

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-37-47>

Опыт биопсии сторожевого лимфатического узла при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0

Ф.Е. Севрюков¹, В.В. Полькин¹, Ю.А. Панасейкин¹, М.А. Сигов¹, Р.Ф. Зибиров¹, И.А. Бехтерева², С.А. Иванов^{1,3}, А.Д. Каприн^{3–5}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10;

²ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; Россия, 195271 Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект, 72, литера А;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

⁵Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Феликс Евгеньевич Севрюков sevrukovf@mail.ru

Введение. Рак головы и шеи по распространенности занимает 7-е место среди всех злокачественных новообразований в мире; почти треть опухолей данной локализации приходится на плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта. Метастатическое поражение лимфатических узлов шеи является неблагоприятным прогностическим фактором злокачественных опухолей данной локализации, так как оно обуславливает снижение показателей общей выживаемости на 50 %. В связи с этим обнаружение метастазов в лимфатические узлы шеи является жизненно важным компонентом качественной онкологической помощи больным с данной патологией.

Цель исследования – оценить эффективность биопсии сторожевого лимфатического узла при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0.

Материалы и методы. В исследование включены 72 пациента в возрасте от 21 до 74 лет (средний возраст – 57,3 года) с верифицированным диагнозом «плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0». Во всех случаях по данным комплексного предоперационного обследования, включающего ультразвуковое исследование, компьютерную томографию с внутривенным контрастированием, тонкоигольную аспирационную биопсию, данные, свидетельствующие о метастатическом поражении лимфатических узлов шеи, не получены. Всем пациентам проведено радиоизотопное исследование для определения топографии сторожевых лимфатических узлов, после чего выполнена их биопсия. До получения информации о состоянии сторожевых лимфатических узлов радикальная шейная лимфаденэктомия не проводилась. Морфологи Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии выполнили плановое гистологическое исследование сторожевых лимфатических узлов с иммуногистохимическим исследованием.

Результаты. При оценке информативности биопсии сторожевого лимфатического узла истинно положительные результаты, означающие его поражение, получены в 3 из 72 случаев. За период наблюдения от 1 до 69 мес у 3 (4 %) из 69 (96 %) пациентов, у которых в сторожевом лимфатическом узле не было метастаза, выявлено прогрессирование опухолевого процесса в лимфатических узлах. Больным с метастатическим поражением лимфатических узлов выполнена радикальная шейная лимфаденэктомия. Специфичность методического подхода к биопсии сторожевых лимфатических узлов составила 95 %, прогностичность отрицательного результата – 0,04.

Заключение. Биопсия сторожевого лимфатического узла является эффективной методикой субклинического выявления локорегионарных метастазов при раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0. В нашем исследовании онкологические результаты биопсии сторожевых лимфатических узлов сопоставимы с результатами радикальной шейной лимфаденэктомии при уменьшении послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: биопсия сторожевого лимфатического узла, сторожевой лимфатический узел, плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта

Для цитирования: Севрюков Ф.Е., Полькин В.В., Панасейкин Ю.А. и др. Опыт биопсии сторожевого лимфатического узла при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0. Опухоли головы и шеи 2023;13(4): 37–47. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-37-47>

Sentinel lymph node biopsy experience in squamous cell carcinoma of the oral mucosa cT1–2N0M0

F.E. Sevryukov¹, V.V. Polkin¹, Yu.A. Panaseikin¹, M.A. Sigov¹, R.F. Zibirov¹, I.A. Bekhtereva², S.A. Ivanov^{1,3}, A.D. Kaprin^{3–5}

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249031, Russia;

²Saint Petersburg Medical and Social Institute; Lit. A, 72 Kondratievsky Prospekt, Saint Petersburg, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁴National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

⁵P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Felix Evgenievich Sevryukov sevrjukovf@mail.ru

Introduction. Head and neck cancer is the 7th most common malignancy worldwide; squamous cell carcinoma of the oral mucosa are almost a third of tumors of that localization. Metastatic lesions of the neck lymph nodes are an unfavorable prognostic factor for malignant tumors of that location since it is associated with a 50 % decrease in overall survival. In this regard, the detection of metastases to the neck lymph nodes is an important component of high-quality oncological care for patients with that pathology.

Aim. To evaluate the efficiency of sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of cavity of mouth mucosa cT1–2N0M0.

Materials and methods. 72 patients were included in trial at the age from 21 to 74 (mean 57.3) with confirmed squamous cell carcinoma of cavity of mouth mucosa cT1–2N0M0. No evidence of regional metastasis, by preoperative examination, including ultrasound, computed tomography with intravenous contrast was observed. All patients received radioisotope research to determine localization of sentinel lymph nodes, and then biopsy of that nodes was performed. Before obtaining information about the status of the sentinel lymph node, radical neck dissection was not performed. Pathology report with immunohistochemical investigation was performed by pathologist of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

Results. When assessing efficiency of sentinel lymph node method, true positives results (detection of metastasis in sentinel lymph node) were achieved in 3 (4.17 %) out of 72 cases. Follow up time was from 1 to 69 months. Among those cases, where metastasis in sentinel lymph nodes were not detected, relapse in regional lymph nodes was developed in 3 (4.35 %) out of 69 cases. Radical neck dissection was performed in cases with metastasis in sentinel lymph nodes. The specificity of method was 95 %, the predictive value of a negative result was 0.04.

Conclusion. Sentinel lymph neck node biopsy is an effective method of subclinical locoregional metastases detection in cancer of oral mucosa cT1–2N0M0. In our study of sentinel lymph neck node biopsy, oncological outcomes were comparable to radical neck dissection, with fewer postoperative complications.

