

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-116-123>

# Значимость в клинической практике биопсии сигнального лимфатического узла при плоскоклеточном раке кожи головы и шеи

И. М. Гельфанд<sup>1</sup>, М. А. Кропотов<sup>1</sup>, М. Т. Исаева<sup>2</sup>, С. О. Подвизников<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 123995 Москва, ул. Баррикадная 2/1

**Контакты:** Игорь Михайлович Гельфанд [igorgelf@yandex.ru](mailto:igorgelf@yandex.ru)

Рак кожи является второй по распространенности опухолью среди немеланомных злокачественных новообразований кожи и составляет 20 % случаев. В Российской Федерации в 2022 г. данная патология выявлена у 79 124 человек. Пик заболеваемости приходится на возраст 60–70 лет. С учетом роста продолжительности жизни заболеваемость раком кожи будет увеличиваться. Несмотря на то, что регионарные метастазы возникают в 0,3–16 % случаев, риск метастазирования может возрасти до 48 % в зависимости от факторов высокого риска. Поскольку наличие регионарных метастазов является основным прогностическим фактором, необходимо уделять особое внимание профилактическому воздействию на зоны регионарного метастазирования.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак кожи головы и шеи, сигнальные лимфатические узлы, биопсия сигнального лимфатического узла, регионарные метастазы

**Для цитирования:** Гельфанд И. М., Кропотов М. А., Исаева М. Т., Подвизников С. О. Значимость в клинической практике биопсии сигнального лимфатического узла при плоскоклеточном раке кожи головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2023;13(4):116–23. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-116-123>

---

## The importance in clinical practice of the signal lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck

I. M. Gelfand<sup>1</sup>, M. A. Kropotov<sup>1</sup>, M. T. Isaeva<sup>2</sup>, S. O. Podvyznikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N. N. Blokhin National Medical Russian Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barricadnaya St., Moscow 123995, Russia

**Contacts:** Igor Mikhailovich Gelfand [igorgelf@yandex.ru](mailto:igorgelf@yandex.ru)

Skin cancer is the second most common tumor among non-melanoma malignant skin neoplasms, accounting for 20 % of cases. In the Russian Federation in 2022, this pathology was identified in 79,124 people. The peak incidence occurs in the age range of 60–70 years. Considering the increasing life expectancy, the incidence of skin cancer is expected to rise. Despite the fact that regional metastases occur in 0.3–16 % of cases, the risk of metastasis can increase up to 48 % depending on high-risk factors. Since the presence of regional metastases is a key prognostic factor, special attention should be given to preventive interventions in the areas of regional metastasis.

**Keywords:** squamous cell carcinoma of the scalp and neck, signal lymph nodes, biopsy of signal lymph node, regional metastases

**For citation:** Gelfand I. M., Kropotov M. A., Isaeva M. T., Podvyznikov S. O. The importance in clinical practice of the signal lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023;13(4):116–23. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-116-123>

## Введение

Немеланомный рак кожи (НМРК) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире. Заболеваемость данной патологией имеет тенденцию к росту с учетом увеличения продолжительности жизни [1, 2]; ее пик приходится на возраст 60–70 лет.

В Российской Федерации в 2022 г. данная патология выявлена у 79 124 человек [3]; «грубый» показатель заболеваемости составил 59,8 случая на 100 тыс. населения – это 10,8 % всех злокачественных новообразований (ЗНО). За период с 2012 по 2022 г. диагностика рака кожи в России улучшилась. Выявляемость НМРК I и II стадий составила 92,8 и 96,8 % соответственно, III и IV стадий – 4,1 и 2,9 % соответственно. Вместе с тем за 10-летний период смертность снизилась с 0,7 до 0,3 %. По разным данным, за последние 30 лет в мире отмечен рост заболеваемости от 50 до 300 % [3, 4].

Среди немеланомных ЗНО кожи базальноклеточный и плоскоклеточный рак (ПКР) встречается в 95 % случаев [1, 2, 5]. Базальноклеточный рак развивается из слоя базальных клеток эпидермиса и составляет 75–80 % немеланомных ЗНО кожи. Плоскоклеточный рак – злокачественная эпителиальная опухоль, возникающая из кератиноцитов под воздействием различных канцерогенных факторов или на фоне предракового поражения кожи [6–11]. Данная морфологическая форма рака встречается в 20 % случаев.

