

Необходимость и преимущества персонифицированной шейной лимфодиссекции при раке слизистой оболочки полости рта T1–2N0M0. Путь к радикальной операции

Г. Марголин¹, А.М. Мудунов², И.М. Гельфанд², Ю.В. Алымов³, А.А. Ахундов², С.О. Подвязников³,
М.Н. Нариманов², Т.Н. Заботина², Е.Н. Захарова²

¹Клиника Каролинского института; Швеция, SE-171 77 Стокгольм;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Игорь Михайлович Гельфанд igorgelf@yandex.ru

Цель исследования — изучение причин недостаточной эффективности шейной лимфодиссекции и возможностей ее повышения при раке полости рта при отсутствии клинически определяемых метастазов.

Материалы и методы. Выполнен обзор литературы, посвященной оценке эффективности хирургических методов воздействия на регионарные лимфоколлекторы при раке полости рта, а также получены предварительные данные о возможностях биопсии сигнального лимфатического узла.

Заключение. Метод определения сторожевого лимфатического узла с помощью флуоресцентного лимфокартирования и проточной цитометрии позволяет диагностировать сигнальный лимфатический узел и с высокой чувствительностью определить наличие скрытых микрометастазов.

Ключевые слова: рак слизистой оболочки полости рта, превентивная шейная лимфодиссекция, скрытые метастазы, биопсия сигнального лимфатического узла

Для цитирования: Марголин Г., Мудунов А.М., Гельфанд И.М. и др. Необходимость и преимущества персонифицированной шейной лимфодиссекции при раке слизистой оболочки полости рта T1–2N0M0. Путь к радикальной операции. Опухоли головы и шеи 2018;8(4):26–31.

DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-4-26-31

The necessity and advantages of personified neck lymph node dissection in T1-2N0M0 oral mucosa cancer. A pathway to radical surgery

G. Margolin¹, A.M. Mudunov², I.M. Gelfand², Yu. V. Alymov³, A.A. Akhundov², S.O. Podvyaznikov³,
M.N. Narimanov², T.N. Zabolina², E.N. Zakharova²

¹Karolinska University Hospital, Karolinska Institute; SE-171 77 Stockholm, Sweden;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

The study objective is to investigate the causes of insufficient efficiency of neck lymph node dissection and possibilities of its improvement in cancer of the oral mucosa without clinically detectable metastases.

Materials and methods. A review of literature on surgical methods of affecting regional lymph collectors in cancers of the oral cavity was performed, and preliminary data on possibilities of biopsy of the sentinel lymph node were obtained.

Conclusion. Combination of fluorescent lymph node mapping and flow cytometry allows to identify the sentinel lymph node and detect hidden micrometastases with high sensitivity.

Key words: oral mucosa carcinoma, preventive neck lymph node dissection, hidden metastases, biopsy of the sentinel lymph node

For citation: Margolin G., Mudunov A.M., Gelfand I.M. et al. The necessity and advantages of personified neck lymph node dissection in T1-2N0M0 oral mucosa cancer. A pathway to radical surgery. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2018;8(4):26–31.

Введение

Несмотря на хороший прогноз в лечении рака слизистой оболочки полости рта ранних стадий (T1–2N0M0), частота рецидивов достигает 20 % [1].

Стараясь улучшить результаты лечения у таких больных, проводят профилактическую шейную диссекцию. Но даже в таком случае при отсутствии адъювантной терапии частота регионарных рецидивов достигает 50 % [2].

В статье обсуждаются причины недостаточной эффективности профилактической шейной лимфодиссекции, особенности регионарного метастазирования при раке слизистой оболочки полости рта и улучшение результатов лечения.

В основе концепции современного подхода к лечению рака слизистой оболочки полости рта лежит хирургическое вмешательство на первичном очаге и зонах регионарного метастазирования с последующей лучевой терапией. Такой подход позволяет добиться 5-летней выживаемости в 50–70 % случаев [3, 4]. Основной причиной прогрессирования является реализация регионарных метастазов, частота которых достигает 50 % и более после радикальной шейной лимфодиссекции. Одной из причин подобного развития ситуации является неправильная оценка анатомических особенностей лимфооттока и неадекватное хирургическое вмешательство в области шеи. В то же время выполнение хирургического вмешательства на 1-м этапе позволяет правильно стадировать заболевание и адекватно планировать тактику лечения [3–6].