Keywords: sentinel lymph node biopsy, sentinel lymph node, squamous cell carcinoma of the oral mucosa

For citation: Sevryukov F.E., Polkin V.V., Panaseikin Yu.A. et al. Sentinel lymph node biopsy experience in squamous cell carcinoma of the oral mucosa cT1–2N0M0. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023;13(4):37–47. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-37-47>

Введение

Рак головы и шеи по распространенности занимает 7-е место среди злокачественных новообразований (ЗНО) во всем мире; почти треть опухолей данной локализации приходится на плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта (СОПР) [1–2]. В 2020 г. по частоте встречаемости рак СОПР и губ занял 17-е место в мире (данные для обоих полов и всех возрастов). В 2020 г. выявлены 377 713 новых случаев данной патологии. В 2020 г. от этого заболевания умерли 177 757 пациентов [3]. В Российской Федерации в 2022 г. распространенность ЗНО губ составила 20,8 случая, СОПР — 31,7 случая на 100 тыс. населения. Выявляемость ЗНО губ I–II стадии оказалась равной 83,9 %; СОПР — 33,0 %. В 2022 г. отмечен 1601 новый случай ЗНО губ и 8515 случаев СОПР [4].

Метастатическое поражение лимфатических узлов (ЛУ) шеи является неблагоприятным прогностическим фактором рака СОПР, так как оно связано со снижением показателей общей выживаемости на 50 % [5, 6]. По этой причине обнаружение метастазов в ЛУ шеи является жизненно важным компонентом качественной онкологической помощи больным с данной патологией. Согласно международным и отечественным рекомендациям в отношении зон регионарного метастазирования при cT1–2N0 допускается выполнение профилактической лимфаденэктомии или биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ).

В последнее время увеличивается количество проспективных исследований, метаанализы которых показали хорошие показатели выживаемости пациентов, перенесших шейную лимфаденэктомию [7]. Однако

скрытые метастазы в ЛУ у данных больных были выявлены менее чем в 1/3 случаев, это демонстрирует то, что 70 % пациентов перенесли ненужные хирургические вмешательства [8]. Кроме того, у многих прооперированных больных могут развиваться осложнения в области шеи, плеча и верхней конечности на стороне операции (дисфункция плечевого сустава, адгезивный капсулит, миофасциальный болевой синдром) и даже наступить смерть [9, 10]. Таким образом, более щадящая и экономически эффективная стратегия выявления субклинических метастазов в ЛУ шеи предполагает определение СЛУ и проведение его биопсии.

Материалы и методы

В Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии с 2018 г. исследованы СЛУ у пациентов с плоскоклеточным раком СОПР и губ cT1–2N0M0. Во всех случаях при комплексном дооперационном обследовании, включающем ультразвуковое исследование, компьютерную томографию (КТ) с внутривенным контрастированием, тонкоигольную аспирационную биопсию, данных, свидетельствующих о наличии метастазов в регионарных ЛУ, не получено (сN0). Стадия заболевания определялась в соответствии с международной классификацией Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го пересмотра.

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Всего в исследование включены 72 пациента, из них 45 (62,5 %) мужчин и 27 (37,5 %) женщин в возрасте от 21 до 74 лет (средний возраст 57 лет). В 36 (50 %) случаях опухолевый процесс локализовался в языке, в 10 (14 %) — на дне полости рта, в 2 (3 %) — в альвеолярном отростке нижней челюсти, в 1 (1 %) — в щеке, в 23 (32 %) — в губе.

Высокодифференцированная опухоль выявлена в 50 (70 %) случаях, умеренно дифференцированная — в 21 (29 %), низкодифференцированная — в 1 (1 %).

Распределение пациентов в зависимости от локализации и распространенности первичной опухоли представлено в табл. 2.

Заболевание I стадии (cT1N0M0) выявлено в 44 случаях: рак языка — в 20 (45,45 %), дна полости рта — в 9 (20,45 %), альвеолярного отростка нижней челюсти — в 2 (4,55 %), щеки — в 1 (2,27 %), нижней губы — в 12 (27,27 %). Заболевание II стадии (cT2N0M0) диагностировано у 28 больных: рак языка — у 16 (57,14 %), дна полости рта — у 1 (3,57 %), нижней губы — у 11 (39,28 %).

Биопсию СЛУ осуществляли в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации специалистов в области ядерной медицины (European Association of Nuclear Medicine, EANM) по двухдневному протоколу [11].

Для визуализации СЛУ использовали радиофармпрепарат (РФП), представляющий собой радиокол-

Таблица 1. Характеристика пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0, которым проведена биопсия сигнальных лимфатических узлов шеи

Table 1. Characteristics of patients with cT1–2N0M0 oral squamous cell carcinoma who underwent neck lymph node biopsy

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Пол: Gender: мужской male женский female	45 (62,5) 27 (37,5)
Локализация: Location: язык tongue слизистая оболочка дна полости рта oral floor mucosa альвеолярный отросток нижней челюсти mandibular alveolar process слизистая оболочка щеки buccal mucosa слизистая оболочка губ lip mucosa	36 (50) 10 (14) 2 (3) 1 (1) 23 (32)
Стадия по классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го пересмотра: Stage according the Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8 th edn.: cT1N0 (глубина инвазии <5 мм) cT1N0 (invasion depth <5 mm) cT2N0 (глубина инвазии >5 <10 мм) cT2N0 (invasion depth >5 <10 mm)	43 (60) 29 (40)
Степень дифференцировки опухоли: Tumor differentiation degree: высокодифференцированная well differentiated умеренно дифференцированная moderately differentiated низкодифференцированная poorly differentiated	50 (70) 21 (29) 1 (1)

лоид, меченный изотопом технецием-99 m (^{99m}Tc), с диаметром частиц от 80 до 1500 нм. Введение готового РФП осуществлялось за 18–24 ч до хирургического вмешательства в объеме 0,5–0,8 мл с суммарной активностью 80–150 МБк. Выполняли подслизистое введение РФП в 4 точки вокруг опухоли СОПР (на 3, 6, 9 и 12 ч условного циферблата) на расстоянии 1–2 мм от видимых краев (рис. 1).