Основными факторами риска развития немеланомных ЗНО кожи являются длительная инсоляция и использование ультрафиолетовых ламп для загара. В связи с этим немеланомные ЗНО в 80 % случаев локализируются в области головы и шеи. Люди со светлой кожей (фенотип I–II) более подвержены воздействию инсоляции. Риск заболевания НМРК у мужчин составляет 9–14 %, у женщин – 4–9 % [12, 13].

К факторам риска также относится воздействие мышьяка [9], углеводов (смола, угля, парафина, различных масел) [10] и рентгеновского излучения [11]. Плоскоклеточный рак нередко поражает открытые участки кожи головы и шеи, особенно волосистую часть головы, среднюю зону лица, наружную ушную раковину, нижнюю губу. Кожа туловища и конечностей поражается реже – в 20 % случаев [14, 15].

В ходе хирургического вмешательства можно удалить до 90 % локальных опухолевых процессов с низким риском метастазирования (<2 см в диаметре). В таком случае достаточным объемом лечения будет иссечение опухоли в пределах здоровой ткани [15, 16]. По данным зарубежных источников, частота метастазирования варьирует от 0,3 до 16 % случаев, смертность при НМРК составляет от 0,7 до 2 % [16, 17].

Регионарный лимфатический отток и метастатическое поражение лимфатических коллекторов зависят от локализации ПКР на коже головы и шеи [18]. При-

мером может служить рак кожи околоушной области, при котором метастазы могут распространяться в околоушные лимфатические узлы и поражать ткань околоушной слюнной железы [19].

Несмотря на то, что регионарные метастазы возникают в 0,3–16 % случаев, риск метастазирования может возрасти до 48 % в зависимости от факторов высокого риска [20–22]. Несмотря на относительно благоприятное клиническое течение, ПКР кожи может быть довольно инвазивным и метастатическим. Пятилетняя выживаемость больных ПКР кожи I–II стадии после радикального лечения достигает 90 %, но снижается до 65–70 % при III–IV стадии [20, 21]. Наличие регионарных метастазов снижает общую 5-летнюю выживаемость с 75,5 до 46,7 %, безрецидивную выживаемость – с 65,2 до 40,9 %. С учетом этого факта некоторые специалисты предлагают уделять особое внимание зонам регионарного метастазирования ПКР кожи и профилактическому воздействию на них, принимая во внимание имеющиеся факторы риска [4, 13, 23, 24].

## Факторы риска

К факторам риска метастазирования ПКР головы и шеи относятся размер опухоли >2 см, глубина инвазии >8 мм (уровень IV по Кларку), низкая дифференцировка опухоли, агрессивный рост, перинеуральная или ангиолимфатическая инвазия, локализация на нижней губе и ушной раковине, рубцы после ожогов [14, 24–27]. По данным многочисленных клинических исследований, диаметр опухоли 2 см является неблагоприятным фактором прогноза в отношении рецидива: риск его развития возрастает в 2 раза, частота регионарного метастазирования – в 3 раза [21, 28, 29]. Однако, по данным проспективных исследований, проведенных в Австралии (2006), у 70 % пациентов с регионарными метастазами диаметр опухоли не превышал 2 см [20].

В то же время K.D. Brantsch и соавт. не выявили регионарные метастазы при толщине опухоли <2 мм [30]. M.J. Veness отметил, что при толщине опухоли от 2,1 до 6 мм риск метастазирования составляет 4 %, а при толщине >6 мм – 16 %. Несмотря на то, что при толщине опухоли <2 мм метастазы не были выявлены, при толщине от 2 до 4 мм риск метастазирования возрастает до 17 %, >4 мм – до 83 % [31]. T.K. Eigentler и соавт. определили, что толщина опухоли >6 мм является прогностически значимым фактором специфической выживаемости. По данным однофакторного анализа, отношение рисков составило 8,64; по данным многофакторного анализа – 7,29. При распространении опухоли за пределы подкожно-жировой клетчатки риск метастазирования возрастает в 11 раз [21, 32]. В то же время, по данным P.S. Karia и соавт., наличие лимфоваскулярной инвазии увеличивает риск регионарного метастазирования до 40 % и ухудшает прогноз заболевания [33, 34].

