M0.	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ежегодно в мире регистрируется 550 000 новых случаев плоскоклеточного рака головы и шеи и 380 000 случаев летальных исходов, вызванных раком головы и шеи [Fitzmaurice C. et al., 2017]. Согласно данным международного агентства по исследованию рака (IARC), ежегодно в мире регистрируются 300 000 новых случаев рака полости рта и 145000 случаев ассоциированных с ним летальных исходов [Bray F. et al., 2018]. Риск возникновения рака полости рта повышается с возрастом и диагностируется в большинстве случаев у пациентов старше 50 лет, а основными факторами риска являются курение табака и употребление крепких алкогольных напитков.

В Российской Федерации в 2018 году грубый показатель заболеваемости населения раком губы, полости рта и глотки составил 1,52, 6,63 и 3,96 на 100 000 населения, соответственно. При этом средний возраст заболевших составил 69,6 лет для рака губы и 61 год для рака полости рта и глотки. Грубый показатель смертности населения от рака губы, полости рта и глотки составил 6,4 на 100 000 населения, а средний возраст наступления летального исхода – 62,2 года [Каприн А.Д.соавт., 2019].

В большинстве стран показатели общей пятилетней выживаемости пациентов с плоскоклеточным раком языка, полости рта и ротоглотки не превышают 50%. Общая пятилетняя выживаемость для рака губы составляет 93% для I-II стадии, 52% для III стадии и 48% для IV стадии болезни. Для рака языка показатели выживаемости составляют 78%, 63%, и 36%, а для рака дна полости рта - 75%, 38%, 20%, соответственно [Siegel R. et al., 2019].

Распространение опухолевого процесса при раке полости рта в основном происходит в лимфатические узлы I-III уровней [Shah J. et al, 1990; Dogan E.et al., 2014], что приводит к клиническому метастатическому

поражению лимфатических узлов шеи в 18- 45% случаев по данным мировой литературы [Chaudhary N. et al., 2017; El-Naaj I. et al., 2011].

Наличие метастатического поражения лимфатических узлов является неблагоприятным прогностическим фактором, приводящим к снижению общей выживаемости на 30-50% [Arthur K. et al., 1972; Okamoto M. et al., 2002; Schuller D. et al., 1980; Sharma A. et al., 2018]. В тоже время частота скрытых метастазов в лимфатических узлах шеи, не определяемых доступными методами диагностики, при плоскоклеточном раке полости рта составляет от 27,3% до 42% [Ahmed A. et al., 2007; Ho C. et al., 1992; Imai T. et al., 2017; Mermoud M. et al., 2019; Mücke T. et al., 2014].

Несмотря на высокую вероятность скрытых метастазов, большинство пациентов с ранними стадиями плоскоклеточного рака полости рта не имеют метастазов в лимфатических узлах и не нуждаются в выполнении селективной шейной лимфодиссекции, которая может сопровождаться осложнениями. Диагностической процедурой, позволяющей уточнить показания к выполнению шейной лимфодиссекции, является биопсия сигнального лимфатического узла.

В мировой литературе существует два подхода к определению сигнальных лимфатических узлов при их визуализации с помощью радиоколлоидов. Согласно первому, сигнальный лимфатический узел — это узел, накапливающий коллоидный радиофармпрепарат и располагающийся наиболее близко к первичной опухоли и/или соединенный с ней приносящим лимфатическим сосудом [Giammarile F. et al., 2019; Chiesa F. et al., 2000]. Вторым подходом предлагается рассматривать в качестве сигнальных лимфатических узлов все лимфоузлы, накапливающие радиоколлоиды, вне зависимости от их удаленности от первичной опухоли [Uren et al., 2005].

Методика биопсии сигнальных лимфатических узлов реализуется в несколько этапов и требует слаженной работы мультидисциплинарной

команды, состоящей из хирурга, специалиста по ядерной медицине и патоморфолога. Визуализация путей лимфотока от первичной опухоли и картирование сигнальных лимфатических узлов осуществляется с помощью методов радионуклидной визуализации. По данным анализа проспективного исследования ACOSOG Z0360 [Farmer R. et al., 2015] было показано, что чувствительность и специфичность планарной лимфосцинтиграфии при обнаружении сигнальных лимфатических узлов при раке полости рта находится в диапазоне 41-63%. При этом в большинстве случаев отмечался лимфоток в лимфатические узлы I-IV уровней. Использование однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в сочетании с мультиспиральной компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ) позволяет увеличить точность визуализации сигнальных лимфатических узлов до 95% [Even-Sapir E. et al., 2003; Khafif A. et al., 2006], а также позволяет обнаружить дополнительные сигнальные лимфатические узлы [Bilde A. et al., 2006; Haerle S. et al., 2009]. Кроме того, использование ОФЭКТ-КТ визуализации позволяет обнаруживать сигнальные лимфатические узлы, расположенные в непосредственной близости от места инъекции радиоизотопа, и уменьшать влияние так называемого эффекта экранирования [Wagner A. et al., 2004].

Проспективные рандомизированные исследования и мета-анализы указывают на высокую информативность биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных злокачественными опухолями головы и шеи, а также ее безопасность и экономическую эффективность при сравнении с селективной шейной лимфодиссекцией. Так, по данным опубликованного в 2017 году [Liu M. et al., 2017] мета-анализа 66 исследований, включающих 3566 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта T1-2N0, частота обнаружения сигнальных лимфатических узлов составила 96,3%, чувствительность биопсии сигнальных лимфатических узлов оказалась равной 87%, а прогностическая ценность отрицательного ответа – 94%.

Таким образом, биопсия сигнальных лимфатических узлов в настоящее время рассматривается в качестве перспективного метода диагностики поражения регионарных лимфатических узлов шеи у больных ранним раком полости рта, не имеющих клинических признаков наличия регионарных метастазов. Вместе с тем, количество проспективных исследований, посвященных анализу диагностических возможностей биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных злокачественными новообразованиями полости рта немногочисленны, а отечественные работы представлены небольшим количеством публикаций [Марголин Г. и соавт., 2018; Мусин Ш.И. и соавт., 2019; Мусин Ш.И., 2014; Романов и соавт., 2012; Романов И.С. и соавт., 2014; Романов И.С. и соавт., 2012; Романов И.С. и соавт., 2013].

Кроме того, остается много неизученных вопросов, связанных с выполнением биопсии сигнальных лимфатических узлов у этой категории больных. По этой причине выполнение проспективного исследования, направленного на решение нижеуказанных задач, представляется актуальным и важным.

Степень разработанности темы

Вопросы лечебной тактики в отношении шейного лимфатического коллектора у пациентов с ранним плоскоклеточным раком полости рта и отсутствием клинических и инструментальных данных поражения регионарных лимфатических узлов шеи в настоящее время продолжает изучаться различными научными группами. Профилактическая селективная шейная лимфодиссекция, показавшая преимущества по сравнению с тактикой динамического наблюдения в проспективных клинических исследованиях [D’Cruz A. et al., 2015]., дает преимущества в безрецидивной выживаемости около 30% пациентам и сопровождается осложнениями, степень которых зависит от объема выполняемой шейной лимфодиссекции. Альтернативным подходом служит выполнение биопсии сигнальных лимфатических узлов, информативность которой оценивалась в

многочисленных исследованиях [Alkureishi L. et al., 2010; Civantos F. et al., 2010].

Исследователями изучено влияние на информативность биопсии сигнальных лимфатических узлов используемого радиоколлоида, метода визуализации путей лимфотока и определения топографии сигнальных лимфатических узлов, техники операции и методов интраоперационного обнаружения лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоиды, протоколов патоморфологического исследования сигнальных и регионарных лимфатических узлов. В то же время остается не полностью решенной проблема наличия ложноотрицательных результатов, обусловленный широкой вариабельностью вариантов лимфотока и топографии сигнальных лимфатических узлов и сложностью интраоперационного поиска.

Повышение информативности может быть достигнуто использованием более точных методов визуализации сигнальных лимфатических узлов или изменением подхода к количеству забираемых для патоморфологического исследования сигнальных лимфатических узлов.

Цель исследования: оценить клиническое значение биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациентов со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта

Задачи:

1. Оценить частоту монолатерального и билатерального лимфотока от первичной опухоли у пациентов со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта при помощи ОФЭКТ-КТ визуализации;
2. Оценить топографию лимфотока и сигнальных лимфатических узлов шеи у пациентов со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта при помощи ОФЭКТ-КТ визуализации;
3. Оценить диагностические свойства методики биопсии сигнальных лимфатических узлов шеи и предсказательную способность

положительного сигнального лимфатического узла в отношении поражения дистальных уровней лимфотока от первичной опухоли.

Научная новизна

Выполнен анализ частоты вариантов лимфотока от первичной опухоли слизистой оболочки полости рта и определена топография сигнальных лимфатических узлов у пациентов с злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта при помощи ОФЭКТ-КТ.

Изучена топография скрытых и явных метастазов у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

Оценены диагностические характеристики методики биопсии сигнальных лимфатических узлов и предсказательная способность статуса сигнального лимфатического узла в отношении лимфатических узлов дистальных уровней.

Впервые предложена диагностическая модель выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов шеи при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта, при которой выполняются удаление лимфатических узлов, накапливающих радиокolloид, и регионарных лимфатических узлов, расположенных на том же уровне.

Теоретическая и практическая значимость

Показана целесообразность выполнения ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов для определения индивидуальных особенностей лимфотока от опухоли полости рта. Установлена высокая частота моностерального лимфотока от злокачественных новообразований языка, дна полости рта, щеки и нижней губы. Обнаружено, что для надежного определения статуса регионарных лимфатических узлов необходимо выполнение шейной лимфодиссекции в объеме удаления лимфатических узлов, накапливающих радиокolloиды, а также всех лимфатических узлов, расположенных на тех же уровнях, что и сигнальные лимфатические узлы. Уточнены методические особенности выполнения

биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. Предложено выполнение билатеральной шейной лимфодиссекции при наличии билатерального лимфотока от опухоли слизистой оболочки полости рта.

Результаты исследования опубликованы в научных работах, внедрены и используются в практической и научно-исследовательской деятельности ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Методология и методы исследования

Материалом исследования послужили данные обследования, лечения и динамического наблюдения больных раком слизистой оболочки полости рта с 2015 года по 2019 год.

Методологическая часть исследования включала в себя изучение литературных данных по лечебной тактике пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и отсутствием метастатического поражения лимфатических узлов шеи, а также методологии биопсии сигнальных лимфатических узлов у данной группы больных. На основании полученных данных был составлен план диссертационного исследования, сформулированы гипотезы. В ходе проведения исследования были систематизированы результаты, обоснованы выводы и практические рекомендации. В работе использовался метод однофотонной-эмиссионной компьютерной томографии в сочетании с компьютерной томографией с целью оценки характера лимфотока от первичной опухоли и топографии сигнальных лимфатических узлов. В соответствии с тремя диагностическими моделями оценены показатели информативности биопсии сигнального лимфатического узла у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта cT1-3N0M0.

Положения, выносимые на защиту

1. ОФЭКТ-КТ визуализация лимфотока от первичной опухоли позволяет индивидуально планировать объем профилактической селективной

шейной лимфодиссекции у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта cT1-3N0M0.

2. Минимальный объем профилактической шейной лимфодиссекции у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта cT1-3N0M0 должен включать в себя удаление всех лимфатических узлов, расположенных на одном уровне с сигнальными лимфатическими узлами, накапливающих радиоколлоиды.
3. При моностеральной локализации сигнальных лимфоузлов у больных плоскоклеточным раком полости рта cT1-3N0M0 шейная лимфодиссекция может выполняться только на стороне локализации сигнальных лимфатических узлов. При билатеральном расположении сигнальных лимфатических узлов представляется обязательным выполнение лимфодиссекции с обеих сторон шеи.
4. При проведении биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта cT1-3N0M0 рекомендовано удаление и патоморфологическое исследование лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоиды, а также всех лимфатических узлов, расположенных на тех же уровнях, что и сигнальные лимфатические узлы.

Степень достоверности и апробации результатов

Представленные в диссертационной работе теоретические положения и методологические подходы являются результатом анализа самостоятельного научного исследования. Используемые критерии включения и исключения для отбора пациентов в исследование, проспективный дизайн исследования, использование современных методов исследования и статистического анализа данных свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на третьем онкологическом форуме юга России (Пятигорск, 20-21 сентября 2017 г.), X съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии

(Сочи, 24 апреля 2018 г.), IV Петербургском международном форуме «Белые ночи 2018 г.» (Санкт-Петербург, 5-8 июля 2018 г.).

Основное содержание диссертационной работы изложено в 5 печатных работах, из них 4 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией.

Заявка на патент на изобретение Российской Федерации №2019137153 от 19.11.2019 «Способ оценки метастатического поражения сигнального лимфатического узла при ранних формах плоскоклеточного рака полости рта», решение о выдаче патента от 27.07.2020 г.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены (акт внедрения от 25.05.2020) в практическую деятельность хирургического отделения опухолей головы и шеи федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах процесса в получении аналитического материала, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе. Самостоятельно принимал участие в проведение хирургического радикального лечения больных раком слизистой оболочки полости рта (языка, слизистой оболочки щеки, нижней губы и дна полости рта), осуществлял послеоперационное ведение и наблюдение за больными. Выполнял перитуморальное введение радиофармпрепарата в опухоль слизистой оболочки полости рта, принимал участие в анализе данных ОФЭКТ-КТ визуализации путей лимфотока и сигнальных лимфатических узлов, осуществлял интраоперационную детекцию сигнальных лимфатических узлов при помощи ручного гамма-датчика. Проводил совместно с

патоморфологами анализ операционного и биопсийного материалов, изучил данные динамического наблюдения за пациентами.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные результаты работы, научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют п. 4 паспорта специальности 14.01.12 Онкология (Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии) и п.1 паспорта специальности 14.01.13 Лучевая диагностика и лучевая терапия (диагностика патологических состояний различных органов и систем человека путем формирования и изучения изображений в различных физических полях).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста на русском языке и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 34 таблицами и 18 рисунками. Список литературы состоит из 189 источников, в том числе 15 отечественных и 174 иностранных.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Эпидемиология рака головы и шеи

Ежегодно в мире регистрируется 550 000 новых случаев плоскоклеточного рака головы и шеи, и 380 000 случаев летальных исходов, вызванных раком головы и шеи [Fitzmaurice C. et al., 2017]. В Соединенных Штатах Америки, по данным опубликованным в 2017 году, ежегодно заболевают около 63 000 человек, а количество смертей составляет 13 000 случаев [Siegel R. et al., 2017]. По данным ракового регистра Европейского союза от 2012 года, количество новых случаев рака головы и шеи составляет 250 000 случаев, в то время как зарегистрированное число случаев летального исхода – 63 500[Gatta G. et al., 2015].

Согласно последним данным международного агентства по исследованию рака (IARC), ежегодно в мире регистрируются 300 000 новых случаев рака полости рта и 145 000 случаев ассоциированных с ним летальных исходов [Bray F. et al., 2018]. В большинстве стран мира рак полости рта встречается чаще у мужчин. Соотношение заболеваемости мужчинам и женщинам сократилось за последнее десятилетие и составляет 1,5:1 – для рака полости рта и 2,8:1 – для рака ротоглотки. Риск возникновения рака полости рта повышается с возрастом и диагностируется чаще всего у больных старше 50 лет. Средний возраст возникновения рака полости рта в Соединенных Штатах Америки составляет 62 года [Mourad M. et al., 2017]. При этом около 6% случаев рака полости рта возникают в возрасте до 45 лет [Llewellyn C. et al., 2001].

В Российской Федерации в 2018 году грубый показатель заболеваемости населения раком губы, полости рта и глотки составил 1,52, 6,63 и 3,96 на 100 000 населения, соответственно. При этом средний возраст диагностики заболевания составил 69,6 лет для рака губы и 61 год для рака

полости рта и глотки. Грубый показатель смертности населения от рака губы, полости рта и глотки составил 6,4 на 100 000 населения, в средний возраст наступления летального исхода – 62,2 года [Каприн А.Д. и соавт., 2019].

В большинстве стран показатели общей пятилетней выживаемости пациентов с плоскоклеточным раком языка, полости рта и ротоглотки не превышают 50%. По данным базы данных SEER (Surveillance epidemiology and end results), общая пятилетняя выживаемость пациентов в 2018 году составила 64,8%. Общая пятилетняя выживаемость у больных раком губы достигла 93% для I-II стадии, снизилась до 52% для III стадии и оказалась равной 48% для IV стадии болезни. При раке языка показатели общей выживаемости составили 78%, 63%, и 36%, а для рака дна полости рта – 75%, 38%, 20% для I, II и III стадий заболевания, соответственно [Siegel R. et al., 2019].

Употребление алкоголя и курение рассматриваются в качестве основных факторов риска развития плоскоклеточного рака головы и шеи, причем их эффекты могут быть синергичными [Blot W. et al., 1988; Maier H. et al., 1995]. Еще одним фактором риска возникновения злокачественных новообразований головы и шеи является вирус папилломы человека [Mendenhall W. et al., 2009]. При этом опухоли, ассоциированные с вирусом папилломы человека, чаще выявляются в молодом возрасте [Patel S. et al., 2011] и имеют более благоприятный прогноз [Ang K. et al., 2010].

1.2. Диагностика и стадирование рака головы и шеи

Стадирование рака полости рта и ротоглотки осуществляется согласно общепринятой классификации TNM 8 пересмотра принятого в 2017 году Американским объединенным комитетом по раку [Amin M. et al., 2017]. По сравнению с предыдущей классификацией изменения [Lydiatt D. et al., 2017] коснулись отдельных систем стадирования для ВПЧ-ассоциированного и для ВПЧ негативного плоскоклеточного рака ротоглотки [Haughey B. et al., 2016];

Haughey B. et al., 2012; Huang S. et al., 2015; Keller L. et al., 2014; O'Sullivan B. et al., 2016]. Кроме того, при стадировании первичной опухоли предлагается использование патоморфологического показателя глубины инвазии – признака, имеющего существенное прогностическое значение [Ebrahimi A. et al., 2014; Shim S. et al., 2010; Spiro R. et al., 1986].

С целью диагностики и стадирования рака полости рта и ротоглотки используется комплекс диагностических методик, включающих мультиспиральную компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, а также методы ультразвуковой диагностики и позитронно-эмиссионную компьютерную томографию. Чувствительность компьютерной томографии при обнаружении первичной опухоли составляет 41-82% при специфичности, достигающей 82-100%. Чувствительность МСКТ при определении инвазии опухоли в костную ткань составляет 63-80%, специфичность – 81-100%. При установлении метастатического поражения регионарных лимфатических узлов чувствительность МСКТ не превышает 74%, а специфичность достигает 85% [Chaukar D. et al., 2016; Vidiri A. et al., 2010; Arya S. et al., 2013; Blatt S. et al., 2016; Bombeccari G. et al., 2019; Kushraj T. et al., 2011].

Магнитно-резонансная томография позволяет выявить очень мелкие опухолевые очаги, оценить местное распространение опухоли и статус лимфатических узлов. Метод позволяет определить вовлечение в опухолевый процесс окружающих мягких тканей, костных структур, сосудов и нервов с чувствительностью 82% и специфичностью 66,7%, и установить метастатическое поражение лимфатических узлов с чувствительностью 51-74% и специфичностью 95-100% [Vidiri A. et al., 2010; Moreira M. et al., 2017; Singh A. et al., 2017; Trojanowska A. et al., 2011].

Ультразвуковые методы исследования позволяют изучить поверхностные поражения, статус шейных лимфатических узлов, а также используются при выполнении тонкоигольной аспирационной биопсии.

Чувствительность и специфичность метода при оценке клинически негативных шейных лимфатических узлов составляет 79% и 69% соответственно [Chaukar D. et al., 2016]. При использовании цветного доплеровского картирования чувствительность повышается до 83-89%, а специфичность – до 87-100%.

Метод соноэластографии позволяет одновременно дать количественную и качественную оценку состояния лимфатических узлов с помощью определения жесткости лимфатического узла в режиме реального времени. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность метода составляет 62,2 - 88,4%, 35,3 - 100%, 66,3 - 89% [Alam F. et al., 2008; Bhatia K. et al., 2010; Tan R. et al., 2010; Teng D. et al., 2012], при сочетании со серошкальной методикой указанные показатели повышаются до 92%, 94%, 93%, соответственно [Alam F. et al., 2008].

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением позволяет более точно оценить васкуляризацию лимфатических узлов. Его значение при проведении дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными изменениями обсуждается в литературе. Ряд исследований говорят о том, что использование контрастного вещества повышает точность диагностики метастатического поражения за счет повышения чувствительности при оценке интранодального кровотока [Moritz J. et al., 2000; Rickert D. et al., 2000; Rubaltelli L. et al., 2004]. Другие авторы указывают на отсутствие преимуществ контрастного усиления в сравнении с цветным доплеровским картированием [Zenk J. et al., 2007].

Позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸F- дезоксиглюкозой позволяет оценить метаболическую активность тканей первичной опухоли, неизмененных и метастатически пораженных лимфатических узлов. Чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного ответа ПЭТ-КТ диагностики первичного опухолевого очага составляют 96,72%, 60%, 96,72%, 60%, при выявлении

метастатического поражения лимфатических узлов шеи – 83,81%, 73,91%, 93,62%,50%, соответственно [Caylakli F. et al., 2015; Liao C. et al., 2011; Mochizuki Y. et al., 2012; Nakamura S. et al, 2011; Seitz O. et al., 2009].

1.3. Лимфатическая система шеи и регионарное метастазирование

По данным анатомических исследований, в области головы и шеи находятся порядка 300 лимфатических узлов, которые тесно связаны друг с другом и образуют сложную функциональную систему. Согласно классификации, предложенной Robbins [Robbins K. et al., 2008], все лимфатические узлы шеи подразделяются на 6 уровней и 6 подуровней (рисунок 1.). Уровни лимфатических узлов обозначаются римскими цифрами, подуровни – латинскими буквами А и В. Данная классификация используется в качестве границ уровней анатомические ориентиры (таблица 1), которые хорошо видны при выполнении лучевой диагностики и хирургических вмешательств на шее [Субраманиан С. и соавт., 2006].

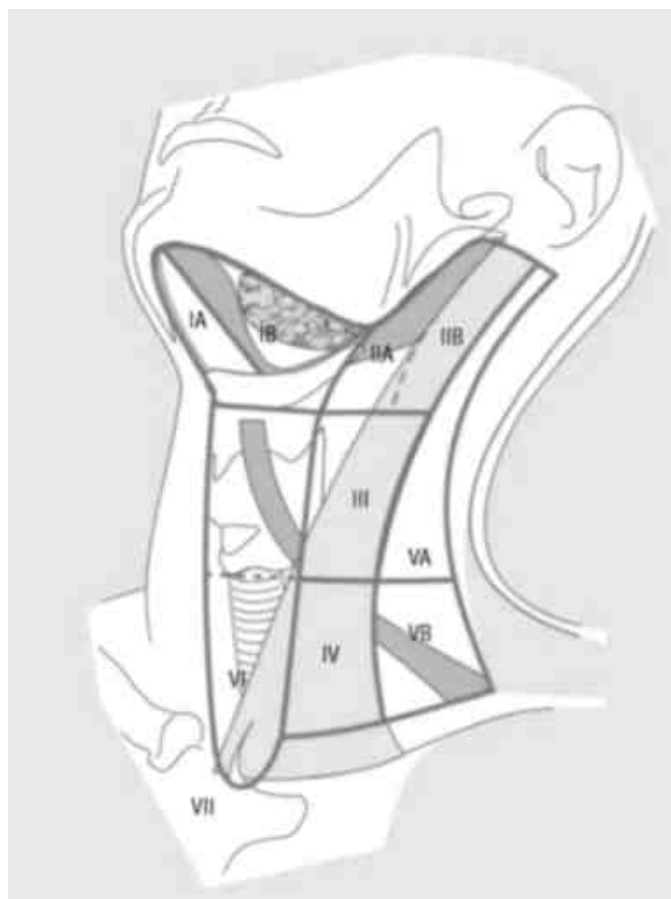


Рисунок 1 – Уровни лимфатических узлов шеи [Robbins K. et al., 2008].

Таблица 1. Границы уровней лимфатических узлов шеи [Robbins и др., 2008]

Уровень	Границы
IA	Верхняя – нижняя челюсть Боковые – передние брюшки двубрюшных мышц
IB	Верхняя – тело нижней челюсти Передняя – переднее брюшко двубрюшной мышцы Задняя – шилоподъязычная мышца
IIA	Верхняя – основание черепа Передняя – шилоподъязычная мышца Задняя – добавочный нерв Нижняя – горизонтальная линия, проведенная вдоль нижнего края тела подъязычной кости
IIB	Верхняя – основание черепа Передняя – добавочный нерв Задняя – задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы Нижняя – горизонтальная линия, проведенная вдоль нижнего края тела подъязычной кости
III	Верхняя – горизонтальная линия, проведенная вдоль нижнего края тела подъязычной кости Передняя – передний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы Задняя – задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы Нижняя – горизонтальная линия, проведенная вдоль нижнего края перстневидного хряща
IV	Верхняя – горизонтальная линия, проведенная вдоль нижнего края перстневидного хряща Передняя – передний край грудино-подъязычной мышцы Задняя – задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы Нижняя – ключица

VA	Верхняя – угол в месте пересечения грудино-ключично-сосцевидной и трапецевидной мышц Передняя – задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы Задняя – трапецевидная мышца Нижняя – горизонтальная линия, проведенная вдоль нижнего края перстневидного хряща
VB	Верхняя – горизонтальная линия, проведенная вдоль нижнего края перстневидного хряща Передняя – задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы Задняя – трапецевидная мышца Нижняя – ключица
VI	Верхняя – подъязычная кость Боковые – общие сонные артерии Нижняя – яремная вырезка грудины

Распространение опухолевого процесса при раке полости рта в первую очередь происходит в лимфатические узлы I-III уровней [Shah J. et al., 1990; Dogan E. et al., 2014]. По данным мировой литературы клинические признаки метастатического поражения лимфатических узлов шеи наблюдаются у 18-45% больных [Chaudhary N. et al., 2017; El-Naaj I. et al., 2011].

Поражение лимфатических узлов IV и V уровней наблюдается значительно реже – примерно у 6% пациентов раком полости рта [Motiee-Langroudi M. et al., 2016]. Метастатическое поражение лимфатических узлов шеи дистальных уровней без поражения первого эшелона лимфатического коллектора шеи или «проскакивающие метастазы» встречаются в 5,5% случаев [Warshavsky A. et al., 2019].