Через 40–60 мин после введения РФП исследовали лимфатический отток с помощью однофотонной эмиссионной КТ, совмещенной с рентгеновской КТ (ОФЭКТ-КТ), с использованием гибридной системы Discovery NM/CT 670 (General Electric, США). Для

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от локализации и распространенности первичной опухоли слизистой полости рта, абс. (%)
Table 2. Patient distribution depending on primary oral tumor location and prevalence, abs. (%)

Локализация Location	cT1N0M0 (n = 44; 61,1 %)	cT2N0M02 (n = 8; 38,9 %)	Всего (n = 72) Total (n = 72)
Язык (подвижная часть) Tongue (moving part)	20 (45,45)	16 (57,14)	36 (50,04)
Дно полости рта Oral cavity floor	9 (20,45)	1 (3,57)	10 (13,9)
Альвеолярный отросток нижней челюсти Alveolar process of mandible	2 (4,55)	0	2 (2,78)
Щека Check	1 (2,27)	0	1 (1,39)
Нижняя губа Lower lip	12 (27,27)	11 (39,28)	23 (31,97)

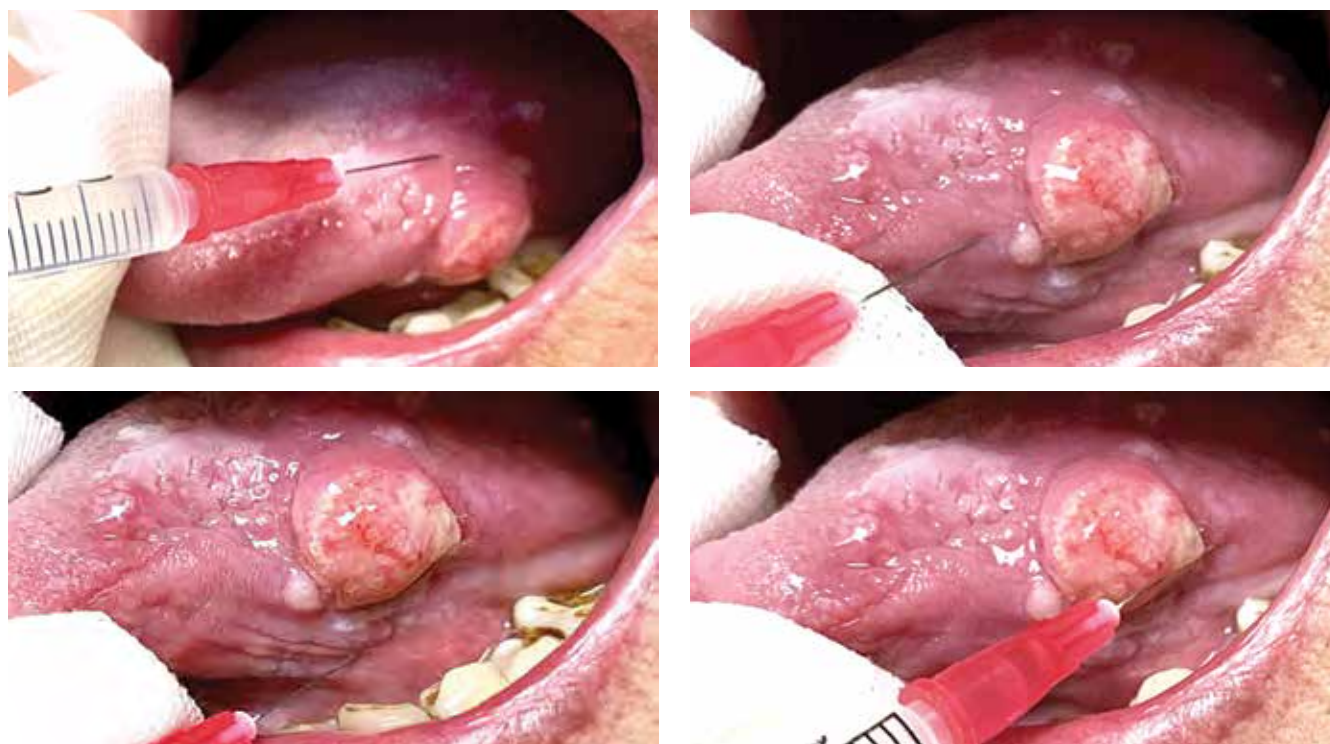


Рис. 1. Перитуморальное подслизистое введение радиофармпрепарата в 4 точки: на 3, 6, 9 и 12 ч условного циферблата

Fig. 1. Peritumoral submucosal administration of the radiopharmaceutical into 4 points: into 3, 6, 9 and 12 hours of the conditional clock positions

проведения ОФЭКТ применяли низкоэнергетический коллиматор высокого разрешения (LEHR). Параметры сканирования: матрица 128×128 пикселей, шаг сканирования — 6° , время экспозиции кадра — 20 с. Для анатомической визуализации, а также коррекции поглощения и рассеивания использовали КТ с толщиной среза 2,5 мм и реконструкцией 1,5 мм при следующих параметрах сканирования: напряжение трубки — 120 кВ, сила тока — 80–100 мА. При сканировании пациент находился в позе лежа на спине с разогнутым шейным отделом позвоноч-

ника. Область интереса располагалась от уровня носоглотки до яремной вырезки грудины. Полученные с помощью ОФЭКТ-КТ данные позволили выявить характер лимфатического оттока от первичной опухоли (односторонний или двусторонний, в ряде случаев — контралатеральный) и топографию СЛУ (рис. 2).