**Таблица 1.** Риск регионарного метастазирования в зависимости от толщины опухоли

**Table 1.** Risk of regional metastasis by tumor thickness

Толщина опухоли, мм Tumor thickness, mm	Риск развития регионарного метастазирования, % Risk of regional metastasis, %	Источник Source
2,1	4	K.D. Brantsch и соавт. [30] K.D. Brantsch et al. [30]
6	14	M.J. Veness [31]
>2	0	
<2 ≥4	17	
≤4	83	

Важным фактором высокого риска локального рецидива является перинеуральная инвазия (особенно при поражении лицевого и тройничного нервов), которая, по данным некоторых авторов, встречается в 5–10 % случаев [35–37]. При наличии морфологических признаков перинеуральной инвазии риск локального рецидива возрастает до 37 % ( $p < 0,001$ ), смертность – до 27 % ( $p < 0,001$ ).

Некоторые авторы отмечают, что пациенты, пребывающие в иммуносупрессивном состоянии, имеют более плохой прогноз заболевания [3, 37, 38]. У иммунокомпетентных больных рецидивы и регионарные метастазы встречаются редко, тогда как у больных с иммуносупрессией риск развития локорегионального рецидива составляет от 13,0 до 47,9 %, а отдаленные метастазы выявляются в 7–25 % случаев [21, 30, 37, 38]. Риск агрессивного течения ПКР кожи головы и шеи увеличивается после трансплантации паренхиматозных органов [21, 30, 37–42]. Такое течение заболевания описано в 7-м издании руководства по стадированию рака кожи Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) [43]. В исследование вошли 19 патентов с агрессивной формой ПКР кожи после трансплантации сердца и/или легкого. В течение 20 мес после установления диагноза умерли 8 (42 %) пациентов. Рецидив заболевания развился у 5 (26 %) больных. Согласно данным других исследований 3-летняя выживаемость пациентов после трансплантации в связи с развитием метастазов составила 26,5 % [44, 45]. У больных хроническим лимфолейкозом показатели выживаемости были еще хуже. У 21 (50 %) из 42 пациентов с ПКР кожи выявлены регионарные метастазы, у 9 (21 %) из них – при первом обращении, у 12 (28 %) – в период динамического наблюдения. Трехлетняя выживаемость в этой группе составила 65 % [46]. После лечения риск развития рецидива у больных с регионарными метастаза-

ми оказался высоким, а смертность увеличилась на 50 % [47].

D.E. Rowe и соавт. и R. Shen и соавт. выявили, что при развитии ПКР кожи в рубцах после травмы или ожога в области хронических воспалительных процессов или в зоне ранее проведенного облучения (язва Маржолена) риск регионарного метастазирования повышается до 26–38 % [48–50].

К факторам высокого риска ПКР кожи относится также десмоплазия. При патологоанатомическом исследовании пациентов, умерших от неконтролируемого локорегионального ПКР кожи, в 82 % случаев выявлен десмопластический ПКР [32]. При этом варианте ПКР кожи риск метастазирования возрастает в 6 раз, риск рецидива – в 10 раз [51]. Молекулярно-генетические исследования у пациентов с ПКР кожи головы и шеи показали, что значимым фактором риска регионарного метастазирования данной злокачественной опухоли является наличие в опухоли экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1)  $\geq 25$  %, что подтверждается коэффициентом риска: общий и скорректированный показатели составили 3,39 (1,71–6,65) и 6,54 (2,28–18,78) соответственно [52].