При раннем раке слизистой оболочки полости рта (I–II стадии) профилактическая лимфодиссекция достоверно улучшает показатели выживаемости в сравнении с динамическим наблюдением за зонами регионарного метастазирования [7]. При таком подходе удается добиться значительного улучшения показателей общей и безрецидивной 5-летней выживаемости: 79 и 70 % соответственно [8, 9].

По данным многих авторов, частота прогрессирования в виде реализации регионарных рецидивов даже после выполнения радикальной шейной лимфодиссекции достигает 24–41,2 % (табл. 1).

За счет чего же происходит прогрессирование и почему?

Толщина первичной опухоли – один из факторов, влияющих на частоту прогрессирования, так, при толщине опухоли <4 мм метастазы на шее реализуются только в 5,7 % [10].

По данным S.F. Huang и соавт. [12], у больных раком слизистой оболочки полости рта cT1N0M0 после удаления первичной опухоли и профилактической шейной лимфодиссекции регионарный рецидив чаще всего (62,5 %) реализовывался на ипсилатеральной стороне. При этом скрытые микрометастазы были обнаружены в 5,2 %, увеличиваясь при cT2 до 14,6 %

Реализация метастазов после радикальной шейной диссекции на ипсилатеральной стороне

Rate of neck lymph node metastases after radical neck lymph node dissection on the ipsilateral side

Автор Author	Год Year	Реализация метастазов на шее, % Rate of neck lymph node metastases, %
I. Ganly и соавт. [10] I. Ganly et al. [10]	2013	24
A.K. D'Cruz и соавт. [11] A.K. D'Cruz et al. [11]	2015	33,3
И.М. Гельфанд [1] I.M. Gel'fand [1]	2016	40
S.F. Huang и соавт. [12] S.F. Huang et al. [12]	2008	20
S.J. Shim и соавт. [13] S.J. Shim et al. [13]	2010	29
М. Ikram и соавт. [2] M. Ikram et al. [2]	2006	41,2

случаев. По данным различных авторов, добавление адъювантной лучевой терапии после шейной лимфодиссекции снижает частоту развития регионарных рецидивов с 41,2 до 18,2 % [12–14].

Традиционное описание путей метастазирования в регионарные лимфатические узлы на шее основано на системе, впервые предложенной Мемориальным онкологическим центром им. Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan–Kettering Cancer Center) около 100 лет назад. В соответствии с этой системой лимфатические узлы подразделяются на 5 групп (рис. 1).

G. Crile в 1906 г. впервые описал операцию по иссечению шейных лимфоколлекторов, которая вошла в историю как операция Крайла. В 1960-х годах O. Suárez, E. Восса, O. Pignataro и Г.В. Фалилеев описали более щадящую, эффективную операцию, которая заключалась в удалении всех фасциальных пространств, но сохранении добавочного нерва, грудино-ключично-сосцевидной мышцы и внутренней яремной вены [15–17]. Модифицированная радикальная шейная лимфодиссекция позволила значительно улучшить функциональные результаты подобных операций [18].

В соответствии с предложенной классификацией существует определенная стадийность поражения групп лимфатических узлов от ближайшего к первичному очагу уровня к удаленному (с I по V).

Исключением из этого правила являются так называемые прыгающие метастазы, поражающие не ближайший к очагу уровень, а сразу более удаленный. Причинами этого являются ранее проведенная лучевая терапия, вмешательства на путях лимфооттока и др.