Наличие метастатического поражения лимфатических узлов является неблагоприятным прогностическим фактором [Карпенко А.В. и соавт., 2017; Мусин Ш.И., 2014; Романов И.С. и соавт., 2013], приводящим к снижению общей выживаемости на 30-50% [Arthur K. et al., 1972; Okamoto M. et al.,

2002; Schuller D. et al., 1980; Sharma A. et al., 2018]. В тоже время частота обнаружения так называемых «скрытых метастазов», то есть поражения лимфатических узлов шеи, которые не могут быть выявлены с помощью современных инструментальных методов диагностики у больных плоскоклеточным раком полости рта, достигает 27,3% –42% [Ahmed M. et al., 2007; Ho C. et al., 1992; Imai T. et al., 2017; Mermoud M. et al., 2019; Mücke T. et al., 2014].

За последние 20 лет проведены многочисленные исследования, направленные на поиск прогностических факторов, позволяющих точно предсказать наличие скрытых метастазов в лимфатических узлах шеи при раке полости рта. Одним из наиболее доступных и часто используемых прогностических признаков является показатель глубины инвазии опухоли. К сожалению, невысокая прогностическая ценность этого признака в настоящее время не позволяет отказаться от хирургического стадирования при определении статуса регионарных лимфатических узлов у пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи [Ambrosch P. et al., 1995; Kane S. et al., 2006; Pimenta Amaral T. et al., 2004; Sparano A. et al., 2004; Wallwork B. et al., 2007; Wu K. et al., 2019; Yamamoto E. et al., 1984].

Несмотря на высокую вероятность скрытых метастазов, большинство пациентов с ранними стадиями плоскоклеточного рака полости рта не имеют метастазов в лимфатических узлах и не нуждаются в выполнении шейной лимфодиссекции, которая может сопровождаться осложнениями.

1.4. Тактика в отношении клинически негативных лимфатических узлов шеи

Существует несколько подходов к ведению больных раком полости рта с клинически негативными лимфатическими узлами шеи.

Ряд ретроспективных исследований, сравнивающих селективную шейную лимфодиссекцию с динамическим наблюдением больных раком

полости рта без клинических признаков метастатического поражения шейных лимфатических узлов, не позволяют сделать однозначных выводов [Capote A. et al., 2007; Cunningham M. et al., 1986; Haddadin K. et al., 1999; Lydiatt D. et al., 1993; Franceschi D. et al., 1993; Fasunla A, et al., 2011; Jerjes W. et al., 2010; Keski-Säntti H. et al., 2006; Mark Taylor S. et al., 2010; O'Brien S. et al., 2000; Thiele O. et al., 2012; Weiss M. et al., 1994]. Основными ограничениями при интерпретации результатов данных исследований являются недостаточная статистическая мощность, обусловленная малым размером выборки, а также систематическая ошибка отбора.

В настоящее время проведено только 4 проспективных исследования, в которых сравниваются селективная шейная лимфодиссекция [Гельфанд И. М. и соавт., 2014; Алымов Ю.В., 2017] и тактика динамического наблюдения больных раком полости рта с отсутствием клинических признаков поражения лимфатических узлов. В 1980 году Vandembrouk с соавт. сравнили радикальную шейную лимфодиссекцию с динамическим наблюдением у 75 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта cT1-3N0 [Vandembrouck C. et al., 1980]. Авторами не было показано значимой разницы в 3-летней безрецидивной выживаемости (46% в группе селективной шейной диссекции и 58% в группе динамического наблюдения).

Fakih с соавт. в 1989 году сообщили о незначительном преимуществе в выживаемости пациентов, перенёсших гемиглоссэктомию и селективную шейную лимфодиссекцию. Однолетняя безрецидивная выживаемость составила 63% в группе селективной лимфодиссекции и 53% в группе динамического наблюдения, однако разница имела статистических различий. [Fakih A. et al., 1989].

В 1994 году Kligerman с соавт. сравнили селективную (уровни I-III) шейную лимфодиссекцию с динамическим наблюдением у пациентов с плоскоклеточным раком языка и дна полости рта T1-T2N0. За период наблюдения (3,5 года) исследователи показали статистически значимое

увеличение безрецидивной выживаемости в группе селективной лимфодиссекции (72%) по сравнению с группой динамического наблюдения (49%) [Kligerman J. et al., 1994].

В 2009 году Yuen с соавт., сравнивая селективную шейную лимфодиссекцию с динамическим наблюдениями, отметили отсутствие значимого преимуществ в пятилетней болезнью-специфической выживаемости у 71 пациента с плоскоклеточным раком языка cT1-2 (89% в группе селективной лимфодиссекции и 87% в группе динамического наблюдения [Yuen A. et al., 2009].

В 2015 году D'Cruz с соавт., опубликовали результаты рандомизированного исследования, проведенного в группе 496 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта T1-2N0, которые были разделены на две группы: больные, у которых выполнялась селективная лимфодиссекция, и пациенты, за которыми осуществлялось динамическое наблюдение (лимфодиссекция выполнялась только при подтвержденном поражении лимфатических узлов шеи) [D'Cruz A. et al., 2015]. Трехлетняя общая выживаемость в группе селективной лимфодиссекции составила 80%, безрецидивная выживаемость – 69,5%, частота осложнений – 6,6%. В группе динамического наблюдения данные показатели составили 67,5%, 45,9%, 3,3%, соответственно.

Интересно, что мета-анализ [Ren Z. et al., 2015] указанных выше 5 проспективных сравнительных исследований указывает на улучшение показателей безрецидивной (отношение рисков 1.33) и общей выживаемости (отношение рисков 1.18) при выполнении селективной шейной лимфодиссекции.

Учитывая эти данные, плановая селективная шейная лимфодиссекция остается золотым стандартом лечения больных ранней стадией плоскоклеточного рака полости рта во многих лечебных учреждениях.

Однако следует отметить, что профилактическая селективная шейная лимфодиссекция в 70% случаях приводит к повышению частоты осложнений. Шейная лимфодиссекция может принести пользу только пациентам с метастатическим поражением шейных лимфатических узлов. Возможными осложнениями шейной лимфодиссекции могут быть: плохое заживление раны [Maran A. et al., 1989], повреждение магистральных сосудов шеи [Manzoor N. et al., 2013], тромбоз внутренней яремной вены [Carpiello J. et al., 2002], послеоперационный разрыв сонной артерии и внутренней яремной вены [Cleland-Zamudio S. et al., 2003], повреждение добавочного, подъязычного, диафрагмального нервов [Babin R. et al., 1980; Jong de A. et al., 1991; Shone G. et al., 1991], симпатического ствола, плечевого сплетения, лимфатического грудного протока [Prabhu V. et al., 2012], повышение внутричерепного давления [Karaman E., 2009], нарушение зрения [Raj P. et al., 2002], нарушение лимфотока [Ahlberg A. et al., 2012] и переломы ключицы [Kanda T. et al., 2014]. Современной альтернативой профилактической селективной шейной лимфодиссекцией является биопсия сигнальных лимфатических узлов.

1.5. Биопсия сигнальных лимфатических узлов

1.5.1. Концепция биопсии сигнального лимфатического узла

Концепция сигнального лимфатического узла основывается на представлениях о поэтапном распространении опухолевого процесса, при котором опухолевые клетки от первичной опухоли через лимфатические сосуды мигрируют в сторону лимфатических узлов первого эшелона (лимфатические узлы, непосредственно связанные с первичной опухолью путями лимфотока) в соответствующем дренажном лимфатическом бассейне. Именно в этих лимфатических узлах наиболее часто встречаются «скрытые метастазы» и именно эти лимфатические узлы называются сигнальными [Chiesa F. et al., 2000]. Таким образом, эксцизионная биопсия сигнального лимфатического узла и его последующая патологоанатомическая оценка

позволяют наиболее точно прогнозировать наличие или отсутствие метастатических изменений в оставшихся регионарных лимфатических узлах и дают возможность выполнения шейной лимфодиссекции в случае положительного статуса сигнального лимфатического узла.

С практической точки зрения в мировой научной литературе существует два основных подхода к определению сигнальных лимфатических узлов при их визуализации с помощью различных радиофармпрепаратов на основе коллоидов, меченных радиоизотопами. Согласно первому, сигнальные лимфатические узлы – те узлы, которые накапливают радиоколлоиды и располагаются наиболее близко к первичной опухоли и/или соединены с ней «дорожкой» приносящих лимфатических сосудов [Giammarile F. et al., 2019; Chiesa F. et al., 2000]. Второй подход [Марголин Г. и соавт., 2018] предполагает, что сигнальными лимфатическими узлами являются все узлы, накапливающие радиофармпрепарат, вне зависимости от их удаленности от первичной опухоли [Uren R. et al., 2005].

1.5.2. Визуализация лимфотока и картирование сигнальных лимфатических узлов

Основываясь на ретроспективных данных, рядом авторов были описаны общие паттерны лимфотока от различной локализации злокачественных новообразований головы и шеи [Shah J. et al., 1990; Lindberg R. et al., 1972; Byers R. et al., 1985]. По данным Shah и соавт., при раке полости рта наиболее часто выявляется поражение лимфатических узлов I-III уровней, для рака ротоглотки, гортаноглотки и гортани более характерно метастатическое поражение лимфатических узлов II-IV уровней [Shah J. et al., 1990].

Для визуализации и картирования регионарных лимфатических узлов применяются методы прямой и непрямой лимфоангиографии, лимфосцинтиграфия с использованием радиоизотопов, КТ

лимфоангиография, МРТ лимфоангиография, ультрасонография и методы инфракрасной флуоресценции. Прямая лимфоангиография была впервые использована в 1977 году для визуализации сигнальных лимфатических узлов при раке полового члена. Метод прямой лимфоангиографии предполагает введение йодного контрастного вещества в лимфатический сосуд с последующим проведением рентгенографии, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии [Cabanas R., 1977]. Ввиду технической сложности методики катетеризации лимфатических сосудов и наличия потенциально опасных осложнений (индуцированная контрастом нефропатия), а также низкой воспроизводимости в настоящее время методика прямой лимфоангиографии применяется только в анатомических исследованиях [Pan W. et al, 2008; Suami H. et al., 2005].

Непрямая лимфоангиография включает в себя несколько методик картирования сигнальных лимфатических узлов. Контрастное вещество вводят подкожно, внутрислизисто, интерстициально, в дальнейшем оно распространяется по путям регионарного лимфотока до ближайшего (сигнального) лимфатического узла. Использование красителей для визуализации путей лимфотока и маркировки сигнальных лимфатических узлов показало свою эффективность при раке молочной железы [Giuliano A. et al., 2017; Krag D. et al., 1998; Бит-Сава Е.М. и соавт., 2017; Криворотько П.В. и соавт., 2017], меланоме кожи [Morton D. et al., 2014] и опухолях других локализаций. При использовании перитуморальной инъекции 1% изосульфана синего [Sangwan P. et al., 2014] для маркировки и биопсии сигнального лимфатического узла у пациентов с ранним раком полости рта чувствительность составила 40%, специфичность – 100%, прогностическая ценность положительного ответа – 100%, прогностическая ценность отрицательного ответа – 70%. Применение метиленового синего [Ramamurthy R. et al., 2014] позволило повысить диагностические возможности биопсии сигнальных лимфатических узлов: чувствительность

оказалась равной 100%, специфичность достигла 87,5%, прогностическая ценность положительного ответа – 62,5%, прогностическая ценность отрицательного ответа – 100%, соответственно. Ограничениями при применении красителей являются невысокая эффективность маркировки сигнальных лимфатических узлов и достаточно высокая частота возникновения аллергических реакций [Brockow K. et al, 2014; Bustos M. et al., 2008; Cimmino V. et al., 2001].

В настоящее время широкое клиническое применение при маркировке сигнальных лимфатических узлов имеют коллоидные радиофармпрепараты, меченые изотопом Tc99m. Известно, что коллоидные частицы активно поглощаются макрофагами первого (сигнального) лимфатического узла на пути лимфотока. Это позволяет эффективно их маркировать и затрудняет дальнейшее прохождение препарата по лимфатическому коллектору, что, в свою очередь, снижает риск маркировки лимфатических узлов второго и третьего порядка. В настоящее время в клинической практике наиболее часто используют нанокolloиды [Bluemel C. et al., 2015] с размерами частиц от 100 до 500 нанометров и коллоиды крупных размеров – от 500 до 1000 нм.

Кроме того, в последние годы большие надежды возлагают на препарат тилманосепт – таргетный препарат, имеющий размер частиц равный 7 нанометрам и обладающий тропностью к рецепторам CD206 [Agrawal A. et al., 2015; Surasi D. et al, 2015].

Следует особо отметить, что использование радиоколлоидов, меченых Tc99m, позволяет не только маркировать сигнальные лимфатические узлы, но и обеспечивает благоприятные условия для их визуализации при выполнении лимфосцинтиграфии на гамма-камере или определение детальной топографии сигнальных лимфатических узлов методом ОФЭКТ-КТ. [Alex J. et al., 2000; Buchwald Von C. et al., 2002]. Мета-анализ 21 исследования (847 пациентов), посвященного информативности методики биопсии сигнальных лимфатических узлов при плоскоклеточном раке

полости рта и ротоглотки с использованием радиоколлоидов, указывает на достаточно высокую чувствительность (93%) метода. При этом прогностическая ценность отрицательного ответа находится в диапазоне от 88 до 100% [Govers T. и др., 2013].

По данным проспективного исследования ACOSOG Z0360 [Farmer R. et al., 2015], было показано, что чувствительность и специфичность планарной лимфосцинтиграфии при обнаружении сигнальных лимфатических узлов у больных раком полости рта находится в диапазоне 41-63%, а специфичность – 68-95%.

Использование однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в сочетании с мультиспиральной компьютерной томографии (ОФЭКТ-КТ) позволяет достигнуть высокой точности визуализации сигнальных лимфатических узлов до 95% [Even-Sapir E. et al., 2003; Khafif A. et al., 2006], а также, при сравнении с планарными методами визуализации, обеспечивает условия для выявления дополнительных сигнальных лимфатических узлов [Bilde A. et al., 2006; Haerle S. et al., 2009], в том числе расположенных в непосредственной близости от места инъекции [Wagner A. et al., 2004]. Эта проблема особенно актуальна при обнаружении сигнальных лимфатических узлов I уровня у пациентов со злокачественными новообразованиями дна полости рта. По данным мультицентрового исследования [Alkureishi L. et al., 2010], проведенного на 134 пациентах, было показано, что частота обнаружения сигнального лимфатического узла при локализации опухоли в области дна полости рта (88%) ниже по сравнению другими участками полости рта (96%). Возможно, это связано с низкой частотой обнаружения язычных лимфатических узлов, которые, по данным анатомических исследований, обнаруживаются у 23,8% людей и могут быть сигнальными для некоторых отдельных опухолей языка и дна полости рта [Ananian S. et al., 2015].

В то время как стандартная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография широко применяются для оценки распространенности первичной опухоли [Arya S. et al, 2014], оба метода имеют ограниченные возможности при диагностике метастатического поражения лимфатических узлов шеи. С другой стороны, некоторые авторы оценивали возможности использования данных методов для визуализации сигнальных лимфатических узлов [Motomura K. et al., 2013]. Было показано, что с помощью КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов можно обнаружить скрытые метастазы в лимфоузлах, расположенных в области дна полости рта. [Saito M. et al., 2012]. Группа исследователей во главе с Honda [Honda K. et al., 2015] провела анализ данных компьютерной лимфоангиографии 31 больного раком свободной части языка с клинически негативными лимфатическими узлами шеи, при этом чувствительность оказалась равной 90,3%, прогностическая ценность отрицательного ответа при обнаружении сигнального лимфатического узла достигла 95,8%. Авторы указывают на важные достоинства компьютерной лимфоангиографии, которая позволяет визуализировать сигнальные лимфатические узлы, расположенные в непосредственной близости от первичного очага [Гветадзе Ш.Р., 2017; Suga K. et al., 2003; Sugiyama S. et al., 2019].

Магнитно-резонансная лимфография активно используется для визуализации сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы [Lu Q. et al., 2013] и злокачественных новообразованиях органов малого таза [Heesakkers R. et al., 2008]. Одной из особенностей этого метода является возможность дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных изменений лимфатических узлов на основе различий в характере интенсивности сигнала и распределении контрастного вещества. В качестве контрастных веществ при проведении МРТ-лимфоангиографии используются хелатный гадолиний [Kobayashi H. et al., 2006] и парамагнитный оксид железа [Curvo-Semedo L. et al., 2006], который

избирательно накапливается клетками ретикулоэндотелиальной системы. Мета-анализ показал, что данный метод имеет чувствительность 90% и специфичность 96% [Wu L. et al., 2011].

Ряд исследований показали потенциальное преимущество при использовании ультразвукового исследования с контрастным усилением при обнаружении сигнальных лимфатических узлов [Goldberg V. et al., 2004; Goldberg V. et al., 2005; Nielsen K. et al., 2008]. Пилотное исследование применения ультразвукового исследования с контрастным усилением для обнаружения сигнальных лимфатических узлов у 12 пациентов с плоскоклеточным раком языка cT1-2N0 показало, что частота обнаружения сигнальных лимфатических узлов составила 91,7%. Среднее количество сигнальных лимфатических узлов на пациента составило 1.4. При этом они располагались в пределах 1A,1B, 2A уровней [Gvetadze S. et al., 2017].

1.5.3. Валидация методики биопсии сигнального лимфатического узла

Концепция сигнального лимфатического узла для плоскоклеточного рака полости рта была опробована в нескольких проспективных исследованиях [Alkureishi L. et al., 2010; Civantos F. et al., 2010]. В этих исследованиях шейная лимфодиссекция выполнялась только в тех случаях, когда удаленные сигнальные лимфатические узлы были поражены опухолевым процессом. В случае отсутствия метастатического поражения сигнального лимфатического узла применялась стратегия динамического наблюдения. В Европейском многоцентровом проспективном исследовании [Alkureishi L. et al., 2010], в которое было включено 134 пациента с плоскоклеточным раком полости рта cT1-T2/N0, у 79 больных биопсия сигнальных лимфатических узлов использовалась в качестве единственного метода диагностики, определяющего статус регионарных лимфатических узлов. В 72 случаях (91%) сигнальные лимфатические узлы были успешно идентифицированы и удалены. Для верификации возможностей биопсии сигнальных лимфатических узлов были использованы данные наблюдения

после биопсии сигнальных лимфатических узлов. Результаты 5-летнего наблюдения указывают на 87% чувствительность метода, при этом предсказательная ценность отрицательного ответа достигла 94%.

В крупном немецком одноцентровом проспективном исследовании [Kovács и др., 2009] у 103 пациентов раком полости рта и ротоглотки выполнение лимфодиссекции после биопсии сигнальных лимфатических узлов привело к повышению стадии заболевания только у 8,7% пациентов. Следует особо отметить, что после наблюдения в течение 6,7 года, у больных с отсутствием изменений в сигнальных лимфатических узлах ни в одном случае не наблюдалось появления регионарных метастазов в лимфатических узлах на стороне поражения. С помощью лимфосцинтиграфии во время хирургического вмешательства сигнальные лимфатические узлы определялись у 96% больных, среднее количество сигнальных лимфатических узлов, удаленных во время операции, составило 2,7.

В швейцарском одноцентровом проспективном исследовании [Broglie M. et al., 2011] у 79 больных раком полости рта cT1-2N0 при лимфосцинтиграфии сигнальные лимфатические узлы были визуализированы у 95% обследованных, частота их обнаружения ручным гамма-датчиком во время хирургического вмешательства увеличивалась до 99%, а среднее количество удаленных сигнальных лимфатических узлов составило 2,7. У 37% пациентов биопсия сигнальных лимфатических узлов выявила их поражение. После 5 лет наблюдения чувствительность метода оказалась равной 91%, предсказательная ценность отрицательного ответа – 90%.

В датском ретроспективном исследовании [Toom Den I. et al., 2015], которое включало 90 первичных пациентов с плоскоклеточным раком полости рта, не имевших клинических признаков метастатического поражения лимфатических узлов шеи, частота визуализации сигнальных лимфатических узлов при лимфосцинтиграфии составила 98%, частота их

обнаружения ручным гамма-датчиков в ходе оперативного вмешательства – 99%, частота выявления метастатического поражения в СЛУ – 30%. После наблюдения в течение 10 месяцев авторы оценили чувствительность БСЛУ и предсказательную ценность отрицательных заключений, которые составили 93% и 97%, соответственно. В одноцентровое датское исследование [Pedersen N. et al., 2016] было включено 253 пациента с ранними стадиями плоскоклеточного рака полости рта. После наблюдения за больными в течение 32 месяцев после выполнения БСЛУ установлены следующие показатели информативности метода: чувствительность – 88%, прогностическая ценность отрицательного ответа – 95%. У 27% пациентов после БСЛУ была увеличена стадия заболевания в связи с обнаружением изменений в шейных лимфатических узлах. Мета-анализ данных БСЛУ выполненной у 847 больных раком полости рта (21 исследование) оценил чувствительность метода в 93% (95% доверительный интервал: 86-95%), прогностическую ценность отрицательных заключений от 88% до 100% [Govers T. et al., 2013]. По данным опубликованного в 2017 году мета-анализа 66 исследований [Liu M. et al., 2017], включающих результаты обследований 3566 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта cT1-2N0, частота успешной идентификации сигнальных лимфатических узлов оказалась равной 96,3%, чувствительность БСЛУ – 87%, прогностическая ценность отрицательного ответа – 94%. Авторы подчеркивают, что использование иммуногистохимического исследования при патоморфологической оценке сигнальных лимфатических узлов значительно увеличивает чувствительность биопсии сигнальных лимфатических узлов. В этом же году был опубликован мета-анализ 35 исследований, включающих результаты обследований 1084 пациентов с плоскоклеточным раком языка cT1-2N0 [Yang Y. et al., 2017]. Частота обнаружения сигнальных лимфатических узлов достигла 98,0%, чувствительность 92%, прогностическая ценность отрицательного ответа – 96%.

В литературе имеются многочисленные указания на то, что после биопсии сигнальных лимфатических узлов отмечается значительно меньше послеоперационных осложнений со стороны шеи, чем у пациентов, подвергшихся селективной шейной лимфодиссекции. Эти различия оценивались по субъективным (опросники) и объективным параметрам. [Murer K. et al., 2011; Schiefke F. et al., 2009]. Кроме того, имеются указания на более высокую экономическую эффективность биопсии СЛУ по сравнению с селективной шейной лимфодиссекции. [Kosuda S. et al., 2003; O'Connor R. et al., 2013; Govers T. et al., 2013].

1.5.4. Патоморфологическое исследование сигнальных лимфатических узлов

Согласно международным клиническим рекомендациям [Garrel R. et al., 2017], [Schilling C. et al., 2019], при выполнении биопсии сигнальных лимфатических узлов необходимо взять не менее трех сигнальных лимфатических узлов, накапливающих наибольшее количество радиоколлоида по данным ранней динамической лимфосцинтиграфии [Atula T. et al., 2008], так как патоморфологическое исследование одного сигнального лимфатического узла не позволяет точно оценить состояние лимфатического коллектора. При невозможности интраоперационного обнаружения сигнальных лимфатических узлов, рекомендовано выполнение селективной шейной лимфодиссекции [Alkureishi L. et al., 2009].

При проведении процедуры биопсии сигнальных лимфатических узлов, согласно международным рекомендациям, между специалистами хирургического отделения и отделения патоморфологии должен быть создан письменный протокол биопсии сигнальных лимфатических узлов, описывающий методы забора, маркировки, доставки операционного материала в лабораторию, а также стандарты оформления сопроводительной документации и методы радиационной защиты. Общепринятый протокол патоморфологического исследования сигнального лимфатического узла

описывает методы фиксации материала, макроскопической оценки и вырезки материала, а также порядок микроскопической оценки и иммуногистохимического исследования. В литературе имеются подробные описания протокола патоморфологической оценки сигнальных лимфатических узлов, основанного на изготовлении 2,5 миллиметровых срезов всей ткани узла с последующей окраской гематоксилином и эозином [Shoaib T. et al., 1999]. В 2005 году на второй международной конференции, посвященной вопросам биопсии сигнальных лимфатических узлов при опухолях головы и шеи [Stoeckli S. et al., 2005], был утвержден протокол патоморфологического исследования (Sentinel Lymph Node Trial), который предлагает выполнить серийные ступенчатые срезы толщиной 150 микрометров и дополнить микроскопическое исследование препарата иммуногистохимическим исследованием с цитокератинами AE1/AE3. Данный протокол обеспечивает повышение диагностической точности патоморфологического исследования и снижения риска получения ложноотрицательных заключений при наличии в сигнальных лимфатических узлах микрометастазов и изолированных опухолевых клеток. По данным авторов [Bilde A. et al., 2008], применение серийно-ступенчатых срезов [Thomsen J. et al., 2007] и иммуногистохимического исследования приводит к увеличению частоты обнаружения метастазов с 4% до 22%. Chone с соавт. установили, что чувствительность, специфичность, прогностическая ценность отрицательного ответа и диагностическая точность указанного протокола исследования СЛУ у больных опухолями головы и шеи составляет 92%, 100%, 98% и 98%, в то время как применение стандартной методики характеризуется более скромными диагностическими возможностями: 77%, 100%, 94% и 95%, соответственно [Chone C. et al., 2013].

При использовании антител AE1/AE3 следует учитывать возможность перекрестной реакции с другими структурами лимфатического узла, такими как дендритные клетки, макрофаги или нежизнеспособные клетки

[Paradimitriou J. et al., 2000], что может привести к увеличению количества ложноположительных результатов.

Использование срочного патоморфологического исследования замороженного образца в настоящее время не рекомендуется Всемирной организацией здравоохранения, несмотря на значение прогностической значимости отрицательного ответа в диапазоне 83% - 99% [Terada A. et al., 2008; Tschopp L. et al., 2005]. Основным аргументом сторонников использования данного метода при интраоперационной оценке статуса сигнального лимфатического узла у больных плоскоклеточным раком головы и шеи, является возможность одномоментного выполнения селективной лимфодиссекции в случае положительного статуса сигнального лимфатического узла.