На следующий день, спустя 18–24 ч после перитуморального введения РФП, выполняли БСЛУ. На первом этапе осуществляли интраоперационный поиск и удаление СЛУ. Разрез кожи производили в соответствии

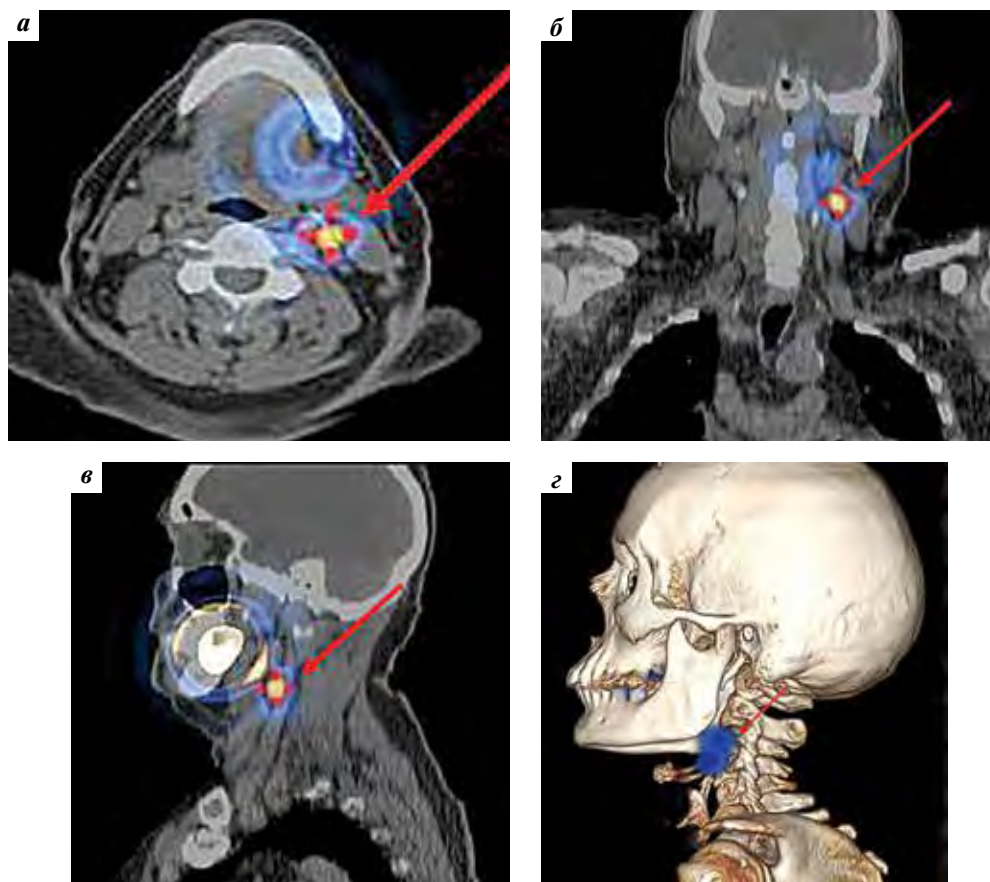


Рис. 2. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией, сторожевого лимфатического узла (СЛУ) шеи (односторонний вариант лимфотока): а – накопление радиофармпрепарата (РФП) в СЛУ II уровня (помечен стрелкой), аксиальная проекция; б – накопление РФП в СЛУ II уровня (помечен стрелкой), фронтальная проекция; в – накопление РФП в СЛУ II уровня (помечен стрелкой), сагиттальная проекция; г – накопление РФП в СЛУ II уровня (помечен стрелкой), 3D-реконструкция

Fig. 2. Single-photon emission computed tomography combined with X-ray computed tomography of the sentinel lymph node (SLN) of the neck (unilateral version of the lymph flow): а – accumulation of radiopharmaceutical (RP) in level II SLN (marked with an arrow), axial projection; б – RP accumulation in the level II SLN (marked with an arrow), front projection; в – RP accumulation in level II SLN (marked with an arrow), sagittal projection; г – RP accumulation in level II SLN (marked with arrow), 3D reconstruction

с топографией СЛУ (рис. 3). После формирования хирургического доступа при помощи гамма-зонда «Радикал» или RadPointer-Gamma (рис. 4) осуществляли поиск СЛУ.

В тех случаях, когда числовые показания зонда и звуковой сигнал свидетельствовали об активном накоплении РФП в ЛУ, они расценивались как сторожевые. Удаленные СЛУ повторно исследовались с помощью гамма-зонда для подтверждения активного накопления РФП *ex-vivo* (рис. 5). Рана на шее ушивалась наглухо.

Топография ЛУ, накапливающих РФП, представлена в табл. 3.

Патоморфологическое исследование биопсийного материала СЛУ проводилось в соответствии с протоколом SENT [12]. Сторожевые ЛУ фиксировали в 10 % нейтральном забуференном растворе формалина в течение 24 ч, после чего подвергали гистологической проводке согласно общепринятым методикам. Лимфатические узлы размером <2 мм исследовали полностью,



Рис. 3. Интраоперационный поиск сторожевого лимфатического узла с помощью гамма-зонда и его биопсия

Fig. 3. Intraoperative gamma-probe sentinel lymph node retrieval and biopsy

размером от 2 до 5 мм разрезали пополам, после чего изучали отдельно каждую половину. Лимфатические узлы диаметром >5 мм разрезали на слои толщиной



Рис. 4. Ручные гамма-зонды: а — гамма-детектирующее устройство для поиска сторожевых лимфатических узлов «Радикал»; б — портативный беспроводной детектор RadPointer-Gamma для предоперационного обнаружения и интраоперационной локализации сигнальных лимфатических узлов, маркированных радиоактивной меткой

Fig. 4. Manual gamma probes: a — “Radical” gamma detection device for the search for sentinel lymph nodes; б — RadPointer-Gamma portable wireless detector for preoperative detection and intraoperative localization of sentinel lymph nodes marked with a radioactive label



Рис. 5. Накопление радиофармпрепарата в удаленном лимфатическом узле ex vivo

Fig. 5. Accumulation of radiopharmaceutical in the remote lymph node ex vivo

3 мм. С помощью световой микроскопии проводили поиск опухолевых клеток. В случае отрицательного результата делали 6 серийных срезов каждые 150 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, после чего делали окончательное заключение. В случае отсутствия опухолевых клеток в структуре ЛУ проводили иммуногистохимическое исследование 2 срезов с использованием антител к панцитокератину AE1/AE3. При положительной реакции с антителами данный срез сравнивали со срезом, окрашенным гематоксилином

Таблица 3. Топография лимфатических узлов, накапливающих радиофармпрепарат (n = 72)

Table 3. Radiopharmaceutical-storing lymph node topography (n = 72)

Уровень регионарного лимфотока Regional lymph flow level	Число пациентов Number of patients	
	Абс. Abs.	%
IA	6	8
IB	16	22
IIA	36	50
IIB	2	3
III	12	17
IV	0	0
VA	0	0
VB	0	0

и эозином, и делали окончательное заключение о статусе ЛУ (рис. 6).