### Элективная лимфодиссекция или биопсия сторожевого лимфатического узла при cN0

До сих пор нет единого мнения о необходимости выполнения элективной лимфодиссекции при ПКР кожи головы и шеи. Профилактическая лимфодиссекция может включать удаление не только регионарного лимфатического коллектора, но и соседних анатомических структур, в частности околоушной слюнной железы (паротидэктомия) [53]. Этот метод помогает выявить скрытые метастазы в 10–60 % случаев [54]. По данным S. Kadakia и соавт., при плоскоклеточном раке коже ушной раковины диаметром  $> 2$  см после профилактической паротидэктомии скрытые метастазы выявляются в 38 % (39/104) случаев [55]. Ретроспективное исследование, проведенное в Онкологическом центре им. М.Д. Андерсона (M.D. Anderson Cancer Center), не показало достоверной разницы в выживаемости пациентов после элективной лимфодиссекции и пациентов, которые остались под наблюдением и которым выполнена лимфодиссекция после реализации метастазов. В группе элективной лимфодиссекции 5-летняя выживаемость составила 52 %, в группе наблюдения – 63 %; безрецидивная 5-летняя выживаемость оказалась равной 73 и 75 % соответственно. Авторы пришли к выводу, что в настоящее время недостаточно данных, свидетельствующих о необходимости профилактической лимфодиссекции [56, 57].

M.P. Staples и соавт. исследовали биоптаты, взятые из удаленных сигнальных лимфатических узлов (СЛУ).

В 75–85 % случаев метастазы не были выявлены даже при ПКР кожи высокого риска (T2b) [58].

Следует отметить, что после профилактической лимфодиссекции и паротидэктомии существует риск развития осложнений, таких как травма ветвей лицевого нерва, синдром Фрея, слюнотечение, асимметрия лица и др. Это влияет на качество жизни больных. Таким образом, необходимость профилактического воздействия на зоны регионарного метастазирования является спорной, поскольку большинство пациентов могут быть подвергнуты излишнему хирургическому вмешательству.

Дополнительные методы диагностики недостаточно чувствительны для выявления скрытых метастазов [59]. Биопсия сигнального лимфатического узла (БСЛУ) может помочь в обнаружении микрометастазов при минимальной хирургической травме [60].

По данным J. E. Allen и соавт., чувствительность БСЛУ составляет 79 %, специфичность – 100 %, отрицательная прогностическая ценность – 96 % [61]. Чувствительность метода возрастает при ПКР кожи головы и шеи с высоким фактором риска от 93 до 100 %. Отрицательная прогностическая ценность увеличивается до 100 %, ложноотрицательные результаты составляют от 0 до 7 % [41, 62, 63].

### Обсуждение

При ПКР кожи риск регионарного метастазирования невысокий, однако при реализации локорегионарного рецидива прогноз заболевания ухудшается. В настоящее время прямых показаний для выполнения БСЛУ при данной патологии нет. Однако наличие факторов риска – рецидив заболевания, иммуносупрессия, размер опухоли >2 см, глубина инвазии >8 мм, уровень IV по Кларку, низкая дифференцировка опухоли, агрессивный, бурный темп роста опухоли, периневральная или ангиолимфатическая инвазия, локализация опухоли (нижняя губа, ушная раковина), а также фоновые заболевания (рубцы после ожогов) – может служить поводом для ее применения.

На основании многофакторного анализа предложены системы стадирования для определения показаний к БСЛУ Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) AJCC 8-го издания и больницы Brigham and Women's Hospital Гарвардской медицинской школы (табл. 2).

Проанализированы факторы, приводящие к местному рецидиву, регионарному метастазированию и смерти от заболевания. На основании результатов исследования определены следующие факторы прогноза: диаметр опухоли  $\geq 2$  см, низкодифференцированная форма новообразования, периневральная инвазия опухоли  $\geq 0,1$  см и инвазия за пределы подкожно-жировой клетчатки. Опухоль соответствует критерию T1, если нет факторов риска, T2a – при наличии 1 фактора риска, T2b – 2–3 факторов риска, T3 –  $\geq 4$  факторов или инва-

**Таблица 2.** Классификации больницы Brigham and Women's Hospital (BWH) Гарвардской медицинской школы и Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го издания Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC)