Другим методом интраоперационной оценки статуса сигнального лимфатического узла является метод цитологического исследования отпечатка, его возможности хорошо изучены у больных раком молочной железы. У больных с злокачественными новообразованиями головы и шеи чувствительность, специфичность, диагностическая точность и прогностическая ценность положительного и отрицательного ответа метода цитологического исследования отпечатка СЛУ составляет 27,3%, 99%, 92%, 75%, 92,6%, что существенно ниже диагностических возможностей гистологического исследования замороженного СЛУ, когда соответствующие показатели информативности метода составили 90,9%, 100%, 99,1%, 100% и 99%, соответственно [Terada A. et al., 2008]. Метод цитологического исследования отпечатка позволяет выполнить оценку статуса лимфатического узла с сохранением материала для последующего патоморфологического исследования, однако на сегодняшний день не достаточно оснований для того, чтобы можно было рекомендовать данную методику к повсеместному клиническому использованию [Asthana S. et al., 2003]. С целью повышения точности интраоперационной оценки статуса

сигнального лимфатического узла в последние годы активно изучаются методы молекулярно-генетической диагностики [Shores C. et al., 2004]: методы полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой [Garrel R. et al., 2006] и одномоментная амплификация нуклеиновых кислот [Noorlag R. et al., 2017].

Патоморфологическое стадирование при злокачественных новообразованиях головы и шеи производится согласно классификации TNM 8 пересмотра Американского объединенного комитета по раку, принятого в 2017 году [Amin M. et al., 2017]. При оценке статуса сигнальных лимфатических узлов выделяют следующие варианты метастатического поражения: метастазы (размером более 2 миллиметров), микрометастазы (размером от 0,2 до 2 миллиметров), наличие изолированных опухолевых клеток (менее 0,2 миллиметра). Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов при выявлении микрометастазов в сигнальных лимфатических узлах составляет 35%, а при негативном статусе сигнального лимфатического узла – 83% [Cho J. et al., 2016].

Таким образом, биопсия сигнальных лимфатических узлов в настоящее время может рассматриваться в качестве перспективного метода диагностики состояния регионарных лимфатических узлов у больных злокачественными новообразованиями головы и шеи без клинических признаков поражения регионарных лимфатических узлов, и в будущем этот метод может стать привлекательной альтернативой профилактической селективной шейной лимфодиссекции. Вместе с тем, имеющиеся в настоящее время данные не позволяют однозначно высказаться о диагностических возможностях биопсии сигнальных лимфатических узлов, так как в большинстве случаев проведенные исследования имеют ретроспективный характер. Для более точного определения диагностических возможностей и клинического значения биопсии СЛУ в определении степени распространения процесса у больных раком головы и шеи и установления значения данных биопсии

сигнальных лимфатических узлов для выбора тактики лечения этих больных необходимо проведение дополнительных исследований.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Отбор пациентов в исследование

Для решения поставленных задач данного исследования включены первичные пациенты с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, которые ранее не получали специализированного лечения. Верификация диагноза выполнялась путем гистологического исследования биоптата первичной опухоли.

В период с 2010 по 2019 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России прошли обследование и получили специализированное противоопухолевое лечение 177 пациентов с морфологически подтвержденным плоскоклеточным раком полости рта (свободная часть языка, дно полости рта, слизистой оболочки щеки, нижней губы) в период с 2010 по 2019 годы. Характеристика пациентов представлена в таблицах 2 и 3. Средний возраст пациентов составил $56,5 \pm 11,5$ лет, количество женщин – 76, количество мужчин – 101.

Таблица 2. Характеристика пациентов по локализации и распространенности первичной опухоли полости рта.

	T1	T2	T3	T4a	Всего
Число пациентов	75 (42,3%)	46 (26,0%)	34 (19,2%)	22 (12,5%)	177 (100%)
Язык (свободная часть)	50 (66,7%)	35 (76,0%)	26 (76,5%)	7 (31,8%)	118 (66,6%)

Дно полости рта	10 (13,3%)	8 (17,4%)	6 (17,6%)	10 (45,4%)	34 (6,3%)
Нижняя губа	10 (13,3%)	2 (4,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	12 (3,2%)
Щека	5 (6,7%)	1 (2,2%)	2 (5,9%)	5 (22,7%)	13 (3,2%)

Таблица 3. Стадия TNM 8 AJCC

Стадия	Абс.	%
cT1N0M0	35	19,8
cT1N1M0	40	22,6
cT2N0M0	25	14,1
cT2N1M0	11	6,2
cT2N2M0	10	5,6
cT3N0M0	10	5,6
cT3N1M0	15	8,5
cT3N2M0	9	5
cT4aN1M0	12	7
cT4aN2M0	10	5,6

Среди 177 пациентов химиолучевую терапию получили 74 пациента (41,8%), а химиотерапию в виде самостоятельного лечения получили 15 пациентов (8,5%). Хирургическое лечение получили 88 пациентов (49,7%), при этом 54 из них с адъювантной химиолучевой терапией.

Для оценки частоты и вариантов лимфотока, исследованным при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, включались пациенты с клинической стадией с T1-3N0-2M0.

Для оценки информативности методики биопсии сигнального лимфатического узла включались пациенты с клинической стадией cT1-3N0M0. По данным обследования (пальпация, УЗИ и МРТ лимфатических узлов шеи), у пациентов отсутствовало поражение регионарных лимфатических узлов до этапа хирургического этапа лечения, включавшего удаление первичной опухоли и шейную лимфодиссекцию (I –V уровни лимфатических узлов) с интраоперационным поиском сигнальных лимфатических узлов.

Критериями исключения пациентов из исследования были: с T4 категория заболевания, наличие отдаленных метастазов (M+), наличие первично множественных злокачественных опухолей, ранее проведенное специализированное лечение по поводу рака слизистой оболочки полости рта.

2.2. Характеристика пациентов группы исследования

С целью решения задач исследовательской работы был выполнен анализ данных комплексного обследования и лечения 63 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта. Все пациенты проходили обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2016 по 2019 годы. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, протокол №20 от 23.11.2017 г.

Настоящая работа включала в себя два раздела.

В первом разделе выполнялся анализ частоты вариантов лимфотока от первичной опухоли, а также топография лимфатических узлов, накапливающих радиофармпрепарат «Технефит», меченный изотопом Tc99m при помощи ОФЭКТ-КТ.

Во втором разделе оценивалась топография скрытых метастазов в лимфатических узлах шеи, которые исследовались патоморфологически,

после выполнения стандартной шейной лимфодиссекции на стороне поражения, а также информативность методики биопсии сигнального лимфатического узла в рамках трех диагностических моделей.

Анализ вариантов лимфотока и топография лимфатических узлов, накапливающих радиофармпрепарат, меченный изотопом Tc99m, проводился на группе из 63 пациентов, которым была выполнена однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ-КТ). В исследование включено 29 женщин (46%) и 34 мужчин (54%). Возраст пациентов находился в интервале от 22 до 85 лет, среднее значение составило $57,9 \pm 10,1$ года.

Распределение участников исследования по полу и возрасту представлено в таблице 4.

Таблица 4. Характеристика пациентов группы исследования в зависимости от пола и возраста.

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Число пациентов	34	54,0	29	46,0	63	100
21-30	1	2,9	0	0,0	1	1,6
31-40	5	14,7	2	6,9	7	11,1
41-50	5	14,7	2	6,9	7	11,1
51-60	13	38,2	10	34,5	23	36,5
61-70	9	26,6	8	27,6	17	27,0
Старше 70	1	2,9	7	24,1	8	12,7
Средний возраст	$57,9 \pm 10,1$		$57,9 \pm 10,1$		$57,9 \pm 10,1$	

Большая часть пациентов находилась в возрастном диапазоне от 51 до 70 лет (62,1%). Средний возраст среди мужчин и женщин не отличался и составил $57,9 \pm 10,1$ лет. На долю пациентов трудоспособного возраста (21-60 лет) пришлось 60,3% случаев заболевания.

Оценка степени распространённости первичной опухоли, а также наличие метастатического поражения лимфатических узлов шеи и отдаленных метастазов производилось в соответствии с классификацией TNM 8 от 2017 г. [Amin M. et al., 2017].

Во всех случаях у пациентов был верифицирован плоскоклеточный рак. При этом высокодифференцированные опухоли отмечались у 27 пациентов (42,85%), умереннодифференцированные – у 31 пациента (49,2%) а низкодифференцированные – в 5 случаях (7,95%). По данным иммуногистохимического исследования p16, положительные опухоли были только у 2 из 63 пациентов (3,17%).

Характеристика пациентов в соответствии с локализацией и степенью распространённости первичной опухоли представлена в таблице 5.

Таблица 5. Характеристика пациентов группы исследования в зависимости от локализации и распространённости первичной опухоли.

Параметр	T1	T2	T3	Всего
Число пациентов	26 (41,2%)	28 (44,4%)	9 (14,4%)	63 (100%)
Язык (свободная часть)	22 (84,6%)	25 (89,3%)	8 (88,9%)	55 (87,3%)
Дно полости рта	2 (7,7%)	2 (7,1%)	0 (0,0%)	4 (6,3%)
Нижняя губа	2 (7,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (3,2%)

Щека	0 (0,0%)	1 (3,6%)	1 (11,1%)	2 (3,2%)
------	-------------	-------------	--------------	-------------

Наиболее часто опухолью поражалась слизистая оболочка языка (свободная часть) (87,3%), в то время как поражение слизистой оболочки дна полости рта (6,3%), нижней губы (3,2%) и щеки (3,2%) встречалось значительно реже. В большинстве случаев, распространение первичной опухоли соответствовало категории T1 (41,2%) и T2 (44,4%). При этом распространение первичной опухоли за срединную линию было отмечено в 11 случаях из 63 (7,5%).

Клиническое поражение регионарных лимфатических узлов шеи (cN+) отмечалось у 19 пациентов (30,15%), из них категории N1 соответствовало 16 наблюдений (84,2%), а категории N2 – 3 случая (15,8%).

Характеристика пациентов в соответствии с клинической стадией TNM AJCC 8 представлена в таблице 6.

Таблица 6. Характеристика пациентов группы исследования в зависимости от стадии (TNM AJCC 8).

Стадия	Абс.	%
cT1N0M0	23	36,5
cT1N1M0	3	4,8
cT2N0M0	20	31,7
cT2N1M0	7	11,1
cT2N2M0	1	1,6
cT3N0M0	1	1,6
cT3N1M0	6	9,5
cT3N2M0	2	3,2

Анализ топографии скрытого метастатического поражения лимфатических узлов шеи по данным патоморфологического исследования удаленных при шейной лимфодиссекции лимфатических узлов и оценка информативности биопсии сигнальных лимфатических узлов осуществлялась на результатах обследования и лечения группы пациентов без клинических признаков метастатического поражения лимфатических узлов шеи (сN0). Данная группа составила 33 пациента (52,4%), характеристика которой представлена в таблице 7.

Таблица 7. Характеристика группы группы пациентов с отсутствием клинического поражения лимфатических узлов шеи сN0.

Признак	Количество пациентов	
	N=33	
	Абс.	%
Возраст	56,2±10,4	
Пол		
Мужчины	21	63,6
Женщины	12	36,4
Локализация		
Дно полости рта	2	6,0
Нижняя губа	1	3,0
Свободная часть языка	30	91,0
Распространенность		
T1	17	51,5
T2	15	45,5
T3	1	3,0
Степень дифференцировки		
Высокодифференцированный	13	39,5

Умереннодифференцированный	17	51,5
Низкодифференцированный	3	9,0

2.3. Методы исследования

Все пациенты, включенные в исследование, имели подтвержденный диагноз рака полости рта и стадированы согласно классификацией TNM 8 пересмотра Американского объединенного комитета по раку (AJCC). Диагноз устанавливался на основании клинического обследования, лабораторных и инструментальных методов исследования. В ходе клинического обследования выполнялся подробный сбор жалоб и анамнеза с учетом фактором риска возникновения плоскоклеточного рака головы и шеи, осмотр пациентов с визуальной оценкой первичной опухоли и симметрии лица и шеи. При выполнении пальпации первичной опухоли в том числе с использованием бимануального способа, оценивался размер, наличие и степень инфильтрации окружающих тканей, смещаемость относительно соседних и подлежащих тканей, болезненность, контактная кровоточивость и степень распространения в окружающие структуры.

Лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови с оценкой количества тромбоцитов и лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, общий белок, глюкоза, креатинина, мочевины), коагулограмму и общий анализ мочи.

Для оценки и стадирования первичной опухоли и лимфатических узлов использовались методы лучевой диагностики: магнитно-резонансная томография и/или компьютерная томография мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием и ультразвуковые методы исследования мягких тканей шеи.

С целью исключения метастатического поражения органов грудной клетки всем пациентам была выполнена компьютерная томография с внутривенным контрастированием.

Ультразвуковое исследование мягких тканей и лимфатических узлов шеи проводилось в режимах серой шкалы, цветного энергетического доплеровского исследования и компрессионной эластографии в положении пациента лежа на спине с подложенным под лопатки валиком для достижения максимального разгибания в шейном отделе позвоночника. Использовался линейный датчик частотой 7,5 МГц. Исследовались лимфатические узлы подбородочной области, подчелюстной области, лимфатические узлы верхней, средней и нижней яремных групп, паратрахеальной области, надключичной и области латерального треугольника шеи.

В серошкальном режиме оценивались размер, форма и границы лимфатического узла, его экзогенность, а также дифференцировка ворот лимфатического узла, наличие кальцинатов и интранодулярного некроза.

В режиме цветного энергетического доплеровского режима при ультразвуковом исследовании лимфатических узлов шеи оценивалось внутриузловой сосудистый паттерн и сосудистое сопротивление. Методика компрессионной эластографии и эластография сдвиговой волны оценивала жесткость лимфатических узлов с использованием качественных и количественных методов и интерпретации результатов в соответствии с 4 эластотипами (таблица 8).

Таблица 8. Оценка результатов эластографии лимфатических узлов шеи [Teng D. et al., 2012]

Эластографический показатель	Интерпретация	Внешний вид лимфатического узла при эластографии
------------------------------	---------------	--

ES 1	мягкий лимфатический узел	Преобладает фиолетовый, зеленый или желтый цвет, при этом красный цвет занимает не более 10% площади лимфатического узла. Жесткость лимфатического узла не отличается от жесткости мягких тканей.
ES 2	умеренно мягкий лимфатический узел	Преобладает желтый или зеленый цвет, площадь красных зон составляет от 10 до 50%. Жесткость лимфатического узла частично отличается от таковой у прилежащих тканей, в связи с чем отмечается нечеткая граница между тканью лимфатического узла и прилежащими тканями.
ES 3	умеренно жесткий лимфатический узел	Преобладает красный цвет, при этом площадь желтых и зеленых зон составляет от 10 до 50%. Жесткость лимфатического узла частично отличается от таковой у прилежащих тканей, в связи с чем отмечается нечеткая граница между тканью лимфатического узла и прилежащими тканями.
ES 4	жесткий лимфатический узел	Преобладает красный цвет, при этом площадь желтых и зеленых зон не превышает 10%. Лимфатический узел имеет четкую границу.

Неизменённые лимфатические узлы имели продолговатую форму, четкую дифференцировку кортикального и медуллярного отдела, отсутствие либо единичные сосуды в области ворот. Такие лимфатические узлы характеризовались эластотипами 1 и 2.

Метастатическое поражение лимфатических узлов было заподозрено при наличии следующих признаков: округлая форма, неоднородная эхоструктура, нарушение дифференцировки кортикального и медуллярного слоев, выраженная васкуляризация в области ворот и на периферии лимфатического узла. Такие лимфатические узлы характеризовались эластотипами 3 и 4.

Магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием на аппарате с индукцией 1.5 Тесла выполнялась всем пациентам с целью оценки локализации и распространённости первичной

опухоли и метастатического поражения лимфатических узлов шеи. Исследовались следующие характеристики первичной опухоли: локализация, размер в трех измерениях, удаленность от срединной линии, глубина инвазии и распространение на соседние структуры (рисунок 2). При оценке метастатического поражения лимфатических узлов шеи использовались следующие параметры: размер более 10 мм в наименьшем измерении, наличие группы из трех и более лимфатических узлов размерами более 8 мм в наибольшем измерении, наличие кистозных или некротических изменений, соотношение наибольшего и наименьшего размеров менее 2.

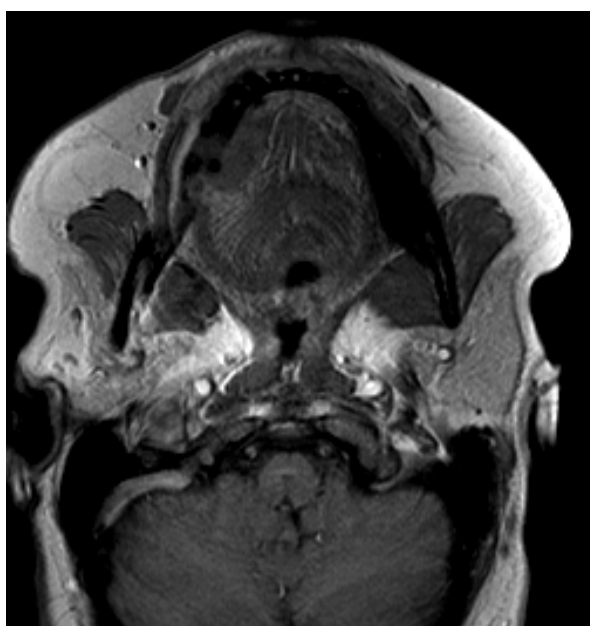


Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием (T1, аксиальная плоскость). Опухоль свободной части языка. Исследование перед началом специализированного лечения.

Всем пациентам выполнялась биопсия первичной опухоли с целью верификации диагноза. Полученный операционный и биопсийный материал первичной опухоли фиксировался в 10% нейтральном забуференном формалине в течение 24 часов, далее осуществлялась изопропанольная проводка в гистопроцессоре Leica Peloris II. На санном (Leica SM2000R) или роторном (Thermo Microm HM340E) микротоме выполнялись срезы с парафиновых блоков толщиной 4-5 мкм, которые монтировались на

предметные стекла (Menzel), а затем окрашивались гематоксилином и эозином и заключались под покровное стекло с использованием автоматического гистостейнера Leica ST5020 и coverslipper Leica CV 5030. Патоморфологическое исследование включало в себя оценку типа опухоли, степени дифференцировки, толщину, глубину инвазии, наличие периваскулярной и периневральной инвазии (рисунок 3).

Для оценки связи опухоли полости рта с вирусом папилломы человека выполнялось иммуногистохимическое исследование с использованием антител к белку p16. Окраска производилась в иммуногстейнере Ventana Benchmark Ultra (Roche) по протоколу, рекомендованному производителем с использованием клона антител Е6Н4 (Ventana Medical Systems, Inc.) Результаты иммуногистохимического исследования (окрашивания) оценивались в светлом поле с использованием микроскопа Olympus BX46 (Япония). Окраска p16 оценивается как отношение доли окрашенных опухолевых клеток к неокрашенным опухолевым клеткам, в процентах.

При этом опухоль полости рта считалась ассоциированной с вирусом папилломы человека в том случае, если количество окрашенных опухолевых клеток составляло 75% и более.

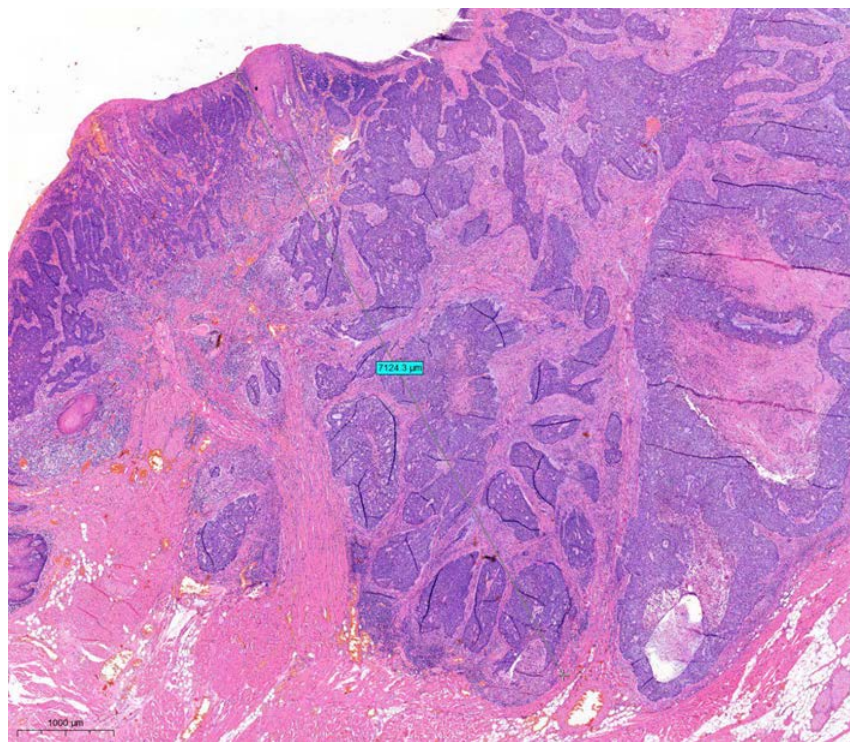


Рисунок 3. Микропрепарат опухоли свободной части языка. Окраска гематоксилин и эозин, увеличение 40х. Глубина инвазии опухоли – 7 миллиметров.

2.3.1. Методика перитуморальной инъекции радиоизотопа

После обработки полости рта 0,05% раствором хлоргексидина и местной анестезией 10% раствором лидокаина под визуальным контролем выполнялась перитуморальная подслизистая инъекция радиоколлоида в четырех точках на 3, 6, 9 и 12 часах условного циферблата (рисунок 4). Использовался коллоид, меченный изотопом Tc 99mс активностью от 70 до 120 Мбк и размерами частиц от 80-100 до 1000 нанометров, разведенного в 0,5 миллилитрах 0,9% раствора. После выполнения инъекции радиоколлоида пациенту предлагалось прополоскать полость рта без проглатывая содержимого для того, чтобы избежать попадания внутрь попавшего на слизистую радиофармпрепарата и загрязнения слюны.



Рисунок 4. Схема перитуморальной подслизистой инъекции радиоколлоида в четырех точках на 3,6,9 и 12 часах условного циферблата

2.3.2. Методика предоперационной визуализации лимфотока и сигнальных лимфатических узлов

Через 60-120 мин после перитуморальной подслизистой инъекции коллоида, меченного радиоизотопом Tc^{99m} всем пациентам на гамма-камере «Symbia T16» (Siemens) (рисунок 5) выполнялось гибридное исследование – однофотонная эмиссионная компьютерная томография с компьютерной рентгеновской томографией (ОФЭКТ-КТ). При проведении эмиссионного компонента исследования использовался низкоэнергетический коллиматор высокого разрешения (LEHR). Исследование осуществлялось в положении пациента на спине с подложенным валиком под лопатки для достижения гиперэкстензии в шейном отделе позвоночника. Сбор информации начинался через 2-4 часа после инъекции ^{99m}Tc -коллоида. Верхняя граница поля сканирования располагалась на уровне первого шейного позвонка, нижняя –

на 1 см ниже уровня ключиц. На первом этапе проводилась двухдетекторная однофотонно-эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с использованием следующих параметров: матрица 128x128, шаг сканирования – 3 градуса, время экспозиции кадра – 16 секунд, угол ротации для каждого детектора – 180 градусов. После завершения ОФЭКТ (не изменяя положения пациента на столе), выполнялась спиральная компьютерная томография – напряжение трубки – 120Кв, сила тока – 80-100 mAs, время оборота трубки – 0,5 секунд, время сканирования – 15 секунд, шаг стола – 1мм, толщина среза – 5 миллиметров с реконструкцией по 1,5 миллиметра.



Рисунок 5. Аппарат для выполнения ОФЭКТ-КТ сигнальных лимфатических узлов Symbia T16 (Siemens)

Обработка полученных данных осуществлялась на рабочей станции Syngo (Siemens). Для сцинтиграфических данных применялся итеративный метод реконструкции (iterations – 8, subsets – 16) с обязательной коррекцией ослабления. Изображения компьютерной томографии мягких тканей шеи получались с использованием фильтра В30 и анализировали в мягкотканном окне. Общее время ОФЭКТ-КТ исследования составляло 16-20 минут.

Полученные данные оценивались двумя специалистами высшей квалификационной категории - рентгенолог и радиолог с опытом работы более 10 лет. Устанавливался и анализировался характер лимфотока (двухсторонний (рисунок 6) или односторонний (рисунок 7), визуализация лимфатических сосудов, количество визуализированных лимфатических узлов и порядок их появления, уровень накопления радиоколлоида, топография лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоид, меченный Tc99m, согласно общепринятой анатомической классификации [Robbins K. et al., 2008].

На основании этих факторов, визуализированные лимфатические узлы расценивались как сигнальные (лимфатические узлы, находящиеся на пути лимфотока с афферентным лимфатическим узлом, или, когда определяется один лимфатический узел на пути лимфотока в пределах одного уровня), возможно сигнальные (все лимфатические узлы, накапливающие радиоколлоиды) и остальные лимфатические узлы, которые рассматривались в качестве лимфатических узлов второго и более порядка.