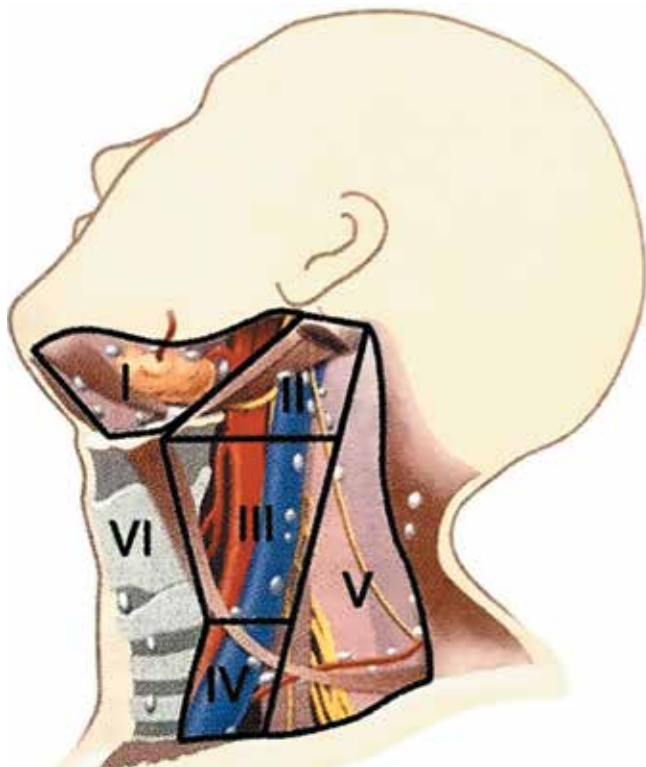


Рис. 1. Система определения уровней шейных лимфатических узлов (модифицированная Американской академией отоларингологии и хирургии головы и шеи)

Fig. 1. Levels of neck lymph nodes per the system modified by the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery

Так, по данным R.M. Vuers и соавт., «прыгающие» метастазы в 30 % случаев обнаруживаются сразу в III уровне, а в 15,8 % – в IV [6, 19–21] (рис. 2, 3).

Ниже мы хотим представить клинические случаи, демонстрирующие подобную ситуацию.

Клинические наблюдения

На рис. 2 изображена лимфосцинтиграмма пациента, страдающего раком правой боковой поверхности языка T2N0M0. Как видно, сигнальные лимфатические узлы расположены не только в ближайших к очагу уровнях I и II, но и в V; выполняя селективную лимфодиссекцию, можно пропустить эту зону. В другом случае (рис. 3) у пациента рак слизистой оболочки дна полости рта T2N0M0, видно, что лимфоотток от опухоли при введении радиофармпрепарата распространяется на контралатеральную сторону.

Таким образом, анатомические особенности лимфооттока могут повлиять на развитие регионарного рецидива в подобных случаях.

Еще одной причиной регионарного рецидива может служить неадекватное патологоанатомическое исследование (т. е. в сторожевых лимфатических узлах I уровня раковые клетки не найдены и не оказан соответствующий объем лечения).

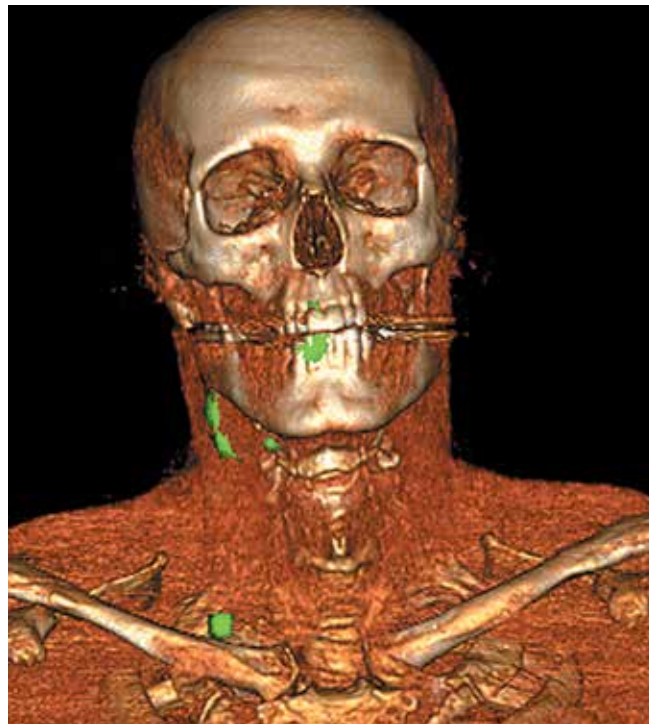


Рис. 2. Лимфосцинтиграфия лимфооттока от опухоли языка T1N0M0
Fig. 2. Lymphoscintigraphy of a lymph drainage from cancer of the right-side surface of the tongue T1N0M0