Table 2. Classifications by Brigham and Women's Hospital (BWH), Harvard Medical School, and Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8<sup>th</sup> Edition American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Стадия Stage	Характеристика Characteristic
<b>Классификация TNM 8-го издания AJCC</b> The TNM 8 <sup>th</sup> Edition AJCC classification	
T1	Диаметр опухоли <2 см Tumor diameter <2 cm
T2	Диаметр опухоли от 2 до 3,9 см Tumor diameter from 2 to 3.9 cm
T3	Диаметр опухоли $\geq 4$ см или минимальная инвазия в кость, периневральная или глубокая инвазия Tumor diameter $\geq 4$ cm or minimal bone invasion, perineural or deep invasion
T4 <sup>a</sup>	Опухоль с массивным поражением кортикального слоя кости или костного мозга Tumor with massive lesion of the cortical bone or bone marrow
T4 <sup>b</sup>	Опухоль с вовлечением костей основания черепа Tumor involving skull base bones
<b>Классификация BWH</b> The BWH classification	
T1	0 <sup>b</sup>
T2 <sup>a</sup>	1 фактор риска 1 risk factor
T2 <sup>b</sup>	2–3 фактора риска 2–3 risk factors
T3	4 фактора риска или инвазия в кость 4 risk factors or bone invasion

<sup>a</sup>Инвазия за пределы подкожно-жировой клетчатки или инвазия >6 мм, периневральная инвазия  $\geq 0,1$  см, поражение основания черепа без инвазии или трансгрессии основания черепа.

<sup>b</sup>Факторы риска: диаметр опухоли  $\geq 2$  см, низкодифференцированная форма, периневральная инвазия  $\geq 0,1$  см, инвазия опухоли за пределы подкожно-жировой клетчатки (исключая костную инвазию, которая соответствует стадии T3 по классификации BWH)

<sup>a</sup>Invasion beyond subcutaneous fat or invasion >6 mm, perineural invasion  $\geq 0,1$  cm, skull base lesion without invasion or transgression of the base of the skull.

<sup>b</sup>Risk factors: tumor diameter  $\geq 2$  cm, poorly differentiated form, perineural invasion  $\geq 0,1$  cm, tumor invasion beyond subcutaneous fat (excluding bone invasion which corresponds to the T3 stage according to the BWH classification)

зии в кость [64]. На основании предложенной классификации авторы рекомендуют выполнять БСЛУ. В недавнем крупном систематическом обзоре J. Lubov

и соавт., включающем более 8000 пациентов, названы критерии необходимости проведения БСЛУ. К основным из них относятся состояние иммуносупрессии и инвазия за пределы подкожно-жировой клетчатки или инвазия >6 мм, к второстепенным – периневральная и лимфоваскулярная инвазия, низкая дифференцировка опухоли. Авторы рекомендовали выполнять БСЛУ при наличии 2 основных или 1 основного и 2 второстепенных критериев [65]. С целью определения показаний к БСЛУ А.В. Durham и соавт. [66] проанализировали данные 53 пациентов, используя факторы, приведенные в рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN): глубина по Бреслоу  $\geq 2$  мм, уровень инвазии IV или V по Кларку, быстрый рост опухоли, местный рецидив, предшествующее лучевое или хроническое воспаление и/или язвенный очаг, периневральная инвазия, ангиолимфатическая инвазия, иммуносупрессия, размер опухоли щеки и шеи  $\geq 1$  см, размер опухоли в области лица  $\geq 0,6$  см, низкая дифференцировка новообразования [67]. В результате положительный СЛУ был определен в 11,3 % случаев, после проведения иммуногистохимического исследования частота его выявления возросла до 15,1 %. К основным факторам риска авторы отнесли ангиолимфатическую, периневральную инвазию и размер опухоли.

В ретроспективное исследование М.С. Naïma и соавт., направленное на выявление морфологических факторов риска первичной опухоли, увеличивающих риск метастазирования, вошли более 300 пациентов с ПКР кожи головы и шеи. У 55 (16,4 %) из них выявлены регионарные метастазы. В ходе многофакторно-

го анализа определены такие факторы риска метастазирования, как локализация опухоли на коже ушной раковины, диаметр опухоли >50 мм, умеренная или низкая дифференцировка новообразования, его толщина >2 мм. Однако в отличие от исследований, приведенных выше, в данной работе иммуносупрессия не оказывала влияния на риск развития метастазов [68].