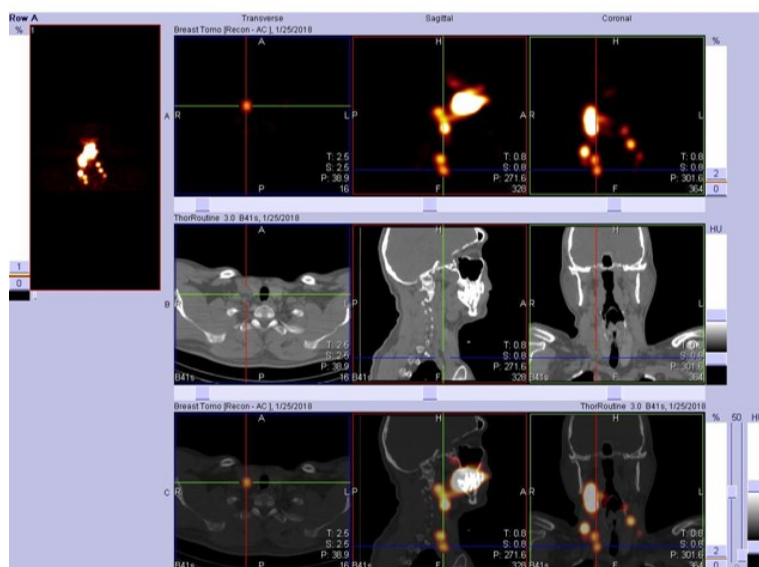


Рисунок 6. Изображение ОФЭКТ-КТ сигнальных лимфатических узлов шеи: двухсторонний вариант лимфотока

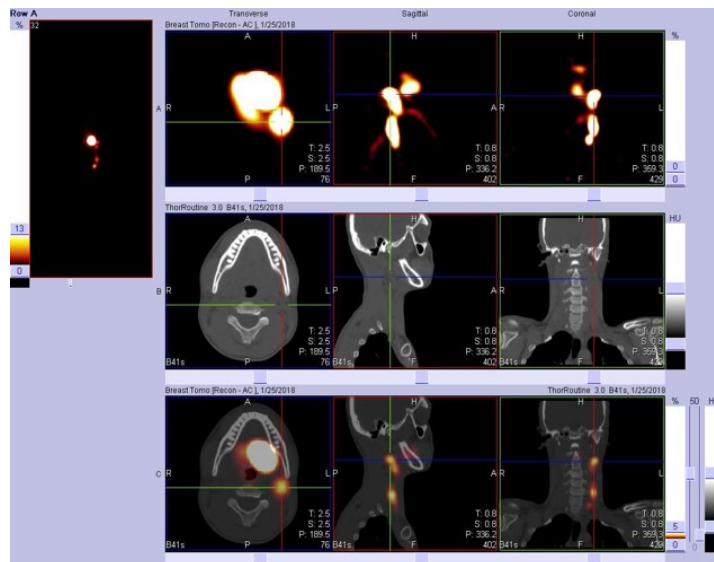


Рисунок 7. Изображение ОФЭКТ-КТ сигнальных лимфатических узлов шеи: односторонний вариант лимфотока

2.3.3. Интраоперационный поиск сигнальных лимфатических узлов

Через 12-18 часов, согласно двухдневному протоколу, у пациента выполнялся поиск сигнальных лимфатических узлов во время выполнения стандартной шейной лимфодиссекции на стороне расположения первичной опухоли. При помощи ручного стерильного гамма-зонда GammaFinder II (ООО “Медкомплект”) (рисунок 8) осуществлялся поиск сигнальных лимфатических узлов методом сканирования перпендикулярно поверхности тканей по направлению от места инъекции к дистальному лимфатическому коллектору со скоростью 1-2 см/с. Сигнальные лимфатические узлы и лимфатические узлы второго порядка забирались отдельно с маркировкой стороны, уровня лимфатического коллектора и показателями гамма-зонда. При этом сигнальными считались лимфатические узлы со значением гамма активности по данным ручного гамма датчика выше 10.



Рисунок 8. Ручной гамма-зонд GammaFinder II (ООО “Медкомплект”)

2.3.4. Протокол патоморфологического исследования сигнальных и регионарных лимфатических узлов

Лимфатические узлы фиксировались в 10% нейтральном буферизированном растворе формалина в течение 24 часов, в соответствии со стандартной лабораторной практикой. Осуществлялось макроскопическое описание и измерение образцов лимфатических узлов с удалением излишней окружающей жировой клетчатки. Узлы размером менее двух миллиметров в наибольшем измерении исследовались тотально, узлы размером от 2 до 5 миллиметров разрезались пополам через ворота лимфатического узла или по наибольшему расстоянию от полюсов лимфатического узла, и каждая половина обрабатывалась отдельно; лимфатические узлы диаметром более 5 миллиметров нарезались фрагментами толщиной 2 миллиметра по наибольшему расстоянию между полюсами лимфатического узла с анфасной обработкой каждого фрагмента.

Готовые парафиновые блоки окрашивались по стандартной методике с использованием гематоксилина и эозина. При помощи световой микроскопии оценивалось наличие опухолевых клеток в структуре лимфатического узла. В

случае отрицательного ответа выполнялись серийно-ступенчатые срезы диаметром 150 микрометров в количестве 6 штук. Три среза окрашивались по стандартной методике гематоксилином и эозином и при помощи световой микроскопии оценивалось наличие опухолевых клеток. В случае отрицательного статуса лимфатического узла на двух срезах проводилось иммуногистохимическое исследование с использованием антител к панцитокератину AE1/AE3. В случае положительной окраски данный срез сравнивался со срезом, окрашенным гематоксилином и эозином и формировалось заключение о статусе лимфатического узла.

В патоморфологическом заключении указывалась сторона, номер, уровень каждого исследованного лимфатического узла, его макроскопическое описание и размеры. Степень метастатического поражения классифицировалась в соответствии с классификацией TNM 8 AJCC, согласно которой выделялись метастазы размером более 2 миллиметров, микрометастазы размером от 0,2 миллиметра до 2 миллиметров и изолированные опухолевые клетки, при размере метастазов менее 0,2 миллиметра. При оценке макрометастазов указывался наибольший размер опухолевого депозита в каждом узле и наличие экстранодального распространения. При оценке микрометастазов указывалось наличие или отсутствие макрометастаза, наибольший размер микрометастаза, расположение внутри лимфатического узла (интракапсулярно, субкапсулярно, паренхиматозно), количество микрометастазов и наличие экстракапсулярного распространения. Оценка изолированных опухолевых клеток содержала информацию о наибольшем размере опухолевого поражения и его анатомическом расположении внутри лимфатического узла.

Патоморфологическая оценка регионарных лимфатических узлов шеи, не являющихся сигнальными, выполнялась при помощи световой микроскопии срезов парафинового блока, окрашенным гематоксилином и

эозином. При этом оценивались размер опухолевого поражения и распространение за пределы капсулы лимфатического узла (рисунок 9).

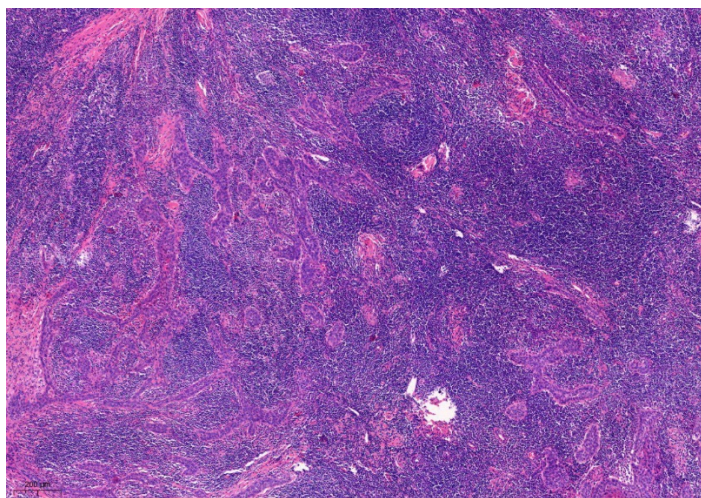


Рисунок 9. Микропрепарат лимфатического узла шеи с метастазом плоскоклеточного рака. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение 40х.

2.4. Методы лечения

При проведении настоящего исследования пациенты подвергались различным вариантам специализированного лечения.

Дистанционную конформную лучевую терапию без хирургического лечения получили 17 из 63 пациентов, что составило 27% (Таблица 9). Лучевая терапия проводилась на линейном ускорителе электронов (энергия тормозного излучения 6, 18 МэВ; энергия ускоренных электронов 6, 9, 12, 16, 20 МэВ) в режиме классического фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр 5 раз в неделю. Объем облучаемых тканей включал в себя первичную опухоль и лимфатические узлы шеи, при этом суммарная очаговая доза (СОД) на область первичной опухоли составляла 60–66 Гр, на зоны регионарного метастазирования – 40–50 Гр. Во всех случаях дистанционная лучевая терапия проводилась совместно с химиотерапией, при этом использовалась схема цисплатин/карбоплатин совместно с применением 5-фторурацила с редукцией дозы на 25%.

Перед химиолучевой терапией у 11 из 17 пациентов (64,7%) было проведено два курса индукционной химиотерапией по схеме цисплатин (100 мг/м²), либо карбоплатин (AUC 5) совместно с 5-фторурацилом(1000 мг/м²). Продолжительность курса химиотерапии составляла 4 дня с интервалом между введениями 21 день с первого дня введения. После проведения индукционной химиотерапии, через 21 день после первого дня второго цикла, выполнялась оценка эффекта лечения с использованием магнитно-резонансной томографии мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием и ультразвуковым исследованием мягких тканей и лимфатических узлов шеи. Оценка эффекта производилась в соответствии с критериями RECIST 1.1. [Schwartz L. et al., 2016]. Полный регресс опухоли был достигнут у 1 пациента, частичный регресс у 5 пациентов, стабилизация у 4 пациентов, а у 2 пациентов зафиксировано прогрессирование заболевания.

Таблица 9. Характеристика пациентов группы химиолучевой терапии

Показатель		Абс.	%
Число пациентов		17	100
Возраст		57,9±10,12	
Пол	Мужской	7	41,7
	Женский	10	58,3
Локализация	Язык	14	82,3
	Дно полости рта	2	11,8
	Щека	1	5,9
Степень дифференцировки	Высокодифференцированный	7	41,7
	Умереннодифференцированный	8	47
	Низкодифференцированный	3	11,3
сТ	T1	6	34,8
	T2	7	41,7

	T3	4	23,5
cN	N0	9	52,4
	N1	7	41,7
	N2	1	5,9
Стадия	cT1N0M0 (I)	5	29,4
	cT1N1M0 (III)	1	5,8
	cT2N0M0 (II)	4	23,5
	cT2N1M0 (III)	2	11,8
	cT2N2M0 (IV)	1	5,9
	cT3N1M0 (IV)	4	23,5

Хирургическому лечению подверглись 46 из 63 пациентов (73%), из них 41 пациенту вместе с удалением первичной опухоли была выполнена шейная лимфодиссекция на стороне поражения с обнаружением сигнальных лимфатических узлов. Подробная характеристика пациентов, получивших хирургическое лечение, представлена в таблице 10.

Таблица 10. Характеристика пациентов группы хирургического лечения

Показатель		Абс.	%
Число пациентов		46	100
Возраст		57,9±10,12	
Пол	Мужской	27	58,7
	Женский	19	41,3
Локализация	Язык	41	89,1
	Дно полости рта	2	4,3
	Щека	1	2,2
	Нижняя губа	2	4,3
Степень	Высокодифференцированный	20	43,5

дифференцировки	Умереннодифференцированный	23	49,9
	Низкодифференцированный	3	6,6
сT	T1	20	43,5
	T2	21	45,65
	T3	5	10,9
сN	N0	35	76
	N1	9	19,7
	N2	2	4,3
Стадия	сT1N0M0 (I)	18	39,1
	сT1N1M0 (III)	2	4,3
	сT2N0M0 (II)	16	34,8
	сT2N1M0 (III)	5	11,0
	сT3N0M0 (III)	1	2,2
	сT3N1M0 (IV)	2	4,3
	сT3N2M0 (IV)	2	4,3

Перед началом хирургического лечения 24 из 46 пациентов (52,2%) получили полихимиотерапию в неoadьювантном режиме по схеме цисплатин (100 мг/м²) карбоплатин (AUC 5) в сочетании с 5-фторурацилом (1000 мг/м²) и последующей оценкой эффекта.

Полный регресс был достигнут у 4 пациентов (16,6%), частичный регресс – у 15 (62,5%), стабилизация наблюдалась у 4 пациентов (16,6%) и прогрессирование зафиксировано в одном случае (4,3%).

Характер хирургического лечения первичной опухоли (таблица 11) определялся ее локализацией и степенью распространенности и заключался в ее полном удалении с достижением отрицательного края резекции (R0). При этом во всех случаях послеоперационный дефект укрывался местными

тканями и не требовал применения методик реконструктивно-пластической хирургии.

Таблица 11. Виды хирургических операций на первичной опухоли в зависимости от категории Т.

Параметр	T1	T2	T3	Всего
Число пациентов	20	21	5	46 (100%)
Гемиглоссэктомия	4 (20,0%)	12 (57,1%)	2 (40,0%)	18 (39,1%)
Резекция языка	7 (35,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (15,35%)
Пункционная криодеструкция языка	5 (25,0%)	9 (42,9%)	2 (40,0%)	16 (34,8%)
Пункционная криодеструкция опухоли слизистой щеки	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)	1 (2,15%)
Резекция дна полости рта	2 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (4,3%)
Резекция нижней губы	2 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (4,3%)

Гемиглоссэктомия, резекция языка, дна полости рта и нижней губы выполнялась по общепринятой методике.

Пункционная криодеструкция опухолей языка (рисунок 10) у 16 пациентов и слизистой оболочки щеки у 1 пациента выполнялась с помощью

«Медицинской криотерапевтической системы» и криозондов диаметрами 1,5 и 3,0 миллиметра по следующей методике. При помощи роторасширителя осуществлялся доступ к опухоли. Применялись криозонды двух диаметров: 1,5 и 3,0 мм. Для облегчения введения криозондов в опухоль выполнялось предварительное рассечение поверхности опухоли скальпелем, при этом размер разреза соответствовал диаметру вводимого в опухоль криозонда. Осуществлялось введение первого криозонда в опухоль и выполнялась его криофиксация, осуществляемая кратковременной подачей в криозонд жидкого азота в течение 10-15 минут с целью охлаждения последнего до температуры криогенного диапазона. Аналогично устанавливались остальные зонды с учетом полного охвата опухолевого объема ледяными сферами, формирующихся на концах криозондов. После установки криозондов в опухоль подавался жидкий азот при помощи медицинской криотерапевтической системы до достижения времени экспозиции 5 минут с мониторингом формирования ледяной сферы при помощи ультразвукового датчика и достижения температуры криогенного диапазона при помощи контактных термодатчиков. По истечении времени экспозиции – пассивное оттаивание опухолевой ткани. Аналогично проводились повторные циклы «замораживания-оттаивания», количество которых определялось объемом опухоли (2-3 цикла). После окончания процедуры криозонды удалялись, полость рта тампонировалась марлевым тампоном, смоченным раствором антисептика.

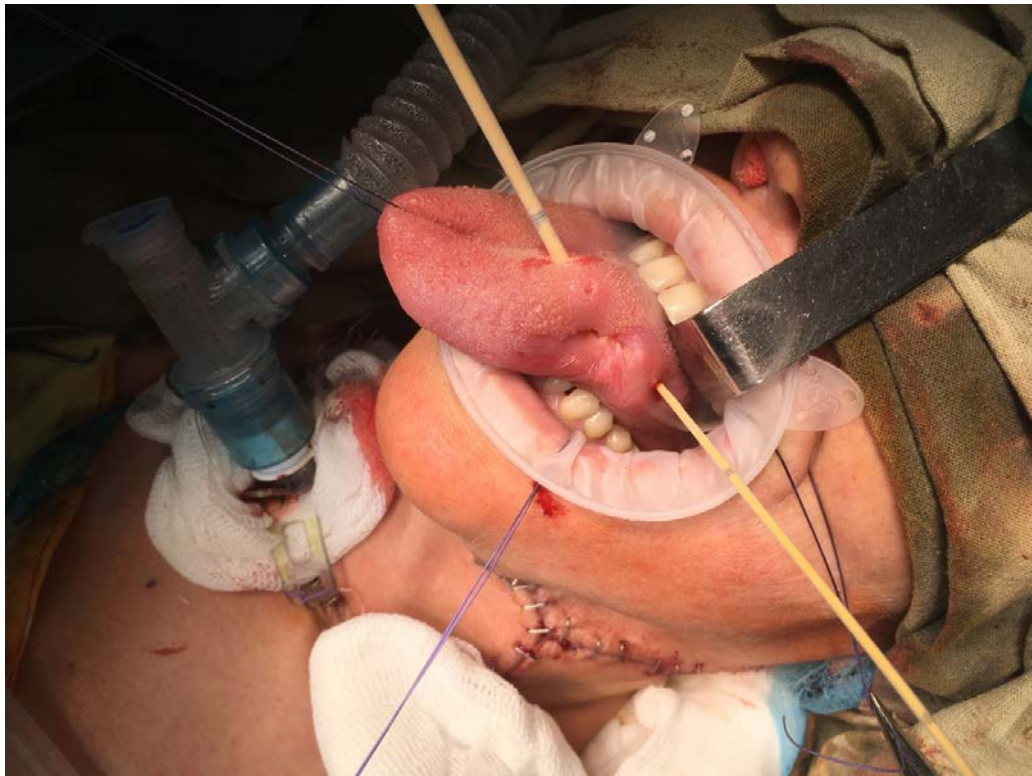


Рисунок 10. Пункционная криодеструкция опухоли языка. В свободную часть языка установлены два криозонда диаметром 3.0 и 1.5 миллиметра.

Шейная лимфодиссекция на стороне расположения первичной опухоли выполнялась по общепринятой методике под эндотрахеальной комбинированной анестезией. Положение пациента на операционном столе: на спине с подложенным валиком под лопатки для достижения гиперэкстензии в шейном отделе позвоночника. После стандартной хирургической обработки операционного поля раствором кожного антисептика выполнялся разрез кожи шеи с сепаровкой кожных лоскутов для обеспечения доступа к лимфатическому коллектору. Выделялась грудино-ключичной-сосцевидная мышца, и выполнялась диссекция клетчатки и лимфатических узлов по ходу основного сосудисто-нервного пучка шеи. Следующим этапом выделялась жировая клетчатка с лимфатическими узлами в области добавочного нерва, бокового треугольника шеи и надключичной области. В завершение удалялись подбородочные и подчелюстные лимфатические узлы. Препарат удалялся единым блоком с

последующей маркировкой и фрагментацией по уровням шейных лимфатических узлов и направлялся на патоморфологическое исследование (рисунок 11). Рана ушивалась послойно с установкой дренажа через контрапертуру.

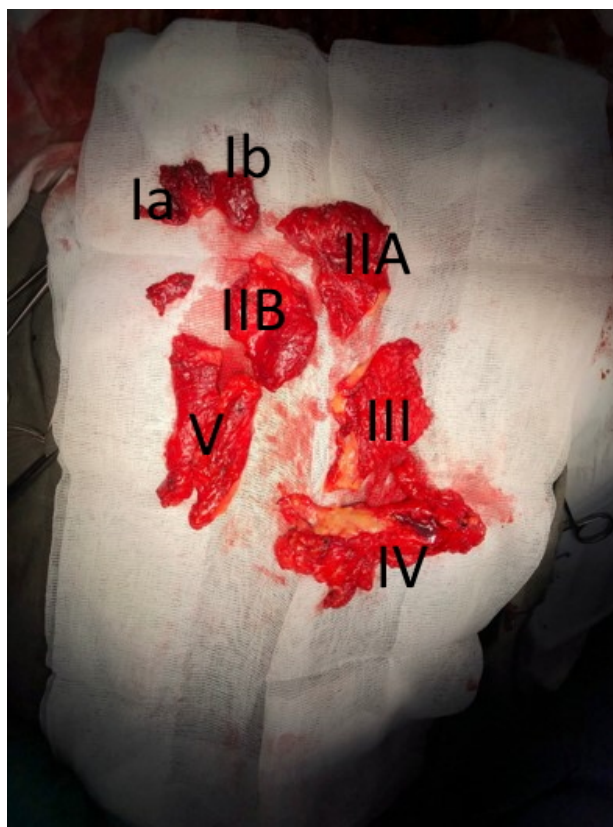


Рисунок 11. Фрагментированная и маркированная удаленная клетчатка с лимфатическим узлами шеи: I – V уровни.

Адьювантную дистанционную лучевую терапию в данной группе пациентов получили только 27 из 46 (58,7%), из них 26 получали одновременно с полихимиотерапией по схеме цисплатин (75мг/м²) или карбоплатин (AUC 5) в сочетании с 5-фторцицилом в дозе 750 мг/ м²)

2.5. Наблюдение

Динамическое наблюдение за пациентами, которым было выполнено специализированное лечение, включало в себя контрольное обследование, проводимое с периодичностью 1 раз в три месяца в течение первого года наблюдения, и 1 раз в 6 месяцев в течение второго года наблюдения. Далее

контрольные осмотры пациентов осуществлялись с периодичностью 1 раз в год. С целью выявления рецидива и отдаленных метастазов выполнялись дополнительные методы исследования. Ультразвуковое исследование мягких тканей и лимфатических узлов шеи и магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием выполнялись 1 раз в 3 месяца, компьютерная томография органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием 1 раз в 6 месяцев. При наличии данных за рецидив или прогрессирования заболевания проводилось соответствующее лечение. При динамическом наблюдении за пациентом особое внимание уделялось состоянию лимфатической системы шеи. Продолжительность динамического наблюдения за группой пациентов, включенных в исследование, составила 2 года.

2.6. Статистическая обработка результатов

Статистические расчеты производились при помощи компьютерного программного обеспечения для работы с электронными таблицами Microsoft Office Excel 2016 и IBM SPSS Statistics 22 for Windows. Распределение каждой переменной проверялось на нормальность с использованием критерия Шапиро и Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения для статистической проверки гипотез использовались параметрические методы, при отсутствии нормального распределения – непараметрические методы. Анализ номинативных данных проводился с использованием точного критерия Фишера и коэффициента сопряженности Пирсона

Информативность методики биопсии сигнального лимфатического узла оценивалась по формулам:

Чувствительность – это вероятность положительного результата у больного, характеризующая способность метода выявлять болезнь в тех

случаях, когда она действительно имеется (чувствительность = $\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛО}) \times 100\%$).

Специфичность – это вероятность отрицательного результата у здорового, характеризующая способность метода выявлять отсутствие болезни в тех случаях, когда ее действительно нет (специфичность = $\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛП}) \times 100\%$).

Точность – доля правильных результатов теста (точность = $(\text{ИП}+\text{ИО})/(\text{ИП}+\text{ИО}+\text{ЛП}+\text{ЛО}) \times 100\%$).

Прогностическая ценность положительного результата – это доля пациентов с положительным результатом диагностического теста, которые имеют заболевание ($\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛП}) \times 100$).

Прогностическая ценность отрицательного результата – доля пациентов с отрицательным результатом теста, которые не имеют заболевания ($\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛО}) \times 100$).

Глава 3. Результаты исследования

3.1. Частота монолатерального и билатерального лимфотока у пациентов с опухолями головы и шеи

В ходе исследования на основании результатов однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией 63 пациентов, были получены данные о вариантах лимфотока от первичной опухоли слизистой оболочки полости рта.

Проанализирована частота монолатерального и билатерального лимфотока, а также ее зависимость от локализации, распространенности, степени дифференцировки и латерализации (удаленности от срединной линии) первичной опухоли. Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12. Частота вариантов лимфотока от первичной опухоли полости рта по данным ОФЭКТ-КТ.

Признак	Характер лимфотока от первичной опухоли			
	Монолатеральный		Билатеральный	
	Абс.	%	Абс.	%
Локализация				
Дно полости рта (N=4)	3	75	1	25
Губа (N=2)	1	50	1	50
Щека (N=2)	2	100	0	0
Свободная часть языка (N=53)	36	65,4	19	34,6
Распространенность				
T1 (N=26)	18	69,2	8	30,8
T2 (N = 28)	18	64,3	10	35,7
T3 (N=9)	6	66,7	3	33,3

Переход за срединную линию				
Да (N=11)	3	27,3	8	72,7
Нет (N=52)	39	75	13	25
Степень дифференцировки				
Высокодифференцированный (N=24)	16	66,7	8	33,3
Умереннодифференцированный (N=33)	20	60,6	13	39,4
Низкодифференцированный (N=6)	6	100	0	0
Поражение регионарных лимфатических узлов				
cN0 (N=44)	32	72,7	12	27,3
cN1 (N= 16)	9	56,2	7	43,8
cN2 (N=3)	1	33,4	2	66,6

Монолатеральный тип лимфотока наблюдался у 42 из 63 пациентов (66,7%), включенных в исследование, в то время как билатеральный лимфоток от первичной опухоли был зафиксирован только в 21 из 63 случаев (33,3%).

Вне зависимости от локализации первичной опухоли, наиболее часто наблюдался монолатеральный характер лимфотока. Так при опухолях щеки монолатеральный лимфоток наблюдался в 2 случаях (100%), при опухолях дна полости рта – в 3 из 4 случаев (75 %), при локализации на слизистой оболочке нижней губы– в 1 из 2 случаев (50%). В большинстве случаев (65,4%) при опухолях свободной части языка был характерен монолатеральный тип лимфотока. При этом статистически значимых различий в частоте монолатерального и билатерального лимфотока в зависимости от локализации первичной опухоли обнаружено не было ($p=0,803$).

Характер лимфотока в зависимости от распространённости первичной опухоли, оцениваемой по категории Т классификации TNM AJCC 8, показал преобладание случаев монолатерального варианта лимфотока практически во всех категориях (рисунок 12). Так при стадии Т1, частота монолатерального варианта лимфотока составила 69,2%, при Т2 – 64,3%, при Т3 – в 6 из 9 случаев (66,7%). При этом статистически значимых различий в частоте монолатерального и билатерального лимфотока в зависимости от распространённости первичной опухоли не выявлялось ($p=0,929$)

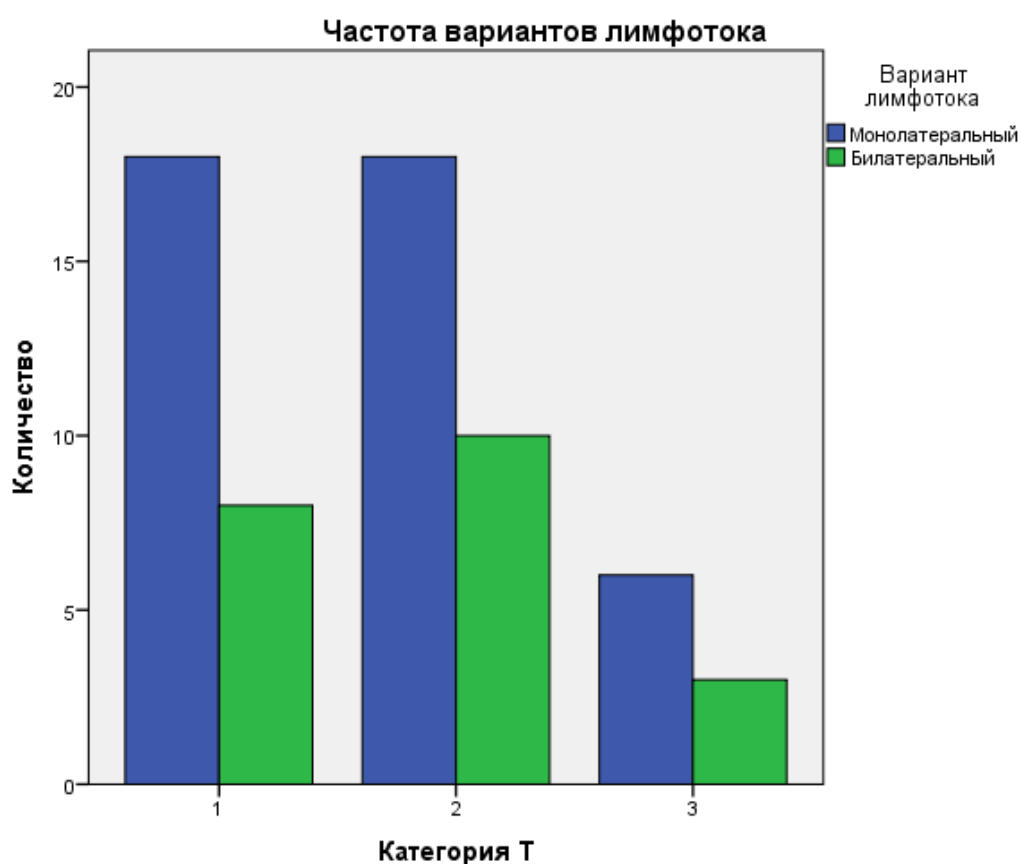


Рисунок 12. Гистограмма частоты вариантов лимфотока от первичной опухоли полости рта в зависимости от категории Т.