Период наблюдения пациентов составил от 1 до 69 мес. Контрольные обследования проводились в соответствии с клиническими рекомендациями. Во время каждого контрольного визита выполняли клинический осмотр, ультразвуковое исследование органов полости рта, ЛУ и мягких тканей шеи.

При изучении диагностических возможностей БСЛУ в определении статуса регионарных ЛУ рассматривались только те из них, которые накапливали РФП.

Результаты

Биопсия СЛУ выполнена 72 пациентам, всего исследованы 126 СЛУ. Всем больным проведено лечение первичной опухоли СОПР — фотодинамическая терапия или внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия) источниками калифорния-252 (^{252}Cf). При оценке информативности БСЛУ истинно положительные результаты, означающие поражение СЛУ, получены в 3 (4,17 %) из 72 случаев. В 1-м случае выявлен рак левой боковой поверхности языка, cT2N0M0, II стадии; глубина инвазии составила 8 мм. При плановом гистологическом исследовании обнаружен микрометастаз плоскоклеточного рака в ЛУ IIA уровня шеи слева. Во 2-м случае диагностирован рак правой боковой поверхности языка cT1N0M0, I стадии; глубина инвазии составила 3,3 мм. В ходе планового гистологического исследования выявлен микрометастаз плоскоклеточного рака в ЛУ IIB уровня шеи справа. В 3-м случае установлен рак слизистой левой щеки cT1N0M0, I стадии; глубина инвазии составила 4,7 мм. При плановом гистологическом исследовании выявлен микрометастаз



Рис. 6. Микропрепарат лимфатического узла шеи с метастазом плоскоклеточного рака: а — окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$; б — положительная экспрессия p63 в опухолевых клетках; в — положительная экспрессия SK5/6 в опухолевых клетках

Fig. 6. Micropreparation of the neck lymph node with metastasis of squamous cell carcinoma: a — hematoxylin and eosin staining. $\times 40$; б — positive expression of p63 in tumor cells; в — positive expression of SK5/6 in tumor cells

плоскоклеточного рака в ЛУ IV уровня шеи слева. Этим пациентам выполнена радикальная шейная лимфаденэктомия.

Период наблюдения за больными составил от 1 до 69 мес. При динамическом наблюдении у 3 (4,35 %) из 69 пациентов, у которых в СЛУ не было метастаза, выявлено прогрессирование опухолевого процесса в ЛУ: у 2 пациентов с раком нижней губы и у 1 — с раком слизистой дна полости рта. Этим больным выполнена радикальная шейная лимфаденэктомия. Специфичность БСЛУ составила 95 %, прогностичность отрицательного результата — 0,04.

Таким образом, отрицательные СЛУ при раке слизистой оболочки полости рта стадии cT1–2 рака выявлены в 95,83 % случаев. Пациентам данной группы можно выполнять БСЛУ с фотодинамической терапией, брахитерапией источниками ^{252}Cf или хирургическим удалением первичного очага.

Обсуждение

Классификация шейных ЛУ впервые представлена в работе А. Рувьера «Анатомия лимфатических узлов человека», опубликованной в 1932 г. [13]. Автор описал шейные ЛУ как воротничок, окружающий верхние отделы пищеварительного тракта и состоящий из субментальных, лицевых, подчелюстных, околоушных, сосцевидных, затылочных и ретрофарингеальных узлов и 2 цепочек, которые проходят по длинной оси шеи (передняя шейная и заднебоковая шейные группы ЛУ) [13, 14].

Однако данная классификация была основана на анатомических ориентирах, обнаруженных при вскрытии, поэтому она не подходила для нужд врачей. Это привело к появлению новой терминологии для обозначения ЛУ, которые можно пальпировать. Наиболее часто используется классификация ЛУ, разработанная специалистами Мемориального онкологического центра Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) в 1930-х годах, в соответствии с которой ЛУ были разделены на группы и пронумерованы в зависи-

мости от уровня лимфооттока. С тех пор она подвергалась различным модификациям. В 1991 г. Американская академия отоларингологии (American Academy of Otolaryngology — Head and Neck Surgery, AAO-HNS) опубликовала стандартизированную версию этой классификации, чтобы обеспечить единый подход к шейной лимфодиссекции, которая была обновлена в 2002 г. (например, были добавлены подуровни ЛУ IIA и IIB) [15].

Термин «сторожевой лимфатический узел» ввели Е.А. Gould и соавт. в 1960 г. Они использовали его при описании паротидэктомии [16]. Однако только в 1977 г. исследование R.M. Cabanas и соавт., в котором участвовали 90 пациентов с раком полового члена, показало, что ЛУ может быть сторожевым, поскольку в него поступает наибольшее количество лимфы, несущей опухолевые клетки, и потому он в первую очередь находится под риском метастатического поражения [17].

Технология лимфатического картирования стала стандартом для стадирования опухоли в ЛУ при различных злокачественных новообразованиях, включая меланому кожи и рак молочной железы [18, 19].

Методика определения СЛУ основывается на теории лимфодренажа, согласно которой лимфа от места первичной опухоли оттекает не беспорядочно, а сначала попадает в ЛУ уровня I — СЛУ, а затем в ЛУ следующих уровней [20].

Таким образом, БСЛУ потенциально может помочь отобрать пациентов, которым необходима шейная лимфаденэктомия, и уберечь остальных больных от ненужного хирургического вмешательства. За 2 десятилетия применения этого метода накопились доказательства его эффективности при раке СОПР ранней стадии. Тщательная проверка данных продемонстрировала высокую интраоперационную выявляемость СЛУ при раке СОПР (более 98 %) [21–23].