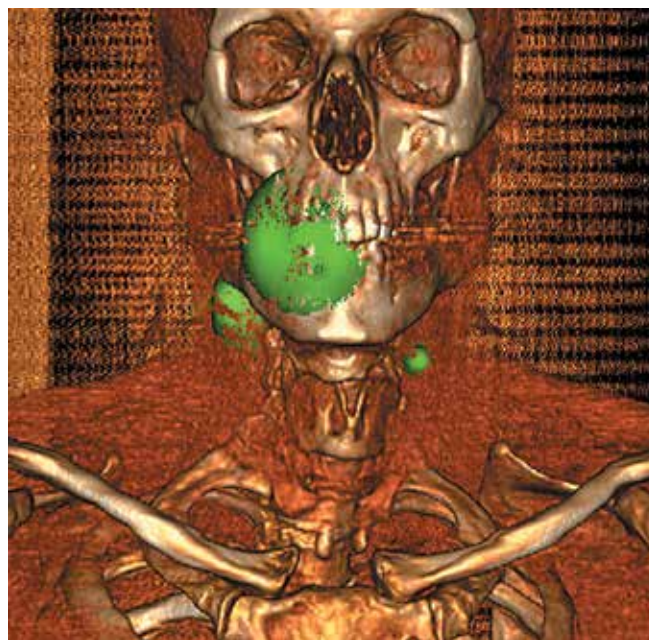


Рис. 3. Распространение радиофармпрепарата на контралатеральную сторону
Fig. 3. Diffusion of the fluorescent compound to the contralateral side

По современной классификации IJCC микрометастазом является наличие депозита опухолевых клеток до 2 мм в диаметре [22]. При гистологическом исследовании удаленной клетчатки шеи выполняется

микроскопическое исследование подозрительных участков лимфатического узла. Но редко выполняется исследование >2 участков лимфоузла. По данным A. Ferlito и соавт. [7], при повторном исследовании удаленных лимфатических узлов методом иммуногистохимии выявляется, что частота ложноотрицательных результатов варьирует от 5 до 58 %. Для того чтобы исследовать лимфоузел размером 1 см и выявить микрометастаз (0,2 мм), необходимо выполнить до 50 срезов. Такой объем работы в рутинной практике выполнить очень сложно и дорого.

Несмотря на то что методы диагностики становятся все более точными, микрометастазы в лимфатических узлах шеи до сих пор остаются скрытыми. Рутинное патологоанатомическое исследование неспособно обнаружить все микрометастазы. Так, в работе M.W. van den Brekel и соавт. было проведено повторное тщательное исследование 96 профилактических шейных диссекций N0, при котором было дополнительно изучено 3092 лимфатических узла. Из 96 макропрепаратов после профилактических лимфодиссекций в 37 % были обнаружены метастазы макроскопические и микроскопические. В 33 % случаев метастатический узел имеет размер <1 см, в 10 % пораженных узлов обнаружилось только микрометастазы [23].

Более тщательная секция и иммуногистохимия значительно улучшают возможности поиска микрометастазов, но несмотря на это, риск того, что некоторые из них будут пропущены, остается высоким [24]. Если их не лечить, то они реализуются за время наблюдения и тем самым ухудшится прогноз заболевания. Даже при клинически не пораженных лимфатических узлах и при отрицательном рутинном патогистологическом исследовании почти в 40 % случаев при повторном, более тщательном исследовании были выявлены метастазы [25].

Таким образом, в настоящее время чрезвычайно актуальным вопросом является поиск более точной методики определения скрытых метастазов в шейных лимфатических узлах при раке слизистой оболочки полости рта.

Нами разработана комбинированная методика определения расположения сторожевых лимфатических узлов и оценки наличия в них микрометастазов. Всем пациентам на 1-м этапе лечения проводится резекция первичной опухоли и шейная диссекция.