Аналогичная ситуация преобладания монолатерального типа лимфотока наблюдалась при делении пациентов, принявших участие в исследовании, на группы в соответствии со степенью дифференцировки первичной опухоли, оцениваемой при помощи патоморфологического

исследования. В случае высокодифференцированной опухоли вероятность моностерального лимфооттока составила 66,7%, а в случаях умеренной и низкой дифференцировки первичной опухоли, вероятность составила 60,6% и 100% (во всех 6 случаях), соответственно. Статистически значимых различий в частоте моностерального и билатерального лимфооттока в зависимости от степени дифференцировки первичной опухоли не получено ($p=0,170$).

В случае отсутствия клинических данных за поражение лимфатических узлов шеи, частота моностерального лимфооттока составила 72,7%, в то время как частота моностерального лимфооттока при N1 и N2 стадиях наблюдалось в 9 из 16 (56,2%) и в 1 из 3 (33,4%) случаев, соответственно. Статистически значимых различий получено не было ($p=0,222$).

Важным фактором, влияющим на вероятность билатерального лимфооттока от первичной опухоли, является ее распространение на противоположную сторону через срединную линию (рисунок 13). При наличии перехода опухоли через срединную линию, частота билатерального лимфооттока достигает 72,7% (8 из 11 случаев), а отношение рисков составляет 2,09 (95% доверительный интервал: 1,606 – 5,268, $p=0,223$).

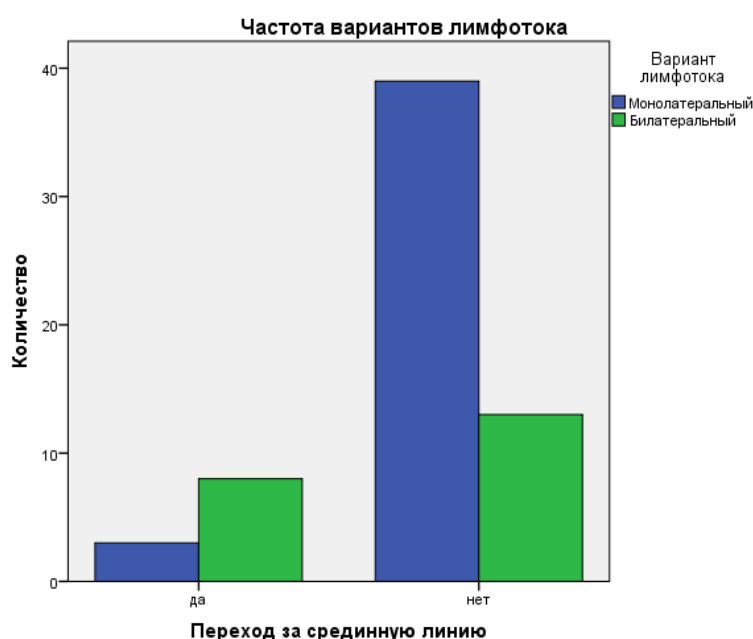


Рисунок 13. Гистограмма частоты вариантов лимфотока от первичной опухоли полости рта в зависимости от наличия перехода за срединную линию.

Среднее расстояние до срединной линии, в случае отсутствия перехода первичной опухоли на противоположную сторону, оказалось равным $4,63 \pm 4$ мм. При этом соотношение риска частоты билатерального лимфотока в случае расстояния до срединной линии более 4 мм составляет 0,606 (95% доверительный интервал 0,213 – 1,727, $p=0,375$).

Полученные нами данные свидетельствуют о преобладании моностерального варианта лимфотока вне зависимости от локализации, распространенности и степени патоморфологической дифференцировки первичной опухоли, а также клинического поражения регионарных лимфатических узлов шеи. Распространение первичной опухоли на противоположную сторону является значимым фактором, наличие которого в 2,09 раза повышает наблюдаемую частоту билатерального варианта лимфотока.

3.1.1. Клинический случай рецидива в лимфатических узлах шеи с противоположной стороны шеи при раке языка cT2N0M0

Женщина 50 лет впервые обратилась за медицинской помощью к стоматологу в феврале 2015 года в связи появлением опухоли нижнебоковой поверхности правой половины свободной части языка. В июне 2015 года выполнена эксцизионная биопсия опухоли, по данным которой верифицирован умеренно-дифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак. По данным магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием от июля 2015 года, размер опухоли составил $15 \times 14 \times 23$ мм с минимальным расстоянием от медиального края опухоли до язычной перегородки – 6 мм – и отсутствием инвазии в мышцы

дна полости рта (рисунок 14). По данным ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии метастатического поражения лимфатических узлов шеи не было выявлено. Выставлена клиническая стадия cT2N0M0 в соответствии с классификацией TNM AJCC 8.



Рисунок 14. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием (T1, аксиальная плоскость). Исследование перед началом специализированного лечения.

С целью изучения лимфотока от опухоли правой боковой поверхности языка выполнена перитуморальная подслизистая инъекция в четырех точках (на 3, 6, 9, 12 часов условного циферблата) радиоколлоида, меченного Tc99m с последующим выполнением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. При визуализации сигнальных лимфоузлов и путей лимфотока от новообразования правой половины языка (рисунок 15) определялся билатеральный тип лимфотока – накопление радиоколлоидов в 2 неувеличенных лимфоузлах IIА уровня справа и слева и III уровня слева.

В период с 20.07.2015 по 31.08.2015 пациентка получила два курса полихимиотерапии цисплатин (100 мг/м²) и 5-фторурацил (1000 мг/м²) с интервалом 28 дней.

По данным магнитно-резонансной томографии мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием от сентября 2015 года (рисунок 16), достигнут частичный регресс первичной опухоли в соответствии с критериями RECIST 1.1. до 8*7*13 мм.

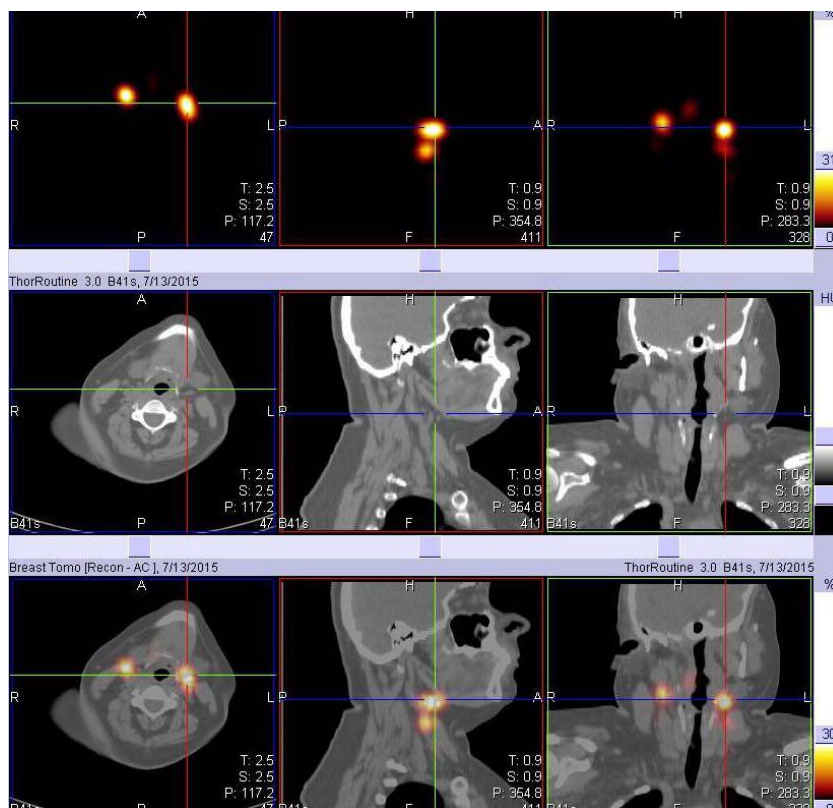


Рисунок 15. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография картирования сигнальных лимфатических узлов.



Рисунок 16. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием (T2, аксиальная плоскость) после неoadьювантной полихимиотерапии, отмечен частичный регресс опухоли.

После двух курсов неoadьювантной терапии 31.10.2015 года выполнено оперативное лечение в объеме гемиглоссэктомии справа с селективной шейной лимфаденэктомией справа с удалением лимфатических узлов IA-III групп.

По данным патоморфологического заключения операционного материала – плоскоклеточный ороговевающий рак языка 0,7 см в наибольшем измерении, края резекции вне опухоли (R0). Исследованные лимфатические узлы без метастазов. Патоморфологическая стадия в соответствии с классификацией TNM AJCC 7 – pT1N0. При иммуногистохимическом исследовании: ki-67 – 5%, p16 – 0; p53 – 16; PD-L – 41.

В период с ноября 2015 по январь 2016 года пациентка прошла курс адьювантной дистанционной конформной лучевой терапии (линейный ускоритель Novalis TX) на область языка и регионарный лимфатический коллектор с обеих сторон в суммарной дозе 60 Грей, в режиме 5/2 с разовой дозой 2 Грея с проведением двух курсов полихимиотерапии по схеме цисплатин (75 мг/м²) и 5-фторурацил (750 мг/м²)

После завершения адьювантной лучевой терапии с химиотерапией в одновременном режиме пациентка наблюдалась 1 раз в три месяца. Объем исследований каждого визита в период динамического наблюдения составлял: магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием и ультразвуковое исследование мягких тканей шеи с компрессионной эластографией.

При очередном визите в июне 2016 года по данным исследований – МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием (рисунок 17),

УЗИ мягких тканей шеи – было отмечено метастатическое поражение лимфатических узла ПА группы слева. В июле 2016 годы выполнено оперативное лечение в объеме шейной лимфаденэктомии слева (уровни IA – VB).



Рисунок 17. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием (T2, аксиальная плоскость). Метастатическое поражение лимфатических узлов шеи слева.

По данным патоморфологического исследования операционного материала – метастатическое поражение лимфатических узлов Па группы слева.

Через два года после левосторонней шейной лимфодиссекции у пациентки по данным контрольных обследований (рисунок 18) отсутствует местный рецидив и метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов



Рисунок 18. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием (T2, аксиальная плоскость). Контрольное обследование через 20 месяцев после радикальной шейной лимфодиссекции слева. Стрелками обозначены зоны послеоперационных рубцов.

Описанный клинический случай показывает важность изучения лимфотока от первичной опухоли языка в регионарные лимфатические узлы с целью планирования оперативного лечения на регионарном лимфатическом коллекторе у пациентов с плоскоклеточным раком свободной части языка. У данной пациентки отмечалось прогрессирование в лимфатических узлах на противоположной стороне через 6 месяцев после завершения химиолучевой терапии в адъювантном режиме, при этом метастатическое поражение лимфатических узлов морфологически подтверждено на том же уровне, на котором отмечалось накопление радиофармпрепарата.

3.2. Топография лимфотока и сигнальных лимфатических узлов

В рамках данного исследования анализ лимфотока и топографии сигнальных лимфатических узлов выполнялся в соответствии с концепцией, согласно которой, в качестве сигнальных лимфатических узлов предлагается рассматривать все лимфатические узлы, накапливающие радиоколлоиды вне

зависимости от их удаленности от первичной опухоли [Uren R. et al., 2005, Марголин Г. и соавт., 2018]. Данные топографии сигнальных лимфатических узлов 63 пациентов представлены в таблице 13.

Таблица 13. Топография лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоиды по данным ОФЭКТ-КТ.

Уровень регионарного лимфотока	Количество пациентов 63	
	Абс.	%
IA	7	11,1
IB	13	20,6
IIA	50	79,4
IIB	21	33,3
III	33	52,4
IV	7	11,1
VA	2	3,2
VB	3	4,8

Лимфатические узлы, накапливающие радиоколлоид, располагаются наиболее часто на уровне IB – 13 из 63 случаев (20,6%), IIA – 50 из 63 случаев (79,4%), IIB – 21 из 63 случаев (33,3%) и III – 33 из 63 случаев (52,4%). Накопление радиофармпрепарата в лимфатических узлах, располагающихся на уровнях дистальнее третьего, встречается значительно реже: IV – в 7 из 63 случаев (11,1%), VA – в 2 из 63 случаев (3,2%), VB – в 3 из 63 случаев (4,8%).

В рамках данного исследования была проанализирована топография сигнальных лимфатических узлов в зависимости от локализации (таблица 15), распространенности (таблица 16), степени дифференцировки первичной опухоли (таблица 17), а также клинического статуса регионарных лимфатических узлов шеи (таблица 18) и варианта лимфотока от первичной

опухоли по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (таблица 14).

В случае монолатерального лимфотока (таблица 14) наиболее часто сигнальные лимфатические узлы располагаются на уровне ПА – в 32 из 42 случаев (76,2%), ПВ – в 16 из 42 случаев (38,1%) и уровне III – в 18 из 42 случаев (42,8%). При билатеральном варианте лимфотока частота расположения сигнальных лимфатических узлов была следующая: ПА – в 18 из 21 случая (85,7%), ПВ – в 5 из 21 случая (23,8%) и уровень III – в 15 из 21 случаев (71,4%). Таким образом, вне зависимости от варианта лимфотока сигнальные лимфатические узлы в большинстве случаев располагались на уровнях I-III шейного лимфатического коллектора ($p > 0,05$).

Таблица 14. Топография сигнальных лимфатических узлов в зависимости от варианта лимфотока от первичной опухоли полости рта.

Уровень регионарного лимфотока	Монолатеральный лимфоток (N=42)		Билатеральный лимфоток (N= 21)	
	Абс.	%	Абс.	%
IA	4	9,5	3	14,3
IB	7	16,6	6	28,6
ПА	32	76,2	18	85,7
ПВ	16	38,1	5	23,8
III	18	42,8	15	71,4
IV	5	11,9	2	9,5
VA	1	2,4	1	4,8
VB	0	9,5	2	9,5

При опухолях языка, сигнальные лимфатические узлы располагаются преимущественно на уровнях ПА – в 44 из 55 случаев (80%), ПВ – в 18 из 55

случаев (32,7%) и III – в 32 из 55 случаев (58,2%) (таблица 15). В случае локализации первичной опухоли в области нижней губы наблюдается аналогичное топографическое расположение сигнальных лимфатических узлов в пределах уровней ПА – в двух случаях (100%) и ПВ – в 1 из 2 случаев (50%). Опухоли дна полости рта характеризуются лимфотоком преимущественно в лимфатические узлы IA – в 2 из 4 случаев (50%) и ПА – в 2 из 4 случаев (50%) групп. Аналогичная топография сигнальных лимфатических узлов наблюдается в случае опухоли слизистой оболочки щеки. Следует отметить отсутствие статистически значимых различий в топографии сигнальных лимфатических узлов у больных с различной локализацией первичной опухоли полости рта ($p>0,05$).

Таблица 15. Топография сигнальных лимфатических узлов в зависимости от локализации первичной опухоли.

Уровень регионарного лимфотока	Язык N=55		Нижняя губа N=2		Щека N=2		Дно полости рта N=4	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
IA	5	9	0		0	0,0	2	50
IB	12	21,8	0	0	1	50,0	0	0
ПА	44	80	2	100	1	50,0	2	50
ПВ	18	32,7	1	50	1	100,0	1	25
III	32	58,2	0	0	0	0	1	25
IV	7	12,72	0	0	0	0	0	0
VA	2	3,6	0	0	0	0	0	0
VB	2	3,6	0	0	0	0	1	25

При анализе таблицы 16 можно сделать вывод о том, что распространённость первичной опухоли в соответствии с категорией Т системы TNM 8 AJCC не влияет на характер топографии сигнальных лимфатических узлов ($p>0,05$).

В большинстве наблюдений сигнальные лимфатические узлы локализовались в пределах IА, IВ и III уровней регионарного лимфатического коллектора.

Таблица 16. Топография сигнальных лимфатических узлов в зависимости от распространённости первичной опухоли (категория Т).

Уровень регионарного лимфотока	Т1 N=26		Т2 N=28		Т3 N=9	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
IА	4	15,4	2	7,1	1	12,5
IВ	4	15,4	3	10,7	6	62,5
IIА	21	80,7	22	78,6	7	75
IIВ	12	46,1	8	28,6	1	12,5
III	10	38,5	18	64,3	5	62,5
IV	3	11,5	3	10,7	1	12,5
VA	1	3,8	1	3,6	0	0
VB	2	7,7	1	3,6	0	0

Данные таблицы 17 показывают топографию сигнальных лимфатических узлов в группе пациентов с разной степенью дифференцировки первичной опухоли. При высокодифференцированных новообразованиях наиболее часто сигнальные лимфатические узлы локализируются на уровне IIА – в 20 из 27 случаев (74,1%), III – в 17 из 27

случаев (62,9%) и ПВ – в 10 из 27 случаев (37,0%). Умереннодифференцированные опухоли характеризовались практически аналогичной топографией – лимфатические узлы, накапливающие радиофармпрепарат локализовались на ПА, ПВ и III уровнях в 26 из 31 случаев (83,9%), в 11 из 31 случаев (35,5%) и в 16 из 31 (51,6%) случаев, соответственно. Низкодифференцированные опухоли наблюдались только у 5 из 63 пациентов (7,9%). При этом сигнальные лимфатические узлы в 4 из 5 (80%) наблюдений локализовались на уровне ПА. Достоверной разницы в частоте накопления радиофармпрепарата в лимфатических узлах разного уровня не наблюдалось ($p>0,05$).

Таблица 17. Топография сигнальных лимфатических узлов в зависимости от степени дифференцировки первичной опухоли.

Уровень регионарн ого лимфоток а	Высокодифференцированный N= 27		Умереннодифференцированный N= 31		Низкодифференцированный N= 5	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
IA	2	7,4	4	12,9	1	20
IB	3	11,1	10	32,2	0	0
ПА	20	74,1	26	83,9	4	80
ПВ	10	37	11	35,5	0	0
III	17	62,9	16	51,6	0	0
IV	3	11,1	4	12,9	0	0
VA	1	3,74	1	3,2	0	0
VB	1	3,7	2	6,4	0	0

Клинический статус лимфатических узлов не оказывал влияние на варианты топографии сигнальных лимфатических узлов (таблица 18). При

отсутствии клинических и радиологических данных поражения лимфатических узлов, накопление радиофармпрепарата наблюдалось преимущественно на уровне ПА – в 36 из 44 случаев (81,8%), ПВ – в 16 из 44 случаев (36,4%) и уровне III – в 22 из 44 случаев (50%). В случае поражения лимфатических узлов шеи, соответствующее категории N1, наблюдалась аналогичная топография сигнальных лимфатических узлов. Наличие метастатического поражения лимфатических узлов шеи, соответствующее категории N2 и наблюдаемое у 3 из 63 пациентов (4,7%), также не оказывало влияния на топографию сигнальных лимфатических узлов ($p > 0,05$).

Таблица 18. Топография сигнальных лимфатических узлов в зависимости от клинического статуса регионарных лимфатических узлов (категория N).

Уровень регионарного лимфотока	N0 N= 44		N1 N= 16		N2 N= 3	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
IA	5	11,4	2	12,5	0	0,0
IB	4	9,0	7	43,75	2	66,7
ПА	36	81,8	11	68,75	3	100,0
PB	16	36,4	4	25	1	33,3
III	22	50,0	11	68,75	0	0,0
IV	4	9,0	3	18,75	0	0,0
VA	1	2,3	1	6,25	0	0,0
VB	1	2,3	1	6,25	1	33,3

Таким образом, полученные данные демонстрируют преимущественную локализацию лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоиды, на уровнях ПА, ПВ и III. Данный вариант топографии наблюдается при различных локализациях, распространённости и степени

дифференцировки первичной опухоли и клинического статуса шейных лимфатических узлов.

Накопление радиофармпрепарата в лимфатических узлах дистальных уровней шейного лимфатического коллектора (IV-V) наблюдается значительно реже. Так, локализация сигнальных лимфатических узлов на уровне IV была зафиксирована у 7 из 63 (11,1%) пациентов, а на уровнях VA и VB – у 2 из 63 (3,2%) и у 3 из 63 (4,8%) пациентов, соответственно.

Данные о топографии лимфатических узлов, накапливающих коллоидные радиофармпрепараты, могут быть использованы при выполнении биопсии сигнальных лимфатических узлов или планировании объема селективной шейной лимфодиссекции.

3.3. Топография явных метастазов в лимфатических узлах шеи

С целью изучения характера и топографии явных и скрытых метастазов в лимфатические узлы шеи мы изучили данные патоморфологического исследования лимфатических узлов, удаленных при стандартной радикальной шейной лимфодиссекции, включающей в себя удаление лимфатических узлов с 1 по 5 уровень. Под явными метастазами мы понимаем метастатическое поражение лимфатических узлов шеи, определяемое при помощи клинических и лучевых методов диагностики (ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография).

Изучение частоты и топографии явных метастазов в шейных лимфатических узлах выполнялось путем анализа группы 9 пациентов, у которых при помощи магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием и ультразвукового исследования с компрессионной эластографией было установлено метастатическое поражение лимфатических узлов шеи. Выполнена стратификация пациентов по локализации (таблица

19), распространенности (таблица 20) и степени дифференцировки первичной опухоли (таблица 21).

Анализ 9 пациентов с клиническими признаками поражения лимфатических узлов при стратификации в зависимости от локализации первичной опухоли (таблица 19), показал:

- В 1 из случаев опухоли слизистой оболочки щеки были поражены лимфатические узлы уровней IIА и III.
- В 1 случае опухоли слизистой оболочки нижней губы наблюдалось поражение лимфатических узлов IIВ уровня.
- В 7 случаях рака языка, топография поражения лимфатических узлов была следующей: уровень IA – 2 из 7 случаев (28,5%), IB – 3 из 7 случаев (42,8%), IIА – в 4 из 7 случаев (57,4%) случаев, IIВ – 2 из 7 (28,5%) случаев, уровень III - в 3 из 7 случаев (42,8%), уровень IV – в 2 из 7 наблюдений (28,5%), уровень VA – у 1 из 7 больных (14,3%)

В большинстве случаев метастатически пораженные лимфатические узлы шеи располагаются на уровнях I-III (7 из 9 пациентов – 77,7%), при этом поражение лимфатических узлов бокового треугольника шеи встречается редко. Так частота поражения лимфатических узлов шеи VA уровня составила 11,1% (у 1 из 9 пациентов), а случаев поражения лимфатических узлов VB уровня зафиксировано не было. Поражение лимфатических узлов IV уровня наблюдалось у 2 пациентов из 9 (22,2%).

Таблица 19. Топография явных метастазов в лимфатических узлах шеи в зависимости от локализации первичной опухоли полости рта

Уровень регионарного лимфотока	Щека N= 1		Нижняя губа N=1		Язык N= 7	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
IA	0	0	0	0	2	28,5

IB	0	0	0	0	3	42,8
IIA	1	100	0	0	4	57,4
IIB	0	0	1	100	2	28,5
III	1	100	0	0	3	42,8
IV	0	0	0	0	2	28,5
VA	0	0	0	0	1	14,3
VB	0	0	0	0	0	0

Анализ топографии метастатических лимфатических узлов в зависимости от размеров первичного опухолевого очаг представлен в таблице 20:

- У 2 пациентов, распространенность первичной опухоли у которых соответствовала категории T1, наблюдалось поражение лимфатических узлов уровней IA – в 1 из 2 случаев (50%), IB - в 1 из 2 случаев(50%), IIA – в 1 из 2 случаев (50%) и III - в 1 из 2 случаев (50%). Метастатического поражения лимфатических узлов шеи дистальнее III уровня не наблюдалось.
- В 4 случаях, при которых первичная опухоль соответствовала критерии T2, помимо поражения лимфатических узлов I-III уровней в 2 из 4 (50%) случаев отмечалось метастатическое поражение лимфатических узлов уровней IV и VA.
- В 3 из 9 случаях при местном распространении первичной опухоли, которое соответствовало категории T3, было зафиксировано поражение лимфатических узлов на уровнях IA – в 1 из 3 случаеы (33,3%), IIA – в 2 из 3 случаев (66,6%), IIB – в 1 из 3 случаев (33,3%), III – в 3 случаях (100%) и IV – в 1 из 3 случаев (33,3%). Поражение лимфатических узлов дистальнее IV уровня не наблюдалось.

Таблица 20. Топография явных метастазов в лимфатических узлах шеи в зависимости от степени распространенности первичной опухоли полости рта (категория Т)

Уровень регионарного лимфотока	Т1 N= 2		Т2 N=4		Т3 N= 3	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
IA	1	50	0	0	1	33,3
IB	1	50	2	50	0	0
IIA	1	50	3	75	2	66,6
IIB	0	0	1	25	1	33,3
III	1	50	0	0	3	100
IV	0	0	1	25	1	33,3
VA	0	0	1	25	0	0
VB	0	0	0	0	0	0

Степень дифференцировки первичной опухоли не оказывала влияния на топографию метастатического поражения лимфатических узлов шеи (таблица 21). В большинстве случаев метастатические лимфатические узлы располагались на уровнях I-III.