В настоящее время проводится крупное клиническое исследование для дальнейшего понимания роли БСЛУ при ПКР кожи головы и шеи. В исследование входят пациенты с заболеванием стадии T2–4 без регионарных и отдаленных метастазов. Всем больным на первом этапе выполняется хирургическое удаление первичного очага с последующей БСЛУ. В исследовании будут оцениваться частота скрытого метастазирования, параметры опухоли, влияющие на риск его развития, генетический профиль с помощью валидированного профиля 40 генов (40-GEP) для выявления распространенных мутаций, связанных с характеристиками опухолей высокого риска метастазирования [69].

### Заключение

На сегодняшний день не определены показания к БСЛУ при ПКР кожи головы и шеи, а профилактическое хирургическое вмешательство в зонах регионарного метастазирования является спорным, поэтому необходимы дальнейшие исследования в данном направлении и накопление большого клинического опыта БСЛУ для установления показаний и противопоказаний к профилактическому воздействию на эти зоны при данной патологии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lomas A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012;166(5):1069–80. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x
2. Leiter U., Eigentler T., Garbe C. *Epidemiology of skin cancer. Sunlight, vitamin D and skin cancer*. NY: Springer, 2014. Pp. 120–140. Ed. 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. 250 p. (In Russ.).
3. 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. 250 с. The state of cancer care for the Russian population in 2022. Ed. 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. 250 p. (In Russ.).
4. Stratigos A., Garbe C., Lebbe C. et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51(14):1989–2007. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.06.110
5. Trakatelli M., Ulrich C., del Marmol V. et al. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. *Br J Dermatol* 2007;156(3):1–7. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.07861.x
6. Albert A., Knoll M.A., Conti J.A., Zbar R.I.S. Non-melanoma skin cancers in the older patient. *Curr Oncol Rep* 2019;21(9):79. DOI: 10.1007/s11912-019-0828-9
7. Stratigos A.J., Garbe C., Dessinioti C. et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin. Part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention *Eur J Cancer* 2020;128:60–82. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.01.007
8. Gordon L.G., Rowell D. Health system costs of skin cancer and cost-effectiveness of skin cancer prevention and screening: a systematic review. *Eur J Cancer Prev* 2015;24(2):141–9. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000056
9. Actinic keratosis: overview. Available at: <http://www.skincarephysicians.com/actinickeratosesnet/whatAre.htm>.
10. Nguyen T.H., Ho D.Q. Nonmelanoma skin cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2002;3(3):193–203. DOI: 10.1007/s11864-002-0009-0