Во время проведения шейной диссекции определяется сигнальный лимфатический узел. Для этого применяется тройная техника: за день до операции выполняется лимфосцинтиграфия, пациенту вводится нанокolloид технеция-99. Во время операции сигнальный лимфатический узел определяется при помощи гамма-зонда (рис. 4). Дополнительно за 10 мин до выполнения лимфодиссекции в область первичной опухоли перитуморально вводится флуоресцентный

препарат ICG (индоцианин зеленый – пульсион). С помощью системы визуализации SPY/STORZ обнаруживается в ране накопление ICG в сигнальных (сторожевых) лимфатических узлах (рис. 5).

После операции клетчатка шеи и первичный очаг отправляются на плановое патологоанатомическое исследование. Сигнальный (сторожевой) лимфатический узел мы разделяем на 2 части, 1-я отправляется на морфологическое исследование, 2-я – на проточную цитометрию. Особенностью метода проточной цитометрии является высокая чувствительность, при которой возможно обнаружить количество 0,3–1,0 % опухолевых клеток в «непораженных» лимфатических узлах.

Вышеописанная методика проводилась нами у 6 пациентов. В 100 % случаев удалось обнаружить сигнальный лимфатический узел. Сигнальные лимфатические узлы чаще всего обнаруживались на II уровне – у 3 (50 %) пациентов, III – у 2 (30 %) и I – у 1 (10 %). При плановом патологоанатомическом исследовании срезов сторожевых лимфатических узлов метастазы удалось выявить только в 25 % случаев. По нашим данным, в 53 % случаев в непораженных лимфатических узлах были выявлены микрометастазы; таким образом,



Рис. 4. Интраоперационная визуализация сигнального лимфатического узла
Fig. 4. Intraoperative visualization of the sentinel lymph node

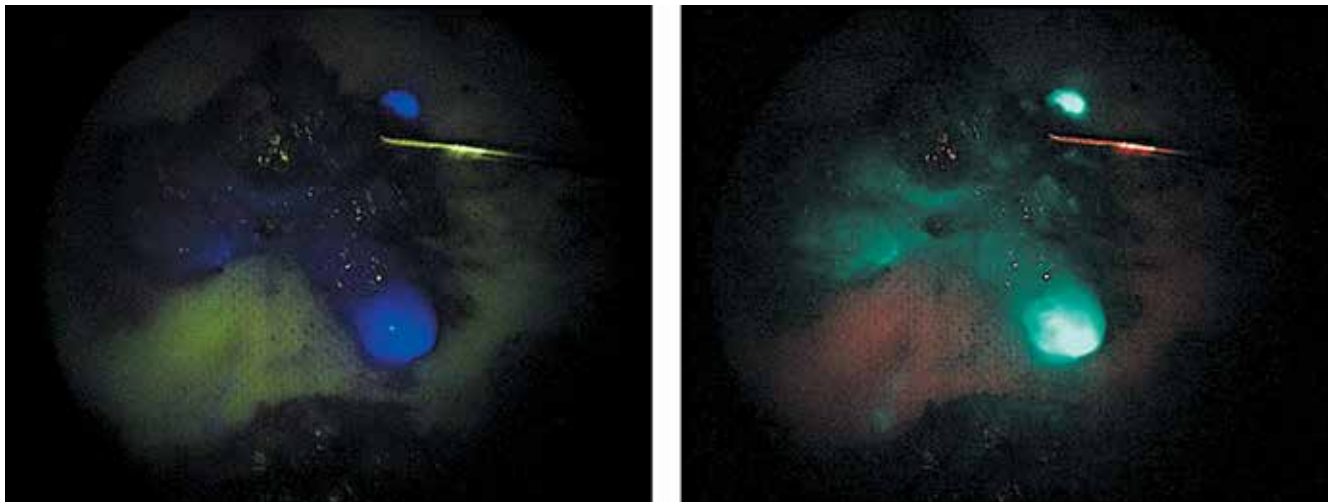


Рис. 5. Накопление индоцианина зеленого в сторожевых лимфатических узлах
 Fig. 5. Accumulation of indocyanine green in the sentinel lymph nodes

расхождение с морфологическим исследованием составило 28 %.