Таблица 21. Топография явных метастазов в лимфатических узлах шеи в зависимости от степени дифференцировки первичной опухоли полости рта

Уровень регионарно го лимфотока	Высокодифференцированн ый N= 4		Умереннодифференцированн ый N=5	
	Абс.	%	Абс.	%
IA	2	50	0	0
IB	2	50	1	20

IIA	1	25	5	100
IIB	1	25	1	20
III	2	50	2	40
IV	1	25	1	20
VA	0	0	1	20
VB	0	0	0	0

Полученные данные о топографии метастазов в лимфатических узлах шеи у пациентов согласуются с международными данными, встречающимися в научной литературе.

3.4. Топография скрытых метастазов в лимфатических узлах шеи

Для оценки частоты и топографии скрытых метастазов в лимфатических узлах шеи у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта и отсутствием клинических и инструментальных данных по поражению лимфатических узлов шеи (cN0) мы использовали данные патоморфологического исследования лимфатических узлов, удаленных при радикальной шейной лимфодиссекции.

Анализируемая группа составила 33 пациента и была стратифицирована в соответствии с локализацией, распространенностью и степенью дифференцировки первичной опухоли, а также вариантом лимфотока от первичной опухоли по данным ОФЭКТ-КТ.

Всего скрытые метастазы были обнаружены у 4 из 33 пациентов (12,1%). В 2 случаях из 4 (50%) метастатически пораженные лимфатические узлы располагались на уровне IIB, а в остальных двух случаях (50%) – на уровне III.

Согласно данным мировой научной литературы, скрытые метастазы в лимфатических узлах шеи встречаются в 20-33% случаях.

В таблице 22 представлена топография скрытых метастазов в зависимости от локализации первичной опухоли. Во всех четырех случаях скрытые метастазы в лимфатические узлы шеи (100%) были у пациентов с локализацией первичной опухоли в языке. В 2 из 4 (50%) случаев были поражены лимфатические узлы IIВ уровня и в 2 из 4 случаев (50%) – III уровня.

Таблица 22. Топография скрытых метастазов в зависимости от локализации первичной опухоли полости рта

Уровень лимфотока	Нижная губа N= 1		Язык N=30		Дно полости рта N= 2	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
IA	0	0	0	0	0	0
IB	0	0	0	0	0	0
IIA	0	0	0	0	0	0
IIВ	0	0	2	6,6	0	0
III	0	0	2	6,6	0	0
IV	0	0	0	0	0	0
VA	0	0	0	0	0	0
VB	0	0	0	0	0	0

Анализ топографии скрытого метастатического поражения в зависимости от распространенности первичной опухоли полости рта представлена в таблице 23. В одном случае из четырех (25%) скрытое метастатическое поражение лимфатических узлов на третьем уровне шейного лимфатического коллектора наблюдалось при распространении первичной опухоли T1. В остальных 3 случаях (75%) микрометастазы в

лимфатических узлы зафиксированы при распространении первичной опухоли, соответствующей критерию T2.

Таблица 23. Топография скрытых метастазов в зависимости от степени распространенности первичной опухоли полости рта (категория T)

Уровень лимфотока регионарного	T1 N= 17		T2 N=15		T3 N= 1	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
IA	0	0	0	0	0	0
IB	0	0	0	0	0	0
IIA	0	0	0	0	0	0
IIB	0	0	2	13,3	0	0
III	1	5,8	1	6,6	0	0
IV	0	0	0	0	0	0
VA	0	0	0	0	0	0
VB	0	0	0	0	0	0

Анализ топографии скрытого метастатического поражения в зависимости от степени дифференцировки первичной опухоли полости рта представлена в таблице 24. Скрытое метастатическое поражение лимфатических узлов в 2 из 4 случаев (50%) отмечалось при высокой степени дифференцировки опухоли и в 2 из 4 случаев (50%) при умереннодифференцированной первичной опухоли.

Таблица 24. Топография скрытых метастазов в зависимости от степени дифференцировки первичной опухоли полости рта

Уровень регионарно го	Высокодифференцированн ый N= 13	Умереннодифференцированн ый N=17

лимфотока	Абс.	%	Абс.	%
IA	0	0	0	0
IB	0	0	0	0
IIA	0	0	0	0
IIB	2	15,4	0	0
III	0	0	2	11,8
IV	0	0	0	0
VA	0	0	0	0
VB	0	0	0	0

Стоит отметить, что все 4 случая (100%) скрытого поражения лимфатических узлов наблюдались у пациентов с монологатеральным вариантом лимфотока от первичной опухоли на стороне поражения.

3.5. Результаты динамического наблюдения в группе пациентов с отсутствием клинического поражения лимфатических узлов шеи (cN0).

В рамках исследования мы проследили клинические результаты 33 пациентов с отсутствием клинического поражения лимфатических узлов, которым была выполнена радикальная шейная лимфодиссекция в объеме удаления лимфатических узлов с первого по пятый уровень на стороне расположения первичной опухоли полости рта.

У 4 из 33 пациентов (12,1%), по данным патоморфологического исследования, были обнаружены скрытые метастазы в ипсилатеральных лимфатических узлах, локализованных на уровнях IIB и III. При динамическом клиническом наблюдении рецидив плоскоклеточного рака был отмечен только у 1 из 4 пациентов, что составило 25%. Локализация рецидива соответствовала стороне поражения и ранее выполненной шейной лимфодиссекции.

Патоморфологическое исследование удаленных лимфатических узлов шеи у 29 из 33 пациентов (87,9%) не показало наличия опухолевых клеток в структуре лимфатических узлов. При динамическом наблюдении у 4 из 29 больных было выявлено прогрессирование заболевания в лимфатических узлах шеи, что составило 13,7%. В 3 из 4 случаев (75%), рецидив располагался на стороне расположения первичной опухоли, при этом в двух наблюдениях отмечен монолатеральный вариант лимфотока, а у одного пациента – билатеральный вариант. Интересно, что случаев рецидива опухоли в лимфатических узлах, локализованных дистальнее уровня накопления радиоколлоидов замечено не было. В 1 из 4 случаев (25%) рецидив локализовался в лимфатическом узле на противоположной стороне шеи. Ранее у этого пациента определялся билатеральный варианте лимфотока. Следует также отметить, что по топографии рецидивный лимфатический узел соответствовал расположению СЛУ, визуализированного с помощью ОФЭКТ-КТ, выполненного до начала лечения.

Анализ данных, полученных при обследовании, лечении и динамическом наблюдении 33 больных с отсутствием клинического поражения лимфатических узлов шеи показал, что у 12 пациентов с билатеральным вариантом лимфотока от первичной опухоли прогрессирование в регионарных лимфатических узлах шеи на стороне поражения было зарегистрировано только в одном случае, что составило 8,3%. Также еще в одном случае (8,3%) был отмечен рецидив заболевания в лимфатических узлах, расположенных на противоположной стороне. У 21 пациента с монолатеральным вариантом лимфотока случаев рецидива в лимфатических узлах противоположной стороны шеи не наблюдалось, частота возникновения рецидива в лимфатических узлах ипсилатеральной стороны шеи составила 14,3% (3 из 21 случая).

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что вариант лимфотока от первичной опухоли позволяет прогнозировать ипсилатеральный или билатеральный характер рецидивов в лимфатических узлах шеи. Кроме того, полученные результаты позволяют считать обоснованным выполнение односторонней шейной лимфодиссекции или лучевой терапии у больных латерализованной первичной опухолью и монолатеральном варианте лимфотока. В случае билатерального варианта лимфотока от первичной опухоли выполнение монолатеральной шейной лимфодиссекции представляется не оправданным, так как риск прогрессирования на противоположной стороне шеи составляет 8,3% (в 1 из 12 случаев).

Динамическое наблюдение за всеми 33 пациентами, вошедшими в анализ, указывает на отсутствие прогрессирования процесса в лимфатических узлах шеи, локализованных дистальнее уровня расположения лимфатических узлов, накапливающие радиоколлоид. Это позволяет сделать вывод о возможности ограничения объема шейной лимфодиссекции у пациентов с отсутствием клинического поражения шейных лимфатических узлов только уровнями накопления радиоколлоида, меченного Tc99m.

3.6. Оценка диагностических показателей биопсии сигнальных лимфатических узлов

При изучении диагностических возможностей биопсии сигнальных лимфатических узлов в оценке статуса регионарных лимфатических узлов были использованы три диагностические модели.

В первом случае (диагностическая модель №1) в качестве сигнальных лимфатических узлов рассматривались все лимфатические узлы, накапливающие радиоколлоид, меченый Tc99m и находящийся в непосредственной близости от первичной опухоли полости рта и/или связанные с первичной опухолью «дорожкой» приносящих лимфатических сосудов [Giammarile F. et al., 2019; Chiesa F. et al., 2000]. Лимфатические узлы,

накапливающие радиоколлоиды и находящиеся дистальнее обозначенных сигнальных лимфатических узлов, рассматривались как лимфатические узлы второго порядка.

Во втором случае (диагностическая модель № 2) в качестве сигнальных лимфатических узлов рассматривались все узлы, накапливающие коллоиды, меченые Tc99m, вне зависимости от удаленности от первичной опухоли и визуализации связывающего их с первичной опухолью лимфатического сосуда [Uren R. et al., 2005, Марголин Г. и соавт., 2018].

Нами была предложена диагностическая модель биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке слизистой оболочки полости рта (диагностическая модель № 3), согласно которой для патоморфологического исследования забирались все лимфатические узлы, накапливающие радиоколлоиды, меченые Tc99m, вне зависимости от удаленности от первичной опухоли полости рта, а также все регионарные лимфатические узлы, не накапливающие радиоколлоид, расположенные на том же уровне шейного лимфатического коллектора, что и лимфатические узлы, накапливающие радиоколлоид.

Оценка информативности биопсии сигнальных лимфатических узлов (чувствительность, специфичность, диагностическая точность, предсказательная ценность положительного и отрицательного ответа) производилась отдельно для каждой из предложенных моделей.

В качестве референтного метода использовались данные патоморфологического исследования шейных лимфатических узлов, удаленных при стандартной шейной лимфодиссекции (сигнальных лимфатических узлов и лимфатических узлов второго и более порядка), дополненных результатами динамического клинического наблюдения за пациентами на протяжении 7-24 месяцев после завершения лечения.

В рамках представленного исследования проанализированы результаты лечения и динамического наблюдения за 33 больными плоскоклеточным

раком полости рта сT1-3N0M0 с локализацией первичной опухоли в области свободной части языка, дна полости рта и нижней губы. Подробная характеристика исследуемой группы представлена в таблице 25.

Таблица 25. Характеристика группы пациентов с плоскоклеточным раком полости рта сT1-3N0M0, подвергшихся биопсии сигнальных лимфатических узлов шеи.

Признак	Количество пациентов N=33	
	Абс.	%
Возраст	56,2±10,4	
Пол		
Мужчины	21	63,6
Женщины	12	36,4
Локализация		
Дно полости рта	2	6,0
Нижняя губа	1	3,0
Свободная часть языка	30	91,0
Распространенность		
T1	17	51,5
T2	15	45,5
T3	1	3,0
Степень дифференцировки		
Высокодифференцированный	13	39,5
Умереннодифференцированный	17	51,5
Низкодифференцированный	3	9,0
Вариант лимфотока		
Монолатеральный	21	63,6

Билатеральный	12	36,4
---------------	----	------

При анализе диагностической информативности биопсии сигнальных лимфатических узлов в рамках первой диагностической модели, истинно положительные результаты определялись в одном случае, ложноположительные заключения не наблюдались, истинно отрицательные и ложноотрицательные значения установлены в 29 и 3 наблюдениях, соответственно (таблица 26).

Таблица 26. Статус сигнальных лимфатических узлов в соответствии с диагностической моделью №1.

Статус СЛУ	Статус регионарных лимфатических узлов		Всего
	Положительный	Отрицательный	
Положительный	1	0	1
Отрицательный	3	29	32
Всего	4	29	33

Расчет диагностических возможностей биопсии сигнальных лимфатических узлов, выполненный на основе представленных данных указывает на то, что чувствительность составляет 25% (95% ДИ: 0,63 - 80,59), специфичность - 100% (95% ДИ: 88-100), диагностическая точность – 90,9% (95% ДИ: 75,67 – 98,08), прогностическая ценность положительного заключения – 100%, прогностическая ценность отрицательного заключения – 90,6% (95% ДИ:84,59 – 94,45).

В рамках второй диагностической модели, в том случае, когда все лимфатические узлы, накапливающие радиоколлоиды, рассматриваются в качестве сигнальных лимфатических узлов, количество истинно положительных заключений увеличилось до 3, количество ложноотрицательных заключений сократилось до 1, в оставшихся 29

наблюдениях были получены истинно отрицательные заключения (таблица 27).

Таблица 27. Статус сигнальных лимфатических узлов в соответствии с диагностической моделью №2.

Статус СЛУ	Статус регионарных лимфатических узлов		Всего
	Положительный	Отрицательный	
Положительный	3	0	3
Отрицательный	1	29	30
Всего	4	29	33

На основании представленных данных, были рассчитаны показатели информативности биопсии сигнальных лимфатических узлов, полученных в рамках второй диагностической модели: чувствительность увеличилась до 75% (95% ДИ: 19,41 – 99,37%), специфичность – 100% (95% ДИ: 88 - 100), диагностическая точность – 97% (95% ДИ: 84,2- 99,9%), прогностическая ценность положительных заключений – 100%, прогностическая ценность отрицательных заключений – 96,7% (95% ДИ: 84,2 – 99,4%).

Если при биопсии сигнальных лимфатических узлов в рамках второй диагностической модели удалять также регионарные лимфатические узлы, расположенные на том же уровне что и лимфатические узлы, накапливающие радиколлоиды (диагностическая модель № 3), то в этом случае количество истинно положительных результатов увеличивается до 4, количество истинно отрицательных случаев составило 29, ложноположительные и ложноотрицательные результаты не наблюдаются (таблица 28).

Таблица 28. Статус сигнальных лимфатических узлов в соответствии с диагностической моделью №3.

Статус СЛУ	Статус регионарных лимфатических узлов		Всего
	Положительный	Отрицательный	
Положительный	4	0	4
Отрицательный	0	29	29
Всего	4	29	33

При проведении процедуры согласно диагностической модели № 3, чувствительность метода при определении статуса регионарных лимфатических узлов, его специфичность, диагностическая точность и прогностическая ценность положительных и отрицательных заключений достигает 100%.

При анализе данных таблицы 29 показано достоверное различие в чувствительности диагностической модели №3 и диагностической модели №2, при выполнении биопсии сигнальных лимфатических узлов ($p=0,0007$). с достоверных различий в остальных вариантах попарных сравнений обнаружено не было ($p < 0,05$). При сравнении специфичности диагностических моделей достоверных различий получено не было.

Таблица 29. Информативность методики биопсии сигнального лимфатического узла в соответствии с тремя диагностическими моделями.

Показатель	Модель 1	Модель 2	Модель 3
Чувствительность	25% (ДИ:0,63 - 80,59)	75% (ДИ:19,41 – 99,37)	100% (ДИ:39,8 - 100)

Специфичность	100% (ДИ:88-100)	100% (ДИ:88 – 100)	100% (ДИ:88 – 100)
Диагностическая точность	90,9% (ДИ:75,67 – 98,08)	97% (ДИ: 84,2- 99,9)	100% (ДИ:89,42 – 100)
ПЦПО	100%	100%	100%
ПЦОО	90,6% (ДИ:84,59 – 94,45)	96,7% (ДИ:84,2 – 99,4)	100%

3.7. Оценка диагностических свойств биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациентов с плоскоклеточным раком языка сT1-2N0M0.

Исследуемая группа составила 26 пациентов с плоскоклеточным раком свободной части языка сT1-2N0M0. Подробная характеристика исследуемой группы пациентов представлена в таблице 30.

Таблица 30. Характеристика группы пациентов с плоскоклеточным раком языка сT1-2N0M0, подвергшихся биопсии сигнальных лимфатических узлов шеи.

Признак	Количество пациентов	
	N=26	
	Абс.	%
Возраст	55,4 ±10.1 (33 – 84)	
Пол		
Мужчины	14	53,8
Женщины	12	46,2
Переход за срединную линию		
Да	5	19,2
Нет	21	80,8
Распространённость		
T1	14	53,8

T2	12	46,2
Степень дифференцировки		
Высокодифференцированный	9	34,6
Умереннодифференцированный	15	57,7
Низкодифференцированный	2	7,7
Вариант лимфотока		
Монолатеральный	16	61,5
Билатеральный	10	38,5

Оценка информативности биопсии сигнальных лимфатических узла выполнена в соответствии с тремя диагностическим моделями, описанными ранее.

Анализ информативности биопсии сигнальных лимфатических узлов в рамках первой диагностической модели (таблица 31) показал, что количество истинно положительных результатов было равно 1, ложноположительные результаты не наблюдались, количество истинно отрицательных и ложноотрицательных значений составило 23 и 2 случая, соответственно.

Таблица 31. Статус сигнальных лимфатических узлов в соответствии с диагностической моделью №1

Статус СЛУ	Статус регионарных лимфатических узлов		Всего
	Положительный	Отрицательный	
Положительный	1	0	1
Отрицательный	2	23	25
Всего	3	23	26

Таким образом, чувствительность биопсии сигнальных лимфатических узлов в рамках первой диагностической модели оказалась равной 33,3% (95%

ДИ: 0,84 – 90,6), специфичность – 100% (95% ДИ: 85-100), диагностическая точность – 92,3% (95% ДИ: 74,9 - 99), прогностическая ценность положительного заключения – 100%, прогностическая ценность отрицательного заключения – 92% (95% ДИ: 83 - 96,2).

При анализе диагностических возможностей второй диагностической модели (таблица 32), число истинно положительных результатов увеличилось до 2, ложноотрицательные заключения сократились до 1, количество истинно отрицательных заключений составило 23 случая.

Таблица 32. Статус сигнальных лимфатических узлов в соответствии с диагностической моделью №2.

Статус СЛУ	Статус регионарных лимфатических узлов		Всего
	Положительный	Отрицательный	
Положительный	2	0	2
Отрицательный	1	23	24
Всего	3	23	25

Использование второй диагностической модели характеризовалось чувствительностью 66,7% (95% ДИ: 9,4 – 99,2), специфичностью – 100% (95% ДИ: 85,2 – 100) диагностической точностью – 96,2% (95 % ДИ: 80,4 - 99.9) прогностической ценностью положительного заключения – 100%, прогностической ценностью отрицательного заключения – 95,8% (95% ДИ: 82 – 99).

Если при биопсии сигнальных лимфатических узлов в рамках второй диагностической модели удалять также регионарные лимфатические узлы, расположенные на том же уровне что и сигнальные лимфатические узлы, накапливающие радиоколлоиды (диагностическая модель № 3), то количество истинно положительных результатов увеличивается до 3, при

отсутствии ложноположительных и ложноотрицательных результатов (таблица 33), а показатели чувствительности, специфичности, диагностической точности и прогностической ценности положительного и отрицательного ответа достигают 100% (таблица 34).

Таблица 33. Статус сигнальных лимфатических узлов в соответствии с диагностической моделью №3.

Статус СЛУ	Статус регионарных лимфатических узлов		Всего
	Положительный	Отрицательный	
Положительный	3	0	3
Отрицательный	0	23	23
Всего	3	23	26

При анализе данных таблицы 34 показано достоверное различие в чувствительности диагностической модели №3 и диагностической модели №2, при выполнении биопсии сигнальных лимфатических узлов ($p=0,00092$). Достоверных различий в остальных вариантах попарных сравнений обнаружено не было ($p < 0,05$). При сравнении специфичности диагностических моделей достоверных различий получено не было.

Таблица 34. Информативность методики биопсии сигнального лимфатического узла в соответствии с тремя диагностическими моделями.

Показатель	Модель 1	Модель 2	Модель 3
Чувствительность	33,3% (ДИ:0,84 - 90,6)	66,7% (ДИ:9,4 – 99,2)	100% (ДИ:29.24 - 100.00)
Специфичность	100% (ДИ:85-100)	100% (ДИ:85,2 – 100)	100% (ДИ:85,2 – 100)

Диагностическая точность	92,3% (ДИ:74,9 – 98)	96,2% (ДИ: 80.4- 99.9)	100% (ДИ:86.7 – 100)
ПЦПО	100%	100%	100%
ПЦОО	92% (ДИ:83 – 96,2)	95,8% (ДИ:82 – 99)	100%

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов шеи у больных плоскоклеточным раком головы и шеи имеет важное прогностическое значение и наблюдается в 18–45% случаев [Chaudhary N. et al., 2017; El-Naaj I. et al., 2011]. Следует особо отметить, что своевременная точная диагностика метастазов в шейных лимфатических узлах оказывает существенное влияние на выбор тактики лечения.

В соответствии с современными рекомендациями, хирургическое лечение больных злокачественными новообразованиями полости рта должно включать в себя радикальную шейную лимфодиссекцию, при этом данные мировой литературы указывают на то, что в большинстве случаев лимфоток от первичной опухоли указанной локализации происходит в лимфатические узлы I-III уровней [Shah J. et al, 1990; Dogan E. et al., 2014].

Проведенный нами анализ топографии пораженных лимфатических узлов у 9 пациентов с клиническими признаками метастатического поражения лимфатических узлов шеи показал, что в 5 из 9 случаях (55,5%), метастатически измененные лимфатические узлы шеи располагаются на I-III уровнях, при этом поражение лимфатических узлов бокового треугольника шеи встречается редко: поражение лимфатических узлов шеи Va уровня наблюдалось в 1 из 9 случаев 11,1%, в лимфатических узлах Vb уровня метастазы не наблюдались.

Данные мировой литературы говорят о значительном улучшении показателей выживаемости больных плоскоклеточным раком полости рта cT1-3N0M0 при выполнении селективной шейной лимфодиссекции в объеме удаления лимфатических узлов I-III уровней до 80% [D’Cruz A. et al., 2015]. В то же время вероятность метастатического поражения лимфатических узлов IV и V уровней достигает 6%, причем в 5,5% случаев изменения в лимфатических узлах IV-V уровней не сопровождаются опухолевыми изменениями в лимфатических узлах «первого эшелона» («прыгающие

метастазы»). Указанные противоречия при определении объема профилактической шейной лимфодиссекции при плоскоклеточном раке полости рта нуждаются в уточнении.

Анализ данных радионуклидной визуализации сигнальных лимфатических узлов свидетельствует о значительной вариабельности путей лимфотока от новообразований полости рта. Монолатеральный тип лимфотока наблюдался у 42 из 63 пациентов (66,7%), включенных в исследование, билатеральный лимфоток был зафиксирован в оставшихся 21 случае (33,3%). Получены доказательства того, что монолатеральный вариант лимфотока преобладает вне зависимости от локализации (новообразования свободной части языка, дна полости рта, щеки и нижней губы), распространенности и степени патоморфологической дифференцировки первичной опухоли, наличия или отсутствия клинического поражения регионарных лимфатических узлов шеи. С другой стороны, у больных злокачественными новообразованиями полости рта распространение первичной опухоли за срединную линию является значимым фактором, который ассоциируется кратным (в 2,09 раза) повышением частоты билатерального варианта лимфотока.

Как показывают полученные результаты сигнальные лимфатические узлы наиболее часто определяются на уровне IB – в 13 из 63 случаев (20,6%), ПА – в 50 из 63 случаев (79,4%), ПБ – в 21 из 63 случаев (33,3%) и III – в 33 из 63 случаев (52,4%). Указанные закономерности в отношении топографии сигнальных лимфатических узлов отмечаются при различных локализациях, распространённости и степени дифференцировки первичной опухоли и клинического статуса шейных лимфатических узлов. Накопление радиоколлоидов в лимфатических узлах шеи IV – V уровней наблюдается значительно реже: локализация сигнальных лимфатических узлов на уровне IV была зафиксирована у 7 из 63 (11,1%) пациентов, а на уровнях VA и VB – в 2 из 63 (3,2%) и в 3 из 63 (4,8%) случаев, соответственно.

Полученные нами результаты указывают на перспективы использования ОФЭКТ-КТ визуализации лимфотока от первичной опухоли и определения топографии сигнальных лимфатических узлов для индивидуализации объема хирургического и лучевого лечения.

Как показывают данные клинических исследований, на ранних стадиях рака полости рта частота выявления скрытых метастазов в лимфатических узлах шеи, не определяемых доступными клиническими и инструментальными методами диагностики, варьирует от 27,3% до 42% [Ahmed A. et al., 2007; Ho C. et al., 1992; Imai T. et al., 2017; Mermoud M. et al., 2019; Mücke T. et al., 2014], а их наличие приводит к снижению общей выживаемости на 30-50%.

В соответствии с нашими данными так называемые скрытые метастазы были обнаружены у 4 из 33 прооперированных больных (12,1%). В 2 случаях из 4 (50%) метастатически пораженные лимфатические узлы располагались на уровне IIВ, а в оставшихся двух случаях (50%) на III уровне. Стоит также отметить, что все 4 случая поражения лимфатических узлов, не установленных при клиническом и инструментальном обследовании, определялись у пациентов с моностеральным вариантом лимфотока от первичной опухоли. Важно отметить, что согласно результатам патоморфологического исследования, не выявлено ни одного случая поражения лимфатических узлов, дистальнее уровня выявленных сигнальных лимфатических узлов, визуализированных при ОФЭКТ-КТ исследовании.

Данные динамического наблюдения в течение двух лет показали, что среди 12 пациентов с билатеральным вариантом лимфотока прогрессирование в регионарных лимфатических узлах шеи на стороне поражения было зарегистрировано только в одном случае, что составило 8,3%. Еще в одном случае (8,3%) был отмечен рецидив в лимфатических узлах на контрлатеральной стороне. Среди 21 пациента с моностеральным вариантом лимфотока случаев рецидива в лимфатических узлах

противоположной стороны шеи не было, частота рецидива в лимфатических узлах шеи ипсилатеральной стороны составила 14,3% (в 3 из 21 случаев).

Полученные результаты подтверждают онкологическую обоснованность выполнения молатеральной лимфодиссекции на стороне первичной опухоли у пациентов с ипсилатеральным лимфотоком, так как ни у одного пациента с односторонней локализацией сигнальных лимфатических узлов не было обнаружено прогрессирования заболевания в лимфатических узлах противоположной стороны шеи. Более того, принимая во внимание то, что в большинстве случаев сигнальные лимфатические узлы локализовались на I-III уровнях, возможно предположить, что в этих случаях объем шейной лимфодиссекции может быть ограничен этими уровнями. Косвенным подтверждением этого предположения является то, что ни в одном случае нами не было обнаружено признаков поражения шейных лимфатических узлов, расположенных дистальнее лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоиды.