Более того, БСЛУ показала высокие чувствительность (от 71,4 до 95 %) и специфичность по результатам двух последних проспективных исследований и нескольких диагностических метаанализов [22–27]. В связи с этим данный метод был включен в рекомендации

по лечению рака СОПР стадии cT1–2 Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN). [28]. Техника БСЛУ включает предоперационное подслизистое введение РФП — нанокolloида, обычно меченного ^{99m}Tc по периферии опухоли с последующей планарной лимфосцинтиграфией с целью определения СЛУ. Применение интраоперационных добавок, таких как метиленовый синий, или флуоресценции в сочетании с гамма-зондом помогают в отслеживании этих ЛУ. При использовании БСЛУ следует удалять все ЛУ, накапливающие РФП [29]. Несмотря на то, что данный метод является надежным инструментом для диагностики состояния шейных ЛУ, во всем мире он используется редко, даже в развитых странах [30].

Результаты БСЛУ при плоскоклеточном раке СОПР являются спорными, поскольку зависят от опыта хирурга, выполняющего исследование. Частота ложно-отрицательных результатов варьирует от 2,56 % до 36 % [22–26].

Кроме того, данных об отдаленных онкологических результатах недостаточно, особенно это касается сравнения с радикальной шейной лимфодиссекцией. Следует отметить, что некоторые ретроспективные исследования и систематические обзоры, свидетельствующие о пользе БСЛУ, были опубликованы недавно. В последние 5 лет появилось много метаанализов, авторы которых изучили данные исследований, сравнивающих результаты БСЛУ с результатами радикальной шейной лимфаденэктомии при раке СОПР стадии cT1–2N0M0 [31].

M. Abdul-Razak и соавт. пришли к выводу, что шейная лимфаденэктомия с навигацией по СЛУ может заменить плановую лимфаденэктомию без снижения показателей выживаемости и уменьшить риск развития послеоперационных осложнений в области шеи у пациентов с плоскоклеточным раком СОПР ранней стадии [32].

M.I. Saleem и соавт. выявили, что БСЛУ является точным методом оценки статуса ЛУ у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта стадии cT1–2N0. [33].

M. Suárez Ajuria и соавт. пришли к выводу, что статистически значимых различий в показателях общей выживаемости и выживаемости без/до прогрессирования между БСЛУ и радикальной шейной лимфаденэктомией при плоскоклеточном раке СОПР стадии cT1–2N0 нет. Это позволяет предположить, что БСЛУ может быть альтернативой радикальной шейной лимфаденэктомии при данном заболевании ранних стадий и отсутствии метастатического поражения регионарных ЛУ [27].

В Российской Федерации опубликованы результаты одноцентрового исследования М.А. Котова и соавт., согласно которым групповая чувствительность к БСЛУ

при раке языка составила 82 %, специфичность — 100 %. Эти диагностические показатели варьируют; они были значительно лучше, когда использовался ^{99m}Tc во всех вариантах [34].

Исследование А.М. Мудунова и соавт. показало, что чувствительность БСЛУ составила 33,3–66,6 %, специфичность — 100 %. К стандартной методике определения СЛУ и выявления метастазов была добавлена проточная цитометрия. Авторы высказали мнение, что вследствие высоких чувствительности и скорости получения результатов она может стать методом выбора при решении вопроса о проведении шейной лимфаденэктомии у пациентов при cN0. Исследование продолжается [35].

S.S. Jang и соавт. проанализировали результаты исследований, посвященных использованию БСЛУ при плоскоклеточном раке СОПР, и выделили факторы эффективности БСЛУ [45].

- Глубина инвазии. Этот параметр является предиктором скрытых метастазов в ЛУ. В настоящее время глубина инвазии 2–4 мм обычно используется в качестве порогового значения для проведения радикальной шейной лимфаденэктомии. Биопсию СЛУ можно выполнять при глубине инвазии до 10 мм.
- Идентификация СЛУ и их распределение. В зависимости от первичной локализации рака СОПР схема лимфатического дренажа различается, поскольку СЛУ не всегда должен быть ближайшим к первичной опухоли. Более низкая чувствительность БСЛУ продемонстрирована при опухолях дна полости рта, вероятно, из-за феномена «просвечивания». На дне полости рта ЛУ уровня I часто находятся в непосредственной близости к первичной опухоли (например, ЛУ уровня IA и IB), где РФП может оставаться после инъекции в относительно высокой концентрации, а сигнал — «просвечивать», скрывая СЛУ в соседнем узловом бассейне. Еще одним потенциальным механизмом отрицательных СЛУ является наличие пропущенных метастазов. В таких случаях метастазы в ЛУ могут выходить за пределы вероятного первого узлового бассейна и обнаруживаться на уровнях III и IV нижней части шеи. В этом случае необходимо тщательное ступенчатое разделение СЛУ, что позволит выявить микрометастазы в ЛУ шеи более высокого уровня и снизить частоту пропуска метастазов.
- Использование методов гистопатологии. Тщательная патолого-анатомическая оценка СЛУ имеет решающее значение. Традиционно использовались серийные срезы для получения высококачественных слайдов. Рекомендуется делать ступенчатые срезы на расстоянии 150 мкм с применением иммуногистохимического исследования и дополнительного окрашивания препаратов ЛУ.