Метод определения сторожевого лимфатического узла с помощью флуоресцентного лимфокартирования

и проточной цитометрии позволяет диагностировать сигнальный лимфатический узел и с высокой чувствительностью определить наличие скрытых микрометастазов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гельфанд И. М. Тактика лечения больных раком слизистой оболочки полости рта стадии cT1–2N0M0. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 187 с. [Gel'fand I. M. Treatment tactics in patients with oral mucosa cancer, stage cT1–2N0M0. Dis. ... of cand. of med. sciences. Moscow, 2016. 187 p. (In Russ.)].
2. Ikram M., Jafferbhoy S.F., Onali M.A. Neck recurrence in early carcinoma tongue. J Pak Med Assoc 2006;56(10):448–51. PMID: 17144391.
3. Романов И. С., Яковлева Л. П. Вопросы лечения рака полости рта. Фарматека 2013;(8):21–5. [Romanov I. S., Yakovleva L. P. Treatment of oral cancer. Farmateka = Pharmateca 2013;(8):21–5. (In Russ.)].
4. Гельфанд И. М., Романов И. С., Удинцов Д. Б. Тактика лечения локализованных форм рака слизистой оболочки полости рта. Опухоли головы и шеи 2016;6(1):43–5. [Gel'fand I. M., Romanov I. S., Udintsov D. B. Treatment policy for localized oral cancer. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2016;6(1):43–5. (In Russ.)].
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Head and neck cancers. Version 1.2018. Available at: http://oncolife.com.ua/doc/nccn/Head_and_Neck_Cancers.pdf
6. Toker C. Some observations on the distribution of metastatic squamous carcinoma within cervical lymph nodes. Ann Surg 1963;157:419–26. PMID: 13985307.
7. Ferlito A., Rinaldo A., Devaney K.O. et al. Detection of lymph node micrometastases in patients with squamous carcinoma of the head and neck. Eur Arch Otorhinolaryngol 2008;265(10):1147–53. DOI: 10.1007/s00405-008-0715-8. PMID: 18523794.
8. Al-Rajhi N., Khafaga Y., El-Husseiny J. et al. Early stage carcinoma of oral tongue: prognostic factors for local control and survival. Oral Oncology 2000;36(6): 508–14. PMID: 11036243.
9. Ganly I., Patel S., Shah J. Early stage squamous cell cancer of the oral tongue – clinicopathologic features affecting outcome. Cancer 2012;118(1):101–11. DOI: 10.1002/encr.26229. PMID: 21717431.
10. Ganly I., Goldstein D., Carlson D.L. et al. Long-term regional control and survival in patients with “low-risk” early stage oral tongue cancer managed by partial glossectomy and neck dissection without postoperative radiation tumor thickness in oral tongue cancer. Cancer 2013;119(6):1168–76. DOI: 10.1002/encr.27872. PMID: 23184439.
11. D’Cruz A.K., Vaish R., Kapre N. et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. N Engl J Med 2015;373(6):521–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1506007. PMID: 26027881.
12. Huang S.F., Kang C.J., Lin C.Y. et al. Neck treatment of patients with early stage oral tongue cancer: comparison between observation, supraomohyoid dissection, and extended dissection. Cancer 2008;112(5):1066–75. DOI: 10.1002/cncr.23278. PMID: 18246535.
13. Shim S.J., Cha J., Koom W.S. et al. Clinical outcomes for T1–2N0–1 oral tongue cancer patients underwent surgery with and without postoperative radiotherapy. Radiat Oncol 2010;5:43. DOI: 10.1186/1748-717X-5-43. PMID: 20504371.
14. So Y.K., Oh D., Choi N. et al. Efficacy of postoperative neck irradiation for regional control in patients with pN0 oral tongue cancer: propensity analysis. Head Neck 2018;40(1):163–9. DOI: 10.1002/hed.24980. PMID: 29083541.
15. Фалилеев Г. В. Методические указания к проведению операции удаления лимфатических узлов и клетчатки шеи