Указанную точку зрения подтверждают результаты исследования SENT [Alkureishi L. et al., 2010], в котором было показано, что после односторонней лимфодиссекции у 415 больных раком ротовой полости cT1-T2N0M0 частота метастазирования в лимфоузлы противоположной половины шеи отмечаются всего в 6% случаев. Yuen с соавторами [Yuen A. et al., 2009] также сообщают о том, что частота возникновения рецидивов в лимфоузлах противоположной половины шеи при раке языка cT1-2N0M0 составляет всего 3%. Lim соавт. [Lim Y. et al., 2006] не наблюдали метастатического поражения лимфоузлов противоположной половины шеи у больных раком языка, не имевших клинических признаков поражения шейных лимфоузлов. Наконец, в другом проспективном исследовании ACOSOG Z0360 [Farmer R. et al., 2015], указывается на то, что у больных с односторонним лимфотоком от первичной опухоли метастазы в лимфоузлы противоположной половины шеи не выявлялись ни в одном случае.

Полученные нами данные указывают на то, что выполнение монолатеральной лимфодиссекции на стороне поражения при билатеральном варианте лимфотока от опухоли полости рта не оправдано, так как вероятность прогрессирования заболевания в лимфатических узлах на контрлатеральной стороне составляет 8,3%. Поэтому при наличии билатерального лимфотока целесообразно выполнять шейную лимфодиссекцию как на стороне поражения, так и на контрлатеральной стороне шеи. Полученные результаты подтверждаются данными другого исследования [Olzowy B. et al., 2011], согласно которым наличие двусторонних метастазов в шейных лимфоузлах наблюдалось у 20% из 352 прооперированных больных раком ротоглотки.

С другой стороны, в 60-70% случаев при отсутствии клинических и инструментальных признаков поражения шейных лимфатических узлов результаты патоморфологического исследования удаленных лимфатических узлов и данные динамического наблюдения указывают на отсутствие регионарных метастазов, а выполнение селективной шейной лимфодиссекции у этих пациентов не улучшает показатели выживаемости, но приводит к выраженным функциональным нарушениям и эстетическим дефектам. Альтернативой профилактической селективной шейной лимфодиссекции является биопсия сигнального лимфатического узла, которая рассматривается в качестве возможного диагностического инструмента, позволяющего с высокой точностью установить наличие «скрытых» метастазов, определить показания к шейной лимфодиссекции и минимизировать частоту нежелательных последствий хирургического лечения.

Морфологический статус сигнальных и регионарных лимфатических узлов оценивался нами в соответствии с двумя моделями, предлагающими разные подходы к объему шейной лимфодиссекции. В соответствии с классическими представлениями (диагностическая модель №1) [Chiesa F. et

al., 2000] сигнальными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы, накапливающие радиоколлоиды и связанные с первичной опухолью приносящими лимфатическими сосудами – «дорожкой» лимфотока. Если придерживаться такой модели, то, согласно нашим данным, информативность биопсии сигнального лимфатического у больных плоскоклеточным раком полости рта и клинической стадией cT1-3N0M0 неприемлема для использования в клинической практике, так как, по нашим данным, чувствительность метода оказалась равной 25%, а показатели специфичности, диагностической точности, предсказательной ценности положительных и отрицательных заключений составили 100%, 90,9%, 100% и 90,6%, соответственно. У 26 пациентов с плоскоклеточным раком языка cT1-2N0M0 были установлены следующие показатели информативности первой диагностической модели биопсии сигнальных лимфатических узлов: чувствительность – 33,3%, специфичность – 100%, диагностическая точность – 92%, предсказательная ценность положительного ответа – 100%, предсказательная ценность отрицательного ответа – 92,31%.

На следующем этапе были проанализированы диагностические возможности второй модели [Uren R. et al., 2005], которая предполагает, что сигнальными лимфатическим узлами считаются все лимфатические узлы, накапливающие радиоколлоиды, вне зависимости от их удаленности от первичной опухоли. При анализе информативности биопсии сигнальных лимфатических узлов в соответствии со второй моделью у больных раком полости рта cT1-3N0 чувствительность метода увеличивается до 75 %, а показатели специфичности, диагностической точности, предсказательной ценности положительного и отрицательного заключения составили 100%, 97%, 100% и 96,7%, соответственно. При исследовании второй модели выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком языка cT1-2N0M0 установлены следующие показатели информативности метода: чувствительность – 66,6%, специфичность – 100%, диагностическая

точность – 95,8%, предсказательная ценность положительного ответа – 100%, предсказательная ценность отрицательного ответа – 96,2%. Несмотря на значительное повышение чувствительности, использование данной диагностической модели при выполнении биопсии сигнальных лимфатических узлов сопряжено с ощутимым риском получения ложноотрицательных результатов. Вместе с тем в тех случаях, когда удаление всех лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоиды, дополняется иссечением регионарных лимфатических узлов, расположенных на тех же уровнях, что и сигнальные лимфатические узлы, чувствительность и диагностическая точность метода достигает 100%, что позволяет рассматривать этот подход как наиболее перспективный с точки зрения клинического применения.

ВЫВОДЫ

1. При плоскоклеточном раке слизистой оболочке полости рта сT1-3N0-2M0 при визуализации лимфотока от первичной опухоли методом ОФЭКТ-КТ преобладает монолатеральный вариант лимфотока. Частота монолатерального варианта лимфотока составляет 66,7%, билатерального варианта – 33,3%. Расстояние от медиального края опухоли до срединной линии менее 4 миллиметров повышает вероятность билатерального оттока в 2,09 раза ($p=0.223$)
2. При плоскоклеточном раке слизистой оболочке полости рта сT1-3N1-2M0 при визуализации лимфотока от первичной опухоли методом ОФЭКТ-КТ наиболее часто отмечается накопление радиофармпрепарата в лимфатических узлах, расположенных на уровнях I-III лимфатических узлов. Накопление радиоколлоидов на уровне 4 было зафиксировано у 11,1% пациентов, а на уровнях 5А и 5В в 3,2% и 4,8% случаев соответственно.
3. При плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта сT1-3N0-0M0 частота субклинического поражения лимфатических узлов шеи составила 12,1%, при этом в 100% случаев они локализируются на уровнях II-III и являются изолированными. Субклиническое метастатическое поражение лимфатических узлов IV и V уровня не было обнаружено у данной группы пациентов.
4. При плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта сT1-3N0-0M0 не наблюдалось субклинического поражения лимфатических узлов на уровнях, расположенных дистальнее уровня накопления радиофармпрепарата по данным ОФЭКТ-КТ.
5. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при плоскоклеточном раке полости рта сT1-3N0, при которой удаляются только лимфатические узлы, накапливающие радиоколлоиды и находящиеся в

непосредственной близости от первичной опухоли и/или связанные с первичной опухолью «дорожкой» приносящих лимфатических сосудов имеет показатели чувствительности, специфичности, диагностической точности и прогностической ценности положительного и отрицательного ответа равные 25%, 100%, 90,91%, 100% и 90,62% соответственно.

6. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при плоскоклеточном раке полости рта сT1-3N0, при которой удаляются все лимфатические узлы, накапливающие радиоколлоиды имеет показатели чувствительности, специфичности, диагностической точности и прогностической ценности положительного и отрицательного ответа равные 75%, 100%, 96,97%, 100% и 96,67% соответственно. В случае дополнительного удаления регионарных лимфатических узлов на тех же уровнях чувствительность возрастает до 100%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью планирования объема шейной лимфодиссекции всем пациентам с плоскоклеточным раком полости рта стадии сT1-3N0M0 рекомендовано выполнение ОФЭКТ-КТ визуализации лимфотока и определение топографии лимфатических узлов, накапливающих радиофармпрепарат.
2. У пациентов с плоскоклеточным раком полости рта стадии сT1-3N0M0 при наличии латерализованной опухоли полости рта и монологатерального варианта лимфотока по данным ОФЭКТ-КТ рекомендовано выполнение монологатеральной шейной лимфодиссекции на стороне поражения, а при билатеральном варианте лимфотока – двухсторонней шейной лимфодиссекции.
3. У пациентов с плоскоклеточным раком полости рта стадии сT1-3N0M0 при выполнении биопсии сигнальных лимфатических узлов

рекомендовано удалять все лимфатические узлы, накапливающие радиофармпрепарат по данным ОФЭКТ-КТ, а также все лимфатические узлы, расположенные на том же уровне.

Перспективы разработки темы

В ходе анализа получены данные о частоте вариантов лимфотока от первичной опухоли полости рта и топографии сигнальных лимфатических узлов, которые могут быть использованы при дальнейшем изучении возможностей индивидуального подхода к планированию лучевой терапии на область шейного лимфатического коллектора.

Перспективным направлением данной диссертационной работы является поиск факторов, позволяющих предсказать статус сигнальных лимфатических узлов и возникновения отдаленных рецидивов в лимфатических узлах шеи.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Гр	-	Грей
ДИ	-	Доверительный интервал
Ж	-	Женщина
ИО	-	Истинно отрицательный результат
ИП	-	Истинно положительный результат
КТ	-	Компьютерная томография
ЛО	-	Ложноотрицательный результат
ЛП	-	Ложноположительный результат
ЛУ	-	Лимфатический узел
М	-	Мужчина
МГц	-	Мегагерц
МРТ	-	Магнитно-резонансная томография
МТС	-	Метастаз
ОФЭКТ-КТ	-	Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией
ПЦПО	-	Предсказательная ценность положительного ответа
ПЦОО	-	Предсказательная ценность отрицательного ответа
РОД	-	Разовая очаговая доза
СЛУ	-	Сигнальный лимфатическим узел
СОД	-	Суммарная очаговая доза
УЗИ	-	Ультразвуковое исследование
ES	-	критерий по эластографической шкале по Asteria, учитывающей степень жесткости ткани/узлового образования

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алымов Ю.В. Оценка возможностей ультразвукового исследования в режимах эластометрии и эластографии в диагностике субклинических регионарных метастазов рака слизистой оболочки полости рта/Алымов Ю.В. // Опухоли головы и шеи. - 2017. - С. 31–41.
2. Бит-Сава, Е.М. Биопсия сигнальных лимфатических узлов в хирургическом лечении больных раком молочной железы/Е.М. Бит-Сава [и др.]. // Практическая онкология.- 2017. -Т. 19,№ 2. - С. 138–148.
3. Гветадзе Ш.Р. Лучевые методы диагностики в обнаружении сторожевых лимфатических узлов у пациентов с ранним плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта: обзор литературы/ Гветадзе Ш.Р. [и др.]// Стоматология. – 2017. – Т.96, №5. - С.69-73.
4. Гельфанд И. М.,. Тактика лечения плоскоклеточного рака полости рта стадий cT1-2cN0m0/ Гельфанд И.М., Романов И.С.,Минкин А.У. // Опухоли головы и шеи.- 2014.- Т. 2.- С. 33–35.
5. Каприн А.Д.Старинский В.В. П.Г.В. Злокачественные заболевания в России в2018 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А.Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.
6. Карпенко А.В. Онкологические результаты эффективности хирургического лечения рака ротовой полости I и II стадий/ Карпенко А.В. [и др] // Опухоли головы и шеи. - 2017. - Т. 7, № 2. - С. 30–36.
7. Криворотько П.В. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы: опыт нии онкологии им. Н.Н. Петрова/Криворотько П.В. [и др.]. // Вопросы онкологии. - 2017.- Т. 63.- № 2. - С. 267–273.
8. Марголин Г. Необходимость и преимущества персонифицированной шейной лимфодиссекции при раке слизистой оболочки полости рта T1-2N0M0. Путь к радикальной операции/ Марголин Г. [и др.]// Опухоли головы и шеи.- 2018. -Т. 8. -№ 4. -С. 26–31.
9. Мусин Ш.И. Биопсия сигнальных лимфатических узлов с применением непрямого лимфосцинтиграфического метода при раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0: результаты одноцентрового исследования/ Мусин Ш.И. [и др.] // Опухоли головы и шеи. -2019. -Т.

9. -№ 1. - С. 68–73.
10. Мусин Ш.И. Рак полости рта: лимфодиссекция при cN0 и cT+/ Мусин Ш.И. [и др.] // Креативная хирургия и онкология.- 2014. -Т. 1. -№ 2. -С. 22–24.
11. Романов И.С. Вопросы лечения рака полости рта/ Романов И.С., Яковлева Л.П. // Фарматека. -2013. -Т. 8. -С. 59–63.
12. Романов И.С. Выявление «сторожевых» лимфатических узлов при плоскоклеточном раке полости рта с применением дооперационной лимфосцинтиграфии/ Романов И.С. [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. -2012. -Т. 57. -№ 6. -С. 58–67.
13. Романов И.С. Особенности регионарного метастазирования плоскоклеточного рака полости рта, выявляемого при профилактических лимфодиссекциях/ Романов И.С. [и др.] // Стоматология. -2012. -Т. 91. -№ 4. -С. 28–31.
14. Романов И.С. Преимущества биопсии «сторожевого» лимфатического узла перед фасциально футлярным иссечением клетчатки шеи (обзор литературы)/ Романов И.С. [и др.] // Опухоли головы и шеи.- 2014. -Т. 2. -С. 41–45.
15. Субраманиан С. Классификация лимфатических узлов шеи: необходимость перехода на современную классификацию в онкологической практике/ Субраманиан.С. [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. - 2006. - Т. 17.- № 3.- С. 54.
16. Agrawal A. [99mTc] Tilmanocept Accurately Detects Sentinel Lymph Nodes and Predicts Node Pathology Status in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of a Phase III Multi-institutional Trial/ A. Agrawal // Ann. Surg. Oncol. - 2015. - Vol. 22. - № 11. - P. 3708–3715.
17. Ahlberg A. Morbidity of supraomohyoid and modified radical neck dissection combined with radiotherapy for head and neck cancer. A prospective longitudinal study/ A. Ahlberg // Head Neck. - 2012. - Vol. 34. - № 1. - P. 66–72.
18. Ahmed M.U. Occult metastasis in carcinoma of oral cavity/ M.U. Ahmed [et al.] // J. Coll. Physicians Surg. Pak. -2007. -Vol. 17. - № 6. - P. 313–5.
19. Alam F. Accuracy of sonographic elastography in the differential diagnosis of enlarged cervical lymph nodes: Comparison with conventional B-mode sonography/ F. Alam [et al.] // Am. J. Roentgenol. -2008. -Vol. 191. -№ 2. - P. 604–610.

20. Alex J.C. Sentinel Lymph Node Radiolocalization in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma/ J.C. Alex [et al.] // *Laryngoscope*. - 2000. - Vol. 110. - № 2. - P. 198.
21. Alkureishi L.W. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma/L.W. Alkureishi [et al.] // *Ann Surg Oncol*. – 2009. - Vol.16. - №.11. –P.3190 -3210.
22. Alkureishi L.W. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial/ L.W. Alkureishi [et al.] // *Ann. Surg. Oncol*. - 2010. - Vol. 17. - № 9. - P. 2459–2464.
23. Ambrosch P. Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: Detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion/ P. Ambrosch [et al.] // *Head Neck*. -1995. - Vol. 17. - № 6. - P. 473–479.
24. Amin M.B. AJCC Cancer Staging Manual Eighth edition // Springer Int. Publ. 2017. Vol. 8th Editio. -№ 15.P. 1032.
25. Ananian S.G. Anatomic-histologic study of the floor of the mouth: The lingual lymph nodes/ S.G. Ananian // *Jpn. J. Clin. Oncol*. - 2015. -Vol. 45. №- 6. -P. 547–554.
26. Ang K.K. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer/ K.K. Ang [et al.] // *N. Engl. J. Med*. -2010. -Vol. 363. - № 1. -P. 24–35.
27. Arthur K. Prognostic significance of histologic grade in epidermoid carcinoma of the mouth and pharynx/ K. Arthur, H.W. Farr // *Am. J. Surg*. - 1972. Vol. 124. -№ 4. - P. 489–492.
28. Arya S. Oral cavity squamous cell carcinoma: Role of pretreatment imaging and its influence on management/ S. Arya, P. Rane, A. Deshmukh // *Clin. Radiol*. - 2014. - Vol. 69. - № 9. - P. 916–930.
29. Arya S. Retromolar trigone squamous cell cancers: A reappraisal of 16 section MDCT for assessing mandibular invasion/S. Arya [et al.] // *Clin. Radiol*. - 2013. -Vol. 68. -№ 12. – P.680-688.
30. Asthana S. Intraoperative neck staging using sentinel node biopsy and imprint cytology in oral cancer/ S. Asthana[et al.] // *Head Neck*. - 2003. - Vol. 25. - № 5. - P. 368–372.
31. Atula T. How many sentinel nodes should be harvested in oral squamous cell carcinoma? / T. Atula [et al.]// *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2008. – Vol.265. -№1.-P.19 -23.
32. Babin R.W. The incidence of vasovagal reflex activity during radical neck dissection/R.W. Babin, W.R. Panje // *Laryngoscope*. - 1980. - Vol. 90. - № 8. - P. 1321–1323.

33. Bhatia K.S.S. Real-time qualitative ultrasound elastography of cervical lymph nodes in routine clinical practice: Interobserver agreement and correlation with malignancy/K.S.S. Bhatia // *Ultrasound Med. Biol.* -2010. -Vol. 36. -№ 12. -P. 1990–1997.
34. Bilde A. Need for intensive histopathologic analysis to determine lymph node metastases when using sentinel node biopsy in oral cancer/ A. Bilde [et al.] // *Laryngoscope.* - 2008. -Vol. 118. - № 3. - P. 408–414.
35. Bilde A. The role of SPECT-CT in the lymphoscintigraphic identification of sentinel nodes in patients with oral cancer/ A. Bilde [et al.] // *Acta Otolaryngol.* 2006. - Vol. 126. - № 10. - P. 1096–1103.
36. Blatt S. Diagnosing oral squamous cell carcinoma: How much imaging do we really need? A review of the current literature/S. Blatt [et al.] // *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* - 2016. -Vol. 44. -№ 5. - P. 538–549.
37. Blot W.J. Smoking and Drinking in Relation to Oral and Pharyngeal Cancer/ W.J. Blot [et al.] // *Cancer Res.* - 1988. -Vol. 48. -№ 11. - P. 3282–3287.
38. Bluemel C. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma/ C. Bluemel [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015. T. 42. № 11. C. 1750–1766.
39. Bombeccari G.P. Accuracy of the cone beam computed tomography in the detection of bone invasion in patients with oral cancer: A systematic review/ G.P. Bombeccari [et al.] // *Eurasian J. Med.* -2019. -Vol. 51. -№ 3. -P. 298–306.
40. Bray F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries/ F. Bray [et al.] // *CA. Cancer J. Clin.* - 2018. - Vol. 68. - № 6. - P. 394–424.
41. Brockow K. Hypersensitivity to Contrast Media and Dyes/ K. Brockow, M. Sánchez-Borges // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* - 2014. - Vol. 34. - № 3. - P. 547–564.
42. Broglie M.A., Long-Term Experience in Sentinel Node Biopsy for Early Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma/ M.A. Broglie, S.R. Haile, S.J. Stoeckli // *Ann. Surg. Oncol.* - 2011. - Vol. 18. - № 10. - P. 2732–2738.
43. Buchwald C. Von. Sentinel node biopsy: The technique and the feasibility in head and neck cancer/ C. Von. Buchwald [et al.]// *ORL.* - 2002. - Vol. 64. - № 4. - P. 268–274.
44. Bustos M.E.F. Intraoperative detection of sentinel lymph nodes using Patent Blue V in non-small cell lung cancer/ M.E.F. Bustos [et al.] // *Minerva Chir.* -2008. - Vol. 63. - № 1. - P. 29–36.

45. Byers R.M. Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980/ R.M. Byers // *Am. J. Surg.* -1985. - Vol. 150. - № 4. - P. 414–421.
46. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma/ R.M. Cabanas // *Cancer.* 1977. - Vol. 39. - № 2. - P. 456–466.
47. Capote A. Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma - Does it influence recurrence and survival? / A. Capote [et al.] // *Head Neck.* - 2007. - Vol. 29. - № 1. - P. 3–11.
48. Cappiello J. Internal jugular vein patency after lateral neck dissection: A prospective study/ J. Cappiello [et al.] // *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology.* - 2002. - Vol. 259. - № 8. - P. 409–412.
49. Caylakli F. The Role of PET-CT in Evaluation of Cervical Lymph Node Metastases in Oral Cavity Squamous Cell Carcinomas /F. Caylakli [et al.] // *Turk Otolarengoloji Arsivi/Turkish Arch. Otolaryngol.* -2015. Vol. 53. -№ 2. -P. 67–72.
50. Chaudhary N. Incidence of occult metastasis in clinically N0 oral tongue squamous cell carcinoma and its association with tumor staging, thickness, and differentiation/N. Chaudhary [et al.]// *J. Head Neck Physicians Surg.* - 2017. -Vol. 5. -№ 2. -P. 75.
51. Chaukar D. Relative value of ultrasound, computed tomography and positron emission tomography imaging in the clinically node-negative neck in oral cancer/ D. Chaukar [et al.] // *Asia. Pac. J. Clin. Oncol.* -2016. -Vol. 12. -№ 2. P. 332–338.
52. Chiesa F. Is there a role for sentinel node biopsy in early N0 tongue tumors? / F. Chiesa [et al.] // *Surgery.* - 2000. - Vol. 128. - № 1. - P. 16–21.
53. Cho J.H. Prognostic impact of lymph node micrometastasis in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas/ J.H. Cho [et al.] // *Head Neck.* - 2016. - Vol. 38. P. 1777–1782.
54. Chone C.T. Impact of immunohistochemistry in sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer/ C.T. Chone [et al.] // *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology.* - 2013. - Vol. 270. -№ 1. -P. 313–317.
55. Cimmino V.M. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy - A common event/ V.M. Cimmino [et al.] // *Surgery.* - 2001. - Vol. 130. - № 3. - P. 439–442.
56. Civantos F.J. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: Results of a prospective multi-institutional trial/ F.G. Civantos [et al.] // *J. Clin. Oncol.* - 2010. - Vol. 28. - № 8. - P. 1395–1400.

57. Cleland-Zamudio S.S. Ruptured internal jugular vein: A postoperative complication of modified/selected neck dissection/ S.S. Cleland-Zamudio [et al.] // *Head Neck*. - 2003. - Vol. 25. - № 5. - P. 357–360.
58. Cunningham M.J. Cervical lymph node metastasis after local excision of early squamous cell carcinoma of the oral cavity/ M.J. Cunningham [et al.] // *Am. J. Surg.* - 1986. - Vol. 152. - № 4. - P. 361–366.
59. Curvo-Semedo L. USPIO-enhanced magnetic resonance imaging for nodal staging in patients with head and neck cancer/ L. Curvo-Semedo // *J. Magn. Reson. Imaging*. - 2006. - Vol. 24. - № 1. - P. 123–131.
60. D’Cruz A.K. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer/ A.K. D’Cruz // *N. Engl. J. Med.* - 2015. - Vol. 373. - № 6. - P. 521–529.
61. Dogan E. Patterns of cervical lymph node metastases in oral tongue squamous cell carcinoma: Implications for elective and therapeutic neck dissection/ E. Dogan [et al.] // *J. Laryngol. Otol.* - 2014. - Vol. 128. - № 3. - P. 268–273.
62. Ebrahimi A. Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: An international multicenter retrospective study/ A. Ebrahimi [et al.] // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* - 2014. - Vol. 140. - № 12. - P. 1138–1148.
63. El-Naaj I.A. Incidence of oral cancer occult metastasis and survival of T1-T2N0 oral cancer patients/ El-Naaj [et al.] // *J. Oral Maxillofac. Surg.* - 2011. - Vol. 69. - № 10. - P. 2674–2679.
64. Even-Sapir E. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid SPECT/CT system/ E. Even-Sapir [et al.] // *J. Nucl. Med.* - 2003. - Vol. 44. - № 9. - P. 1413–20.
65. Fakhri A.R. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue/ A.R. Fakhri [et al.] // *Am. J. Surg.* - 1989. - Vol. 158. - № 4. - P. 309–313.
66. Farmer R.W. Lymphatic drainage patterns in oral squamous cell carcinoma: Findings of the ACOSOG Z0360 (Alliance) study/ R.W. Farmer [et al.] // *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. SAGE Publications Inc., - 2015. - P. 673–677.
67. Fasunla A.J. A meta-analysis of the randomized controlled trials on elective neck dissection versus therapeutic neck dissection in oral cavity cancers with clinically node-negative neck/ A.J. Fasunla [et al.] // *Oral Oncol.* - 2011. - Vol. 47. - № 5. - P. 320–324.
68. Fitzmaurice C. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-

- years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study Global Burden/ C. Fitzmaurice [et al.] // JAMA Oncol. - 2017. - Vol. 3. - № 4. - P. 524–548.
69. Franceschi D. Improved survival in the treatment of squamous carcinoma of the oral tongue/ D. Franceschi [et al.] // Am. J. Surg. - 1993. - Vol. 166. - № 4. - P. 360–365.
70. Garrel R. Review of sentinel node procedure in cN0 head and neck squamous cell carcinomas. Guidelines from the French evaluation cooperative subgroup of GETTEC/ R. Garrel [et al.] // Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis. - 2017. - Vol. 134. - № 2. - P. 89–93.
71. Garrel R. The diagnostic accuracy of reverse transcription-PCR quantification of cytokeratin mRNA in the detection of sentinel lymph node invasion in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: A comparison with immunohistochemistry/ R. Garrel [et al.] // Clin. Cancer Res. - 2006. - Vol. 12. - № 8. - P. 2498–2505.
72. Gatta G. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study/ G. Gatta [et al.] // Eur. J. Cancer. - 2015. - Vol. 51. - № 15. - P. 2130–2143.
73. Giammarile F. The EANM practical guidelines for sentinel lymph node localisation in oral cavity squamous cell carcinoma/ F. Giammarile [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. - 2019. - Vol. 46. - № 3. - P. 623–637.
74. Giuliano A.E. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial/ A.E. Giuliano [et al.] // JAMA - J. Am. Med. Assoc. - 2017. - Vol. 318. - № 10. - P. 918–926.
75. Goldberg B.B. Contrast-Enhanced Sonographic Imaging of Lymphatic Channels and Sentinel Lymph Nodes/ B.B. Goldberg [et al.] // J. Ultrasound Med. - 2005. Vol. 24. - № 7. - P. 953–965.
76. Goldberg B.B. Sentinel Lymph Nodes in a Swine Model with Melanoma: Contrast-enhanced Lymphatic US/ B.B. Goldberg [et al.] // Radiology. - 2004. - Vol. 230. - № 3. - P. 727–734.
77. Govers T.M. Management of the N0 neck in early stage oral squamous cell cancer: A modeling study of the cost-effectiveness/ T.M. Govers [et al.] // Oral Oncol. - 2013. - Vol. 49. - № 8. - P. 771–777.
78. Govers T.M. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: A diagnostic meta-analysis/ T.M. Govers [et al.] // Oral Oncol. - 2013. - Vol. 49. - № 8. - P. 726–732.