- Вариативность действий хирурга и клинический результат. Результаты хирургического вмешательства, направленного на идентификацию СЛУ, могут варьировать в зависимости от опыта хирурга. Кривая обучения БСЛУ продемонстрировала лучшую прогностическую ценность отрицательного результата у более опытных хирургов
- Послеоперационные осложнения. Потенциальные осложнения, связанные с шейной лимфодиссекцией, особенно нарушение функции плеча, хорошо известны. Дисфункция плеча впервые описана А.М. Nahum и соавт. в 1961 г. как «синдром плеча», при котором у пациентов наблюдались паралич трапециевидной мышцы, боль в плече и ограничение его отведения, вызванное повреждением добавочного нерва [36]. Имеется также риск травмирования других структур, таких как внутренняя яремная вена, подъязычный, блуждающий нервы и грудной лимфатический проток. Послеоперационные осложнения могут усугубиться, если назначена адъювантная лучевая терапия, которая способна вызвать дальнейшее рубцевание, лимфедему и нарушение чувствительности тканей. Благодаря меньшему разрезу, необходимому для БСЛУ, и минимальному удалению ЛУ можно ожидать снижения риска развития данных нежелательных явлений у пациентов, у которых не обнаружено метастатическое поражение ЛУ.
- Использование методов предоперационной визуализации. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, все чаще используется в предоперационном периоде для визуализации СЛУ при исследовании области головы и шеи.
- Применение интраоперационных индикаторов. Нанокolloид сывороточного альбумина ^{99m}Tc (HAS) является наиболее часто используемым радиоактивным индикатором. Диаметр нанокolloида составляет 4–100 нм, а размер фильтрованного

кolloида серы может варьировать от 50 до 200 нм и увеличиться во время хранения. Гамма-зонд определяет общее расположение СЛУ, но в объеме тканей, которые исследует зонд, может быть больше одного ЛУ, что ограничивает идентификацию конкретного ЛУ. Зонд также не передает глубину сигнала. Новой интраоперационной технологией, которая становится все более популярной для борьбы с феноменом «просвечивания», является ОФЭКТ «свободной руки» (freehand single photon emission computed tomography, FhSPECT). Кроме того, существуют несколько методов флуоресцентной визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне (near-Infrared, NIR) в сочетании с индоцианином зеленым и другими красителями NIR, такими как IRDye800CW. Еще одним красителем NIR, который тестируется на ранней стадии клинических испытаний в области хирургии головы и шеи, являются меченные IRDye800CW моноклональные антитела, такие как Cetuximab-IRDye 800CW и Panitumumab-IRDye 800CW [37].

Заключение

Стандарты лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта стадии cT1–2N0M0 менялись на протяжении десятилетий. Новые исследования демонстрируют роль БСЛУ в снижении послеоперационных осложнений при достижении таких же онкологических результатов, как и при выполнении радикальной шейной лимфаденэктомии. При использовании БСЛУ в лечении рака СОПР следует учитывать несколько важных факторов, включая опыт хирурга, стандарты патологической оценки СЛУ, наличие оптимальных методов визуализации, усовершенствование РФП, уменьшение эффекта «просвечивания» для выявления истинных СЛУ, идентификацию ЛУ, что в конечном счете поможет улучшить результаты лечения пациентов с плоскоклеточным раком СОПР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Ettinger K.S., Ganry L., Fernandes R.P. Oral cavity cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2019;31(1):13–29.
3. International Agency for Research on Cancer Global Cancer Observatory Lip, oral cavity Source: Globocan 2020.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 239 с.
5. The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2023. 239 p. (In Russ.).
6. Amit M., Yen T.C., Liao C.T. et al. Clinical nodal stage is a significant predictor of outcome in patients with oral cavity squamous cell carcinoma and pathologically negative neck