- при раке языка и нижней губы. В кн.: Методические письма по вопросам диагностики и лечения рака отдельных локализаций. М., 1963. С. 23–30. [Falileev G.V. Methodical instructions to the operation of removal of lymph nodes and neck tissue in cancer of the tongue and lower lip. In: Methodical letters on the diagnosis and treatment of cancer of some localizations. Moscow, 1963. Pp. 23–30. (In Russ.)].
16. Bocca E., Pignataro O. A conservation technique in radical neck dissection. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1967;76(5):975–87. DOI: 10.1177/000348946707600508. PMID: 6074244.
 17. Suárez O. El problema de las metástasis linfáticas y alejadas del cáncer de laringe e hipofaringe. *Rev Otorrinolaringol (Santiago de Chile)* 1963;23:83–99.
 18. Robbins K.T., Samant S., Ronen O. Neck dissection. In: Cummings otolaryngology: head & neck surgery. Ed. by P.W. Flint, B.H. Haughey, L.J. Lund et al. 5th edn. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2010.
 19. Chu W., Strawitz J.G. Results in suprahyoid, modified radical, and standard radical neck dissections for metastatic squamous cell carcinoma: recurrence and survival. *Am J Surg* 1978;136(4):512–5. PMID: 707733.
 20. Byers R.M., Weber R.S., Andrews T. et al. Frequency and therapeutic implications of “skip metastases” in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* 1997;19(1):14–9. PMID: 9030939.
 21. Rouviere H. Lymphatic system of the head and neck. In: Anatomy of the human lymphatic system. Ed. by M.J. Tobias. Ann Arbor: Edwards Brothers, 1938. Pp. 5–28.
 22. Brierley J. The evolving TNM cancer staging system: an essential component of cancer care. *CMAJ* 2006;174(2):155–6. DOI: 10.1503/cmaj.045113. PMID: 16415456.
 23. Van den Brekel M.W., Stel H.V., Castelijns J.A. et al. Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria. *Radiology* 1990;177(2):379–84. DOI: 10.1148/radiology.177.2.2217772. PMID: 2217772.
 24. Van den Brekel M.W., Stel H.V., van der Valk P. et al. Micrometastases from squamous cell carcinoma in neck dissection specimens. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992;249(6):349–53. PMID: 1384570.
 25. Van den Brekel M.W., van der Waal I., Meijer C.J. et al. The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. *Laryngoscope* 1996;106(8):987–91. PMID: 8699914.

Вклад авторов

Г. Марголин: написание текста статьи;
 А.М. Мудунов: проведение операций, научное редактирование статьи;
 И.М. Гельфанд: проведение операций, написание текста статьи;
 Ю.В. Алымов: проведение операций, написание текста статьи;
 А.А. Ахундов: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи;
 С.О. Подвизников: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи;
 М.Н. Нариманов: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи;
 Т.Н. Заботина: проведение лабораторных исследований;
 Е.Н. Захарова: проведение лабораторных исследований.

Authors' contributions

G. Margolin: article writing;
 A.M. Mudunov: performing surgery, scientific editing of article;
 I.M. Gelfand: performing surgery, article writing;
 Yu.V. Alymov: performing surgery, article writing;
 A.A. Akhundov: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing of article;
 S.O. Podvyaznikov: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing of article;
 M.N. Narimanov: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing of article;
 T.N. Zabolina: laboratory testing;
 E.N. Zakharova: laboratory testing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Г. Марголин/G. Margolin: <https://orcid.org/0000-0002-4693-2781>
 А.М. Мудунов/A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>
 И.М. Гельфанд/I.M. Gelfand: <https://orcid.org/0000-0002-4496-6128>
 Ю.В. Алымов/Yu.V. Alymov: <https://orcid.org/0000-0002-6851-9867>
 А.А. Ахундов/A.A. Akhundov: <https://orcid.org/0000-0002-9543-990X>
 С.О. Подвизников/S.O. Podvyaznikov: <https://orcid.org/0000-0003-1341-0765>
 М.Н. Нариманов/M.N. Narimanov: <https://orcid.org/0000-0003-1806-8401>
 Т.Н. Заботина/T.N. Zabolina: <https://orcid.org/0000-0001-7631-5699>
 Е.Н. Захарова/E.N. Zakharova: <https://orcid.org/0000-0003-2790-6673>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 17.11.2018. **Принята к публикации:** 25.12.2018.
Article received: 17.11.2018. **Accepted for publication:** 25.12.2018.