79. Gvetadze S.R. Contrast-enhanced ultrasound mapping of sentinel lymph nodes in oral tongue cancer—a pilot study/ S.R. Gvetadze [et al.] // *Dentomaxillofacial Radiol.* - 2017. -Vol. 46. - № 3. - P. 1-11.
80. Haddadin K.J. Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection/ K.J. Haddadin [et al.] // *Head Neck.* - 1999. -Vol. 21. -№ 6. - P. 517–25.
81. Haerle S.K. Is there an additional value of SPECT/CT over planar lymphoscintigraphy for sentinel node mapping in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma? / S.K. Haerle [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* 2009. - Vol. 16. - № 11. - P. 3118–24.
82. Haughey B.H. Pathology-based staging for HPV-positive squamous carcinoma of the oropharynx/ B.H. Haughey [et al.] // *Oral Oncol.* -2016. - Vol. 62. -P. 11–19.
83. Haughey B.H., Sinha P. Prognostic factors and survival unique to surgically treated p16+ oropharyngeal cancer/ B.H. Haghey, P. Sinha // *Laryngoscope.* -2012. -Vol. 122. -№ 2. -P13-33.
84. Heesackers R.A. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study/ R.A. Heesackers [et al.] // *Lancet Oncol.* - 2008. - Vol. 9. - № 9. - P. 850–856.
85. Ho C.M. Occult lymph node metastasis in small oral tongue cancers/ C.M. Ho [et al.] // *Head Neck.* - 1992. -Vol. 14. - № 5. P. 359–363.
86. Honda K. Sentinel lymph node biopsy using computed tomographic lymphography in patients with early tongue cancer/ K. Honda [et al.] // *Acta Otolaryngol.* - 2015. - Vol. 135. - № 5. - P. 507–512.
87. Huang S.H. Refining American joint committee on cancer/union for international cancer control TNM stage and prognostic groups for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinomas/ S.H. Huang [et al.] // *J. Clin. Oncol.* -2015. -Vol. 33. -№ 8. -P. 836–845.
88. Imai T. Retrospective observational study of occult cervical lymph-node metastasis in T1N0 tongue cancer/T. Imai [et al.] // *Jpn. J. Clin. Oncol.* - 2017. - Vol. 47. - № 2. - P. 130–136.
89. Jerjes W. Clinicopathological parameters, recurrence, locoregional and distant metastasis in 115 T1-T2 oral squamous cell carcinoma patients/ W. Jerjes [et al.] // *Head Neck Oncol.* - 2010. - Vol. 2. № 9.-P.1-21.
90. Jong A.A. Phrenic nerve paralysis following neck dissection/ A.A. Jong, J.J. Manni // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* - 1991. - Vol. 248. - № 3. - P. 132–4.

91. Kanda T. Insufficiency fracture of the clavicle after neck dissection: Imaging features/ T. Kanda // *Jpn. J. Radiol.* - 2014. - Vol. 32. - № 3. - P. 172–178.
92. Kane S. V. Depth of invasion is the most significant histological predictor of subclinical cervical lymph node metastasis in early squamous carcinomas of the oral cavity/ S.V. Kane [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* - 2006. - Vol. 32. - № 7. - P. 795–803.
93. Karaman E. A case of increased intracranial pressure after unilateral modified radical neck dissection/E. Karaman, G. Saritzali, H. Cansiz// *Am. J. Otolaryngol. - Head Neck Med. Surg.* 2009. T. 30. № 4. C. 261–263.
94. Keller L.M. P16 status, pathologic and clinical characteristics, biomolecular signature, and long-term outcomes in head and neck squamous cell carcinomas of unknown primary/L.M. Keller [et al.] // *Head Neck.* - 2014. - Vol. 36. № 12. P. 1677–1684.
95. Keski-Säntti H. Elective neck treatment versus observation in patients with T1/T2 N0 squamous cell carcinoma of oral tongue/ H. Keski-Säntti [et al.] // *Oral Oncol.* - 2006. - Vol. 42. - № 1. - P. 95–100.
96. Khafif A. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid single photon emission CT (SPECT)/CT system in oral cavity squamous cell carcinoma/ A. Khafif [et al.] // *Head Neck.* - 2006. - Vol. 28. - № 10. - P. 874–879.
97. Kligerman J. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity/ J. Kligerman [et al.] // *Am. J. Surg.* - 1994. - Vol. 168. - № 5. - P. 391–4.
98. Kobayashi H. Delivery of gadolinium-labeled nanoparticles to the sentinel lymph node: Comparison of the sentinel node visualization and estimations of intra-nodal gadolinium concentration by the magnetic resonance imaging/ H. Kobayashi [et al.] // *J. Control. Release.* - 2006. - Vol. 111. - № 3. - P. 343–351.
99. Kosuda S. Feasibility and cost-effectiveness of sentinel lymph node radiolocalization in stage N0 head and neck cancer/ S. Kosuda [et al.] // *Arch. Otolaryngol. - Head Neck Surg.* - 2003. - Vol. 129. - № 10. - P. 1105–1109.
100. Kovács A.F. Positive sentinel lymph nodes are a negative prognostic factor for survival in T1-2 oral/oropharyngeal cancer-a long-term study on 103 patients/ A.F. Kovács [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* - 2009. - Vol. 16. - № 2. - P. 233–239.

101. Krag D. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study/ D. Krag [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - T. 339. - № 14. - P. 941–6.
102. Kushraj T. Bone invasion in oral cancer patients: A comparison between Orthopantamograph, conventional computed tomography, and single positron emission computed tomography/ T. Kushraj [et al.] // *J. Cancer Res. Ther.* -2011. -Vol. 7. -№ 4. P. 438–441.
103. Liao C.T. PET and PET/CT of the neck lymph nodes improves risk prediction in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity/ C.T. Liao [et al.] // *J. Nucl. Med.* -2011. -Vol. 52. -№ 2. -P. 180–187.
104. Lim Y.C. Treatment of Contralateral N0 Neck in Early Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue: Elective Neck Dissection versus Observation/ Y.C. Lim [et al.] // *Laryngoscope.* - 2006. - Vol. 116. - № 3. - P. 461–465.
105. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts/ R. Lindberg // *Cancer.* - 1972. - Vol. 29. - № 6. - P. 1446–1449.
106. Liu M. Diagnostic Efficacy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Oral Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of 66 Studies/ M. Liu M [et al.] // *PLoS One.* - 2017. - Vol. 12. - № 1. - P. e0170322.
107. Llewellyn C.D. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people - A comprehensive literature review/ C.D. Llewellyn, N.W. Johnson, K. Warnakulasuriya // *Oral Oncol.* - 2001. - Vol. 37. - № 5. P. 401–418.
108. Lu Q. Imaging Lymphatic System in Breast Cancer Patients with Magnetic Resonance Lymphangiography/ Q. Lu [et al.] // *PLoS One.* - 2013. - Vol. 8. - № 7. - e69701
109. Lydiatt D.D. Treatment of stage I and II oral tongue cancer/ D.D. Lydiatt [et al.] // *Head Neck.* - 1993. - Vol. 15. - № 4. - P. 308–312.
110. Lydiatt W.M. Head and neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual/ W.M. Lydiatt [et al.] // *CA. Cancer J. Clin.* -2017. -Vol. 67. - № 2. -P. 122–137.
111. Maier H. [Alcohol drinking and tobacco smoking are the chief risk factors for ENT tumors. Increased incidence of mouth cavity, pharyngeal and laryngeal carcinomas]/ H. Weidauer, H. Maier // *Fortschr. Med.* - 1995. - Vol. 113. - № 11. - P. 157–60.
112. Manzoor N.F. Impact of surgical resection on survival in patients with advanced head and neck cancer involving the carotid artery/ Manzoo [et al.]

- // JAMA Otolaryngol. - Head Neck Surg. - 2013. - Vol. 139. - № 11. - P. 1219–1225.
113. Maran A.G. Radical neck dissection: a 19-year experience/ A.G. Maran, M. Amin, J.A. Wilson// J. Laryngol. Otol. - 1989. - Vol. 103. - № 8. - P. 760–4.
 114. Mark Taylor S. Is preoperative ultrasonography accurate in measuring tumor thickness and predicting the incidence of cervical metastasis in oral cancer? / S. Mark Taylor // - Oral Oncol. - 2010. - Vol. 46. - № 1. - P. 38–41.
 115. Mendenhall W.M. Human papillomavirus and head and neck cancer/ W.M. Mendenhall, H.L.C. Logan // Am. J. Clin. Oncol. - 2009. - Vol. 32. - № 5. - P. 535–9.
 116. Mermod M. Prediction of Occult Lymph Node Metastasis in Head and Neck Cancer with CD31 Vessel Quantification/ M. Mermod [et al.] // Otolaryngol. - Head Neck Surg. (United States). - 2019. - Vol. 160. - № 2. - P. 277–283.
 117. Mochizuki Y. Preoperative predictive model of cervical lymph node metastasis combining fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computerized tomography findings and clinical factors in patients with oral or oropharyngeal squamous cell carcinoma/ Y. Mochizuki // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. - 2012. -Vol. 113. -№ 2. - P. 274–282.
 118. Moreira M.A. Meta-analysis of magnetic resonance imaging accuracy for diagnosis of oral cancer/ M.A. Moreire [et al.] // PLoS One. -2017. -Vol. 12. -№ 5.-P.1-15.
 119. Moritz J.D. Contrast-enhanced color Doppler sonography for evaluation of enlarged cervical lymph nodes in head and neck tumors/ J.D. Moritz., A. Ludwig, J.W. Oestmann // Am. J. Roentgenol. -2000. -Vol. 174. -№ 5. -P. 1279–1284.
 120. Morton D.L. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma/ D.L. Morton [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2014. - Vol. 370. - № 7. - P. 599–609.
 121. Motiee-Langroudi M. Occult level IV metastases in clinically node-negative patients with oral tongue squamous cell carcinoma/ M. Motiee-Langroudi [et al.]// J. Laryngol. Otol. - 2016. - Vol. 130. - № 5. - P. 474–477.
 122. Motomura K. Sentinel nodes identified by computed tomography-lymphography accurately stage the axilla in patients with breast cancer/ K. Motomura [et al.] // BMC Med. Imaging. - 2013. - Vol. 13. - № 1.- P.1-6.

123. Mourad M. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study/ M. Mourad [et al.] // J. Oral Maxillofac. Surg. - 2017. - Vol. 75. - № 12. P-. 2562–2572.
124. Mücke T. Incidence and outcome for patients with occult lymph node involvement in T1 and T2 oral squamous cell carcinoma: a prospective study // BMC Cancer. 2014. T. 14. № 1. C. 346.
125. Murer K. Comparison of morbidity between sentinel node biopsy and elective neck dissection for treatment of the N0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma/ K. Murer [et al.] // Head Neck. - 2011. - Vol. 33. - № 9. - P. 1260–1264.
126. Nakamura S. Dual-time-point fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosis of cervical lymph node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma/ S. Nakamura., K. Okochi, T. Kurabayashi // J. Comput. Assist. Tomogr. - 2011. -Vol. 35. -№ 2. - P. 303–307.
127. Nielsen K.R. Use of contrast-enhanced ultrasound imaging to detect the first draining lymph node (FDLN) in a swine model: Correlation of imaging findings with the distance from the injection site to the FDLN/ K.R. Nielsae [et al.] // J. Ultrasound Med. 2008. - Vol. 27. - № 8. - P. 1203–1209.
128. Noorlag R. Cytokeratin 19 expression in early oral squamous cell carcinoma and their metastasis: Inadequate biomarker for one-step nucleic acid amplification implementation in sentinel lymph node biopsy procedure/ R. Noorlag [et al.] // Head Neck. - 2017. -Vol. 39. - № 9. - P. 1864–1868.
129. O’Brien C.J. The use of clinical criteria alone in the management of the clinically negative neck among patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx/C.J. O’Brien [et al.] // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2000. – Vol.126. - №3. – P.360 –365
130. O’Connor R. The relative cost of sentinel lymph node biopsy in early oral cancer/ R. O’Connor [et al.] // J. Cranio-Maxillofacial Surg. - 2013. - Vol. 41. - № 8. - P. 721–727.
131. O’Sullivan B. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study/ B. O’Sullivan [et al.] // Lancet Oncol. -2016. Vol. 17. -№ 4. -P. 440–451.
132. Okamoto M. Prediction of delayed neck metastasis in patients with stage I/II squamous cell carcinoma of the tongue/ M. Okamoto // J. Oral Pathol. Med. - 2002. - Vol. 31. - № 4. - P. 227–233.

133. Olzowy B. Frequency of bilateral cervical metastases in oropharyngeal squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of 352 cases after bilateral neck dissection/ B. Olzowy [et al.] // *Head Neck*. - 2011. - Vol. 33. - № 2. - P. 239–243.
134. Pan W.R. Lymphatic drainage of the superficial tissues of the head and neck: Anatomical study and clinical implications/ W.R. Pan, H. Suami, G.I. Taylor // *Plast. Reconstr. Surg.* - 2008. - Vol. 121. - № 5. - P. 1614–1624.
135. Papadimitriou J.C. “Thanatosomes”: A unifying morphogenetic concept for tumor hyaline globules related to apoptosis/ J.C. Papadimitriou [et al.] // *Hum. Pathol.* - 2000. - Vol. 31. - № 12. - P. 1455–1465.
136. Patel S.C. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years/ S.C. Patel [et al.] // *J. Clin. Oncol.* -2011. -Vol. 29. -№ 11. - P. 1488–1494.
137. Pedersen N.J. Staging of early lymph node metastases with the sentinel lymph node technique and predictive factors in T1/T2 oral cavity cancer: A retrospective single-center study/ N.J. Pedersen [et al.] // *Head Neck*. - 2016. - Vol. 38. P. 1033–1040.
138. Pimenta Amaral T.M. Predictive factors of occult metastasis and prognosis of clinical stages I and II squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth/ T.M. Pimenta Amaral // *Oral Oncol.* - 2004. -Vol. 40. -№ 8. P. 780–786.
139. Prabhu V. Left-sided neck dissection and chylothorax: A rare complication and its management/V. Prabhu, C. Passant // *J. Laryngol. Otol.* - 2012. - Vol. 126. - № 6. - P. 648–650.
140. Raj P. Bilateral cortical blindness: An unusual complication following unilateral neck dissection/ P. Raj [et al.] // *J. Laryngol. Otol.* - 2002. - Vol. 116. - № 3. - P. 227–229.
141. Ramamurthy R. A Prospective Study on Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Oral Cancers Using Methylene Blue Dye Alone/ R. Ramamurthy // *Indian J. Surg. Oncol.* - 2014. - Vol. 5. - № 3. - P. 178–183.
142. Ren Z.H. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer: Evidence from five randomized controlled trials/ Z.H. Ren [et al.] // *Oral Oncol.* 2015. - Vol. 51. - № 11. - P. 976–981.
143. Rickert D. Color-coded duplex sonography of the cervical lymph nodes: Improved differential diagnostic assessment after administration of the signal enhancer SH U 508A (Levovist) ®/D. Rickert [et al.] // *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology.* -2000. -Vol 257. - №8. - P.453–458.

144. Robbins K.T. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection/ K.T. Robbins [et al.] // Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery. - 2008. –Vol.134. - №5. - P. 536–538.
145. Rubaltelli L. Evaluation of lymph node perfusion using continuous mode harmonic ultrasonography with a second-generation contrast agent/L. Rubaltelli [et al.] // J. Ultrasound Med. -2004. -Vol. 23. -№ 6. - P 829–836.
146. Saito M. The lingual lymph node identified as a sentinel node on CT lymphography in a patient with cN0 squamous cell carcinoma of the tongue/ M. Saito [et al.] // Dentomaxillofacial Radiol. - 2012. - Vol. 41. - № 3. - P. 254–258.
147. Sangwan P. Sentinel Lymph Node Localization Using 1 % Isosulfan Blue Dye in Cases of Early Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma/ P. Sangwan [et al/] // Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg. - 2014. - Vol. 67. - № 1. P. 56–61.
148. Schiefke F. Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection/ F. Schiefke [et al.] // Head Neck. - 2009. -Vol. 31. - № 4. - P. 503–512.
149. Schilling C. Surgical consensus guidelines on sentinel node biopsy (SNB) in patients with oral cancer/ C. Schilling [et al.] // Head Neck. - 2019. – Vol.41. -№8. – P.2655-2664.
150. Schuller D.E. The prognostic significance of metastatic cervical lymph nodes/ D.E. Schuller [et al.] // Laryngoscope. -1980. - Vol. 90. - № 4. -P. 557 - 570.
151. Schwartz L.H. RECIST 1.1 - Update and clarification: From the RECIST committee/L.H. Schwartz [et al.] // Eur. J. Cancer. - 2016. -Vol. 62. - P. 132–137.
152. Seitz O. 18F-Fluorodeoxyglucose-PET/CT to evaluate tumor, nodal disease, and gross tumor volume of oropharyngeal and oral cavity cancer: Comparison with MR imaging and validation with surgical specimen/ O. Seitz [et al.] // Neuroradiology. -2009. -Vol. 51. -№ 10. -P. 677–686.
153. Shah J.P. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity/ J.P. Shah., F.C. Candela, Poddar A.K. // Cancer. -1990. -Vol. 66. -№ 1. -P. 109–113.
154. Sharma A. Clinical analysis of neck node metastasis in oral cavity cancer/ A. Sharma, J.W. Kim, J.W. Paeng // J. Korean Assoc. Oral Maxillofac. Surg. - 2018. -Vol. 44. -№ 6. -P. 282–288.

155. Shim S.J. Clinical outcomes for T1-2N0-oral tongue cancer patients underwent surgery with and without postoperative radiotherapy/ S.J. Shim [et al.] // *Radiat. Oncol.* - 2010. -Vol. 5. -№ 43. – P.1748-1755.
156. Shoaib T. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck/ T. Shoaib [et al.] // *Head Neck.* - 1999. - Vol. 21. № 8. - P. 728–33.
157. Shone G.R., Yardley M.P. An audit into the incidence of handicap after unilateral radical neck dissection/ G.R. Shone, M. P. Yardley// *J. Laryngol. Otol.* - 1991. - Vol. 105. - № 9. - P. 760–762.
158. Shores C.G. Clinical evaluation of a new molecular method for detection of micrometastases in head and neck squamous cell carcinoma/ C.G. Shores [et al.] // *Arch. Otolaryngol. - Head Neck Surg.* - 2004. - Vol. 130. - № 8. - P. 937–942.
159. Siegel R.L. Cancer statistics, 2017/ R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA. Cancer J. Clin.* - 2017. - Vol. 67. - № 1. - P. 7–30.
160. Siegel R.L. Cancer statistics, 2019/R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA. Cancer J. Clin.* - 2019. Vol. 69. - № 1. - P. 7–34.
161. Singh A. Role of MRI in evaluation of malignant lesions of tongue and oral cavity/A. Singh [et al.] // *Polish J. Radiol.* -2017. -Vol. 82. - P. 92–99.
162. Sparano A. Multivariate predictors of occult neck metastasis in early oral tongue cancer/ A. Sparano [et al.] // *Otolaryngol. - Head Neck Surg.* - 2004. Vol. 131. -№ 4. -P. 472–476.
163. Spiro R.H. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth/ R.H. Spiro [et al.] // *Am. J. Surg.* -1986. -Vol. 152. -№ 4. -P. 345–350.
164. Stoeckli S.J. The Second International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer/S.J. Stoeckli [et al.] // *Annals of Surgical Oncology.* -2005. - Vol.12 -№.11. -P. 919–924.
165. Suami H. A new radiographic cadaver injection technique for investigating the lymphatic system/ H. Suami., G.I. Taylor, W.R. Pan // *Plast. Reconstr. Surg.* - 2005. - Vol. 115. - № 7. - P. 2007–2013.
166. Suga K. Interstitial CT lymphography-guided localization of breast sentinel lymph node: Preliminary results. K. Suga [et al.] // *Surgery.* - 2003. - Vol. 133. - № 2. P. 170–179.
167. Sugiyama S. CT lymphography for sentinel lymph node mapping of clinically N0 early oral cancer/ S. Sugiyama [et al.] // *Cancer Imaging.* - 2019. Vol. 19. - № 1. –P.72.

168. Surasi D.S. ^{99m}Tc-tilmanocept: A novel molecular agent for lymphatic mapping and sentinel lymph node localization/ D.S. Surasi, J. O'Malley J, P. Bhambhani // *J. Nucl. Med. Technol.* - 2015. - Vol. 43. - № 2. P. 87–91.
169. Tan R. Ultrasound Elastography. Its Potential Role in Assessment of Cervical Lymphadenopathy/ R. Tan, Y. Xiao, Q. He // *Acad. Radiol.* - 2010. -Vol. 17. - № 7. -P. 849–855.
170. Teng D.K. Value of ultrasound elastography in assessment of enlarged cervical lymph nodes/D.K. Teng [et al.] // *Asian Pacific J. Cancer Prev.* - 2012. -Vol. 13. -№ 5. -P. 2081–2085.
171. Terada A. Intraoperative diagnosis of cancer metastasis in sentinel lymph node of oral cancer patients/ A. Terada [et al.] // *Oral Oncol.* - 2008. - Vol. 44. - № 9. - P. 838–843.
172. Thiele O.C. The role of elective supraomohyoid neck dissection in the treatment of early, node-negative oral squamous cell carcinoma (OSCC): A retrospective analysis of 122 cases/ O.C. Thiele [et al.] // *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* - 2012. - Vol. 40. - № 1. - P. 67–70.
173. Thomsen J.B. Sentinel lymph nodes in cancer of the oral cavity: Is central step-sectioning enough? / J.B. Thomsen [et al.] // *J. Oral Pathol. Med.* - 2007. - Vol. 36. - № 7. - P. 425–429.
174. Toom Den I.J. Sentinel node biopsy for early-stage oral cavity cancer: The VU University Medical Center experience/ I.J. Toom Den [et al.]// *Head Neck.* - 2015. -- Vol. 37. - № 4. - P. 573–578.
175. Trojanowska A. Squamous cell carcinoma of the head and neck-The role of diffusion and perfusion imaging in tumor recurrence and follow-up/ Trojanowska A. // *Reports Pract. Oncol. Radiother.* -2011. -Vol. 16. -№ 6. - P. 207–212.
176. Tschopp L. The value of frozen section analysis of the sentinel lymph node in clinically N0 squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx/ L. Tschopp [et al.] // *Otolaryngol. - Head Neck Surg.* - 2005. - Vol. 132. - № 1. - P. 99–102.
177. Uren R.F. Role of lymphoscintigraphy for selective sentinel lymphadenectomy/ R.F. Uren [et al.] // *Cancer Treat. Res.* - 2005. - Vol. 127. - P. 15–38.
178. Vandenbrouck C. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral. Cavity results of a randomized clinical trial/ C. Vandenbrouck [et al.] // *Cancer.* 1980. T. 46. № 2. C. 386–390.
179. Vidiri A. Multi-detector row computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of the mandibular

- invasion by squamous cell carcinomas (SCC) of the oral cavity. Correlation with pathological data/A. Vidiri [et al.] // J. Exp. Clin. Cancer Res. -2010. - Vol. 29. -№ 1. – P.73
180. Wagner A. SPECT-CT for topographic mapping of sentinel lymph nodes prior to gamma probe-guided biopsy in head and neck squamous cell carcinoma/ A. Wagner [et al.] // J. Cranio-Maxillofacial Surg. - 2004. - Vol. 32. - № 6. P. 343–349.
181. Wallwork B.D. Squamous cell carcinoma of the floor of the mouth: Tumour thickness and the rate of cervical metastasis/ B.D. Wallwork, S.R. Anderson, W.B. Coman// ANZ J. Surg. - 2007. -Vol. 77. - № 9. - P. 761–764.
182. Warshavsky A. Assessment of the rate of skip metastasis to neck level iv in patients with clinically node-negative neck oral cavity squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-Analysis/ A. Warshavsky [et al.] // JAMA Otolaryngol. - Head Neck Surg. - 2019. -Vol. 145. - № 6. P. 542–548.
183. Weiss M.H. Use of Decision Analysis in Planning a Management Strategy for the Stage NO Neck/ M.H. Weiss, L.B. Harrison, R. Isaacs // Arch. Otolaryngol. Neck Surg. - 1994. -Vol. 120. - № 7. - P. 699–702.
184. Wu K. Can pattern and depth of invasion predict lymph node relapse and prognosis in tongue squamous cell carcinoma/K. Wu // BMC Cancer. - 2019. Vol. 19. - № 1.- P.1-9.
185. Wu L. Diagnostic performance of USPIO-enhanced MRI for lymph-node metastases in different body regions: A meta-analysis/ L. Wu [et al.] // Eur. J. Radiol. - 2011. - Vol. 80. - № 2. - P. 582–589.
186. Yamamoto E. Mode of invasion and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity/E. Yamamoto, A. Miyakawa, G.I. Kohama // Head Neck Surg. - 1984. - Vol. 6. - № 5. - P. 938–947.
187. Yang Y. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy for cT1/T2N0 tongue squamous cell carcinoma: a meta-analysis/ Y. Yang, J. Zhou, H. Wu // Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology. - 2017. - Vol. 274. - № 11. - P. 3843–3852.
188. Yuen A.P.W. Prospective randomized study of selective neck dissection versus observation for no neck of early tongue carcinoma/ A.P.W. Yuen [et al.] // Head Neck. - 2009. - Vol. 31. - № 6. - P. 765–772.
189. Zenk J. Neck lymph nodes: Prediction by computer-assisted contrast medium analysis? /J. Zenk [et al.] // Ultrasound Med. Biol. - 2007. Vol. 33. - № 2. -P. 246–253.