11. Armstrong B.K., Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001;63(1–3):8–18. DOI: 10.1016/s1011-1344(01)00198-1
12. Glass A.G., Hoover R.N. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. *JAMA* 1989;262(15):2097–100.
13. Veness M.J., Morgan G.J., Palme C.E., GebSKI V. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope* 2005;115(5):870–5. DOI: 10.1097/01.MLG.0000158349.64337.ED
14. Rowe D.E., Carroll R.J., Day C.L. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992;26(6):976–90. DOI: 10.1016/0190-9622(92)70144-5
15. Karia P.S., Han J., Schmults C.D. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(6):957–66. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.11.037
16. Mooney C.P., Martin R.C.W., Dirven R. et al. Sentinel node biopsy in 105 high-risk cutaneous SCCs of the head and neck: results of a multicenter prospective study. *Ann Surg Oncol* 2019;26(13):4481–8. DOI: 10.1245/s10434-019-07865-z
17. Lewis K.G., Weinstock M.A. Trends in nonmelanoma skin cancer mortality rates in the United States, 1969 through 2000. *J Invest Dermatol* 2007;127(10):2323–7. DOI: 10.1038/sj.jid.5700897
18. Janković I., Kovačević P., Janković D. et al. Lymphatic drainage map of the head and neck skin squamous cell carcinoma detected by sentinel lymph node biopsy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(16):5228–34. DOI: 10.26355/eurrev\_202108\_26536
19. Veness M.J., Porceddu S., Palme C.E., Morgan G.J. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to parotid and cervical lymph nodes. *Head Neck* 2007;29(7):621–31. DOI: 10.1002/hed.20576
20. Veness M.J., Palme C.E., Morgan G.J. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2006;106(11):2389–96. DOI: 10.1002/cncr.21898
21. Thompson A.K., Kelley B.F., Prokop L.J. et al. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and disease-specific death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016;152(4):419–28. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.4994
22. Schmults C.D., Karia P.S., Carter J.B. et al. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol* 2013;149(5):541–7. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.2139
23. O'Brien C.J., McNeil E.N., McMahon J.D. et al. Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland. *Head Neck* 2002;24(5):417–22. DOI: 10.1002/hed.10063
24. Ross A.S., Schmults C.D. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the english literature. *Dermatol Surg* 2006;32(11):1309–21. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2006.32300.x
25. Gallagher R.P., Hill G.B., Bajdik C.D. et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1995;131(2):157–63.
26. Franceschi S., Levi F., Randimbison L., La Vecchia C. Site distribution of different types of skin cancer: new aetiological clues. *Int J Cancer* 1996;3(1):4–8. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19960703)67:1<4:AID-IJC6>3.0.CO;2-1
27. Nouri K., Rivas M.P., Pedroso F. et al. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Dermatol* 2004;140(10):1284. DOI: 10.1001/archderm.140.10.1284-a
28. Nuno-Gonzalez A., Vicente-Martin F.J., Pinedo-Moraleda F., Lopez-Estebarez J.L. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:567–78. DOI: 10.1016/J.ADENGL.2012.08.004
29. Navarrete-Dechent C., Veness M.J., Droppelmann N., Uribe P. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy: a literature review. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(1):127–37. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.03.039
30. Brantsch K.D., Meisner C., Schonfisch B. et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008;9(8):713–20. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70178-5
31. Veness M.J. Defining patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas J Dermatol* 2006;47(1):28–33. DOI: 10.1111/j.1440-0960.2006.00218.x
32. Eigentler T.K., Leiter U., Hafner H.M. et al. Survival of patients with cutaneous squamous cell carcinoma: results of a prospective cohort study. *J Invest Dermatol* 2017;137(11):2309–15. DOI: 10.1016/j.jid.2017.06.025
33. Karia P.S., Morgan F.C., Ruiz E.S., Schmults C.D. Clinical and incidental perineural invasion of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and pooled analysis of outcomes data. *JAMA Dermatol* 2017;153(8):781–8. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.1680
34. Moore B.A., Weber R.S., Prieto V. et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2005;115(9):1561–7. DOI: 10.1097/01.mlg.0000173202.56739.9f
35. Manyam B.V., Garsa A.A., Chin R.I. et al. A multi-institutional comparison of outcomes of immunosuppressed and immunocompetent patients treated with surgery and radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2017;123(11):2054–60. DOI: 10.1002/cncr.30601
36. Oddone N., Morgan G.J., Palme C.E. et al. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the Immunosuppression, Treatment, Extranodal spread, and Margin status (ITEM) prognostic score to predict outcome and the need to improve survival. *Cancer* 2009;115(9):1883–91. DOI: 10.1002/cncr.24208
37. Schmults C.D., Karia P.S., Carter J.B. et al. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol* 2013;149(5):541–7. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.2139
38. Zavos G., Karidis N.P., Tsurouflis G., Bokos J. et al. Nonmelanoma skin cancer after renal transplantation: a single-center experience in 1736 transplantations. *Int J Dermatol* 2011;50(12):1496–500. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.04939.x
39. Renzi C., Caggiati A., Mannooranparampil T.J. et al. Sentinel lymph node biopsy for high risk cutaneous squamous cell carcinoma: case series and review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(3):364–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.10.017
40. Martorell-Calatayud A., Sanmartín Jimenez O., Cruz Mojarrieta J., Guillén Barona C. Cutaneous squamous cell carcinoma: defining the high-risk variant. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104(5):367–79. DOI: 10.1016/j.adengl.2011.12.012
41. Zwald F.O., Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(2):253–61. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.11.062
42. Kwon S., Dong Z.M., Wu P.C. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: clinical experience and review of literature. *World J Surg Oncol* 2011;9:80. DOI: 10.1186/1477-7819-9-80
43. American Joint Committee on Cancer. Cutaneous squamous cell carcinoma and other cutaneous carcinomas. 7<sup>th</sup> ed. NY: Springer, 2010.
44. Stoff B., Salisbury C., Parker D., O'Reilly Zwald F. Dermatopathology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)* 2010;24(4):172–89. DOI: 10.1016/j.trre.2010.05.002
45. Brougham N.D., Tan S.T. The incidence and risk factors of metastasis for cutaneous squamous cell carcinoma – implications