- metastases: results of the international consortium for outcome research. *Ann Surg Oncol* 2013;20(11):3575–81. DOI: 10.1245/s10434-013-3044-0
6. Peters T.T., Senft A., Hoekstra O.S. et al. Pretreatment screening on distant metastases and head and neck cancer patients: validation of risk factors and influence on survival. *Oral Oncol* 2015;51(3):267–71. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.12.006
7. 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
8. Ding Z., Xiao T., Huang J. et al. Elective neck dissection versus observation in squamous cell carcinoma of oral cavity with clinically N0 neck: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Oral Maxillofac Surg* 2019;77(1):184–94. DOI: 10.1016/j.joms.2018.08.007
9. Bradley P.J., Ferlito A., Silver C.E. et al. Neck treatment and shoulder morbidity: still a challenge. *Head Neck* 2011;33(7):1060–7. DOI: 10.1002/hed.21495
10. Dilber M., Kasapoglu F., Erisen L. et al. The relationship between shoulder pain and damage to the cervical plexus following neck dissection. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264(11):1333–8. DOI: 10.1007/s00405-007-0357-2
11. Giammarile F., Schilling C., Gnanasegaran G. et al. The EANM practical guidelines for sentinel lymph node localisation in oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46(3):623–37. DOI: 10.1007/s00259-018-4235-5
12. de Vrij Mestdagh P.D., Schreuder W.H., Vogel W.V. et al. Mapping of sentinel lymph node drainage using SPECT/CT to tailor elective nodal irradiation in head and neck cancer patients (SUSPECT-2): a single-center prospective trial. *BMC Cancer* 2019;19(1):1110. DOI: 10.1186/s12885-019-6331-8
13. Rouvière H. Anatomie des lymphatiques de l'homme. *J Am Med Associat (Rev)* 1932;99(20):1716. DOI: 10.1001/jama.1932.02740720070042
14. Chong V. Cervical lymphadenopathy: what radiologists need to know. *Cancer Imaging* 2004;4(2):116–20. DOI: 10.1102/1470-7330.2004.0020
15. Robbins K.T., Clayman G., Levine P.A. et al. Neck Dissection Classification Update. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(7):751. DOI: 10.1001/archotol.128.7.751
16. Gould E.A., Winship T., Philbin P.H., Kerr H.H. Observations on a "sentinel node": in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77–8. DOI: 10.1002/1097-0142(196001/02)13:1<77::aid-cnrcr2820130114>3.0.co;2-d
17. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39(2):456–66. DOI: 10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::aid-cnrcr2820390214>3.0.co;2-i
18. Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R. et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(6):472–92. DOI: 10.3322/caac.21409
19. Lyman G.H., Somerfield M.R., Bosserman L.D. et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017;35(5):561–4. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.0947
20. Manca G., Rubello D., Romanini A. et al. Sentinel lymph node mapping in melanoma: the issue of false-negative findings. *Clin Nucl Med* 2014;39(7):e346–54. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000366
21. Govers T.M., Hannink G., Merks M.A. et al. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol* 2013;49(8):726–32. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.04.006
22. Schilling C., Stoeckli S.J., Haerle S.K. et al. Sentinel European node trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(18):2777–84. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.08.023
23. Yang Y., Zhou J., Wu H. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy for cT1/T2N0 tongue squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274(11):3843–52. DOI: 10.1007/s00405-017-4740-3
24. Chaturvedi P., Datta S., Arya S. et al. Prospective study of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology and sentinel node biopsy in the staging of clinically negative T1 and T2 oral cancer. *Head Neck* 2015;37(10):1504–8. DOI: 10.1002/hed.23787
25. Liu M., Wang S.J., Yang X., Peng H. Diagnostic efficacy of sentinel lymph node biopsy in early oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis of 66 studies. *PLoS One* 2017;12(1):e0170322. DOI: 10.1371/journal.pone.0170322
26. Kim D.H., Kim Y., Kim S.W., Hwang S.H. Usefulness of sentinel lymph node biopsy for Oral cancer: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2020;131(2):E459–65. DOI: 10.1002/lary.28728
27. Suárez Ajuria M., Gallas Torreira M., García García A. et al. Efficacy of different sentinel lymph node biopsy protocols in oral squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2022;44(7):1702–14. DOI: 10.1002/hed.27042
28. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology; Updated February 2023.
29. Vassiliou L.V., Acero J., Gulati A. et al. Management of the clinically N0 neck in early-stage oral squamous cell carcinoma (OSCC). An EACMF position paper. *J Craniomaxillofac Surg* 2020;48(8):711–8. DOI: 10.1016/j.jcms.2020.06.004
30. Cramer J.D., Sridharan S., Ferris R.L. et al. Sentinel lymph node biopsy versus elective neck dissection for stage I to II oral cavity cancer. *Laryngoscope* 2019;129(1):162–9. DOI: 10.1002/lary.27323
31. Hasegawa Y., Tsukahara K., Yoshimoto S. et al. Neck dissections based on sentinel lymph node navigation versus elective neck dissections in early oral cancers: a randomized, multicenter, and noninferiority trial. *J Clin Oncol* 2021;39(18):202–36. DOI: 10.1200/JCO.20.03637
32. Abdul-Razak M., Mwagiru D., Veness M. et al. Does sentinel lymph node biopsy accurately stage the clinically negative neck in early oral cavity squamous cell carcinoma? *J Oral Maxillofac Surg* 2022;80(6):1134–42. DOI: 10.1016/j.joms.2022.02.006
33. Saleem M.I., Peng T., Zhu D. et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Elective Node Dissection in Stage cT1–2N0 Oral Cavity Cancer. *Laryngoscope* 2022;132(5):989–98. DOI: 10.1002/lary.29895
34. Котов М.А., Раджабова З.А., Новиков С.Н. и др. Биопсия сигнального лимфатического узла шеи при плоскоклеточном раке языка cT1–2N0: проспективное одноцентровое исследование. *Опухоли головы и шеи* 2020;10(1):84–92. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-84-92
35. Котов М.А., Раджабова З.А., Новиков С.Н. et al. Sentinel lymph node biopsy for oral tongue squamous cell carcinoma cT1–2N0: prospective single-center study. *Опухоли головы и шеи = Head and Neck Tumors* 2020;10(1):84–92. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-84-92
36. Мудунов А.М., Гельфанд И.М., Кропотов М.А. и др. Улучшение диагностики «скрытого» метастазирования при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0. *Опухоли головы и шеи* 2022;12(1):12–25. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-12-25
37. Mudunov A.M., Gelfand I.M., Kropotov M.A. et al. Improved diagnostics of "concealed" metastases in patients with cT1–2N0M0 oral squamous cell carcinoma. *Опухоли головы и шеи = Head and Neck Tumors* 2022;12(1):12–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-12-25
38. Nahum A.M., Mullally W., Marmor L. A syndrome resulting from radical neck dissection. *Arch Otolaryngol* 1961;74(4):424–8. DOI: 10.1001/archotol.1961.00740030433011
39. Jang S.S., Davis M.E., Vera D.R. et al. Role of sentinel lymph node biopsy for oral squamous cell carcinoma: current evidence and future challenges. *Head Neck* 2023;45(1):251–65. DOI: 10.1002/hed.27207

Вклад авторов

Ф.Е. Севрюков: проведение операций, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

В.В. Полькин: проведение операций, получение данных для анализа;

Ю.А. Панасейкин: проведение операций, написание текста статьи;

М.А. Сигов: проведение лимфосцинтиграфии;

Р.Ф. Зибиров, И.А. Бехтерева: проведение морфологического исследования;

С.А. Иванов, А.Д. Каприн: научное редактирование.

Authors' contributions

F.E. Sevryukov: conducting operations, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, article writing;

V.V. Polkin: conducting operations, obtaining data for analysis;

Yu.A. Panaseikin: conducting operations, article writing;

M.A. Sigov: performing lymphoscintigraphy;

R.F. Zibirov, I.A. Bekhtereva: conducting morphological research;

S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ф.Е. Севрюков / F.E. Sevryukov: <https://orcid.org/0000-0002-9756-6275>

В.В. Полькин / V.V. Polkin: <https://orcid.org/0000-0003-0857-321X>

Ю.А. Панасейкин / Yu.A. Panaseikin: <https://orcid.org/0000-0003-4537-0534>

М.А. Сигов / M.A. Sigov: <https://orcid.org/0000-0003-0985-1234>

Р.Ф. Зибиров / R.F. Zibirov: <https://orcid.org/0000-0001-5252-0436>

И.А. Бехтерева / I.A. Bekhtereva: <https://orcid.org/0000-0002-5206-3367>

С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committees of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

The patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 09.01.2024. **Принята к публикации:** 22.01.2024.

Article submitted: 09.01.2024. **Accepted for publication:** 22.01.2024.