- on the T-classification system. *J Surg Oncol* 2014;110(7):876–82. DOI: 10.1002/jso.23731
46. Tomaszewski J.M., Gavriel H., Link E. et al. Aggressive behavior of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Laryngoscope* 2014;124(9):2043–8. DOI: 10.1002/lary.24586
47. Martinez J.C., Otley C.C., Stasko T. et al. Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients: a multicenter collaborative study. *Arch Dermatol* 2003;139(3):301–6. DOI: 10.1001/archderm.139.3.301
48. Friedman N.R. Prognostic factors for local recurrence, metastases, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. *J Am Acad Dermatol* 1993;28(2 Pt. 1):281–2. DOI: 10.1016/s0190-9622(08)81164-4
49. Peat B., Insull P., Ayers R. Risk stratification for metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *ANZ J Surg* 2012;82(4):230–3. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2011.05994.x
50. Shen R., Zhang J., Zhang F. et al. Clinical characteristics and therapeutic analysis of 51 patients with Marjolin's ulcers. *Exp Ther Med* 2015;10(4):1364–74. DOI: 10.3892/etm.2015.2699
51. Breuninger H., Schaumburg-Lever G., Holzschuh J., Horny H.P. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer. *Cancer* 1997;79(5):915–9. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19970301)79:5<915::aid-cnrc7>3.0.co;2-a
52. Garcia-Pedrero J.M., Martinez-Cambor P., Diaz-Coto S. et al. Tumor programmed cell death ligand 1 expression correlates with nodal metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(3):527–33. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.05.047
53. Wong W.K., Morton R.P. Elective management of cervical and parotid lymph nodes in stage N0 cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: a decision analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271(11):3011–9. DOI: 10.1007/s00405-013-2857-6
54. Skulsky S.L., O'Sullivan B., McArdle O. et al. Review of high-risk features of cutaneous squamous cell carcinoma and discrepancies between the American Joint Committee on Cancer and NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *Head Neck* 2017;39(3):578–94. DOI: 10.1002/hed.24580
55. Kadakia S., Saman M., Gordin E. et al. The role of parotidectomy in the treatment of auricular squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152(6):1048–52. DOI: 10.1177/0194599815579885
56. Martinez J.C., Cook J.L. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma without palpable lymphadenopathy: is there a therapeutic role for elective neck dissection? *Dermatol Surg* 2007;33(4):410–20. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2007.33087.x
57. Amit M., Liu C., Mansour J. et al. Elective neck dissection versus observation in patients with head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer* 2021;127(23):4413–20. DOI: 10.1002/cncr.33773
58. Staples M.P., Elwood M., Burton R.C. et al. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust* 2006;184(1):6–10. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00086.x
59. Fukushima S., Masuguchi S., Igata T. et al. Evaluation of sentinel node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol* 2014;41(6):539–41. DOI: 10.1111/1346-8138.12508
60. Forest V.I., Clark J.J., Veness M.J., Milross C. NIS3: a revised staging system for head and neck cutaneous squamous cell carcinoma with lymph node metastases: results of 2 Australian Cancer Centers. *Cancer* 2010;116(5):1298–304. DOI: 10.1002/cncr.24855
61. Allen J.E., Stolle L.B. Utility of sentinel node biopsy in patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(2):197–200. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.10.055
62. Ahadiat O., Higgins S., Sutton A. et al. SLNB in cutaneous SCC: A review of the current state of literature and the direction for the future. *J Surg Oncol* 2017;116:344–50.
63. Gore S.M., Shaw D., Martin R.C. et al. Prospective study of sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2016;38(Suppl. 1):E884–9. DOI: 10.1002/hed.24120
64. Navarrete-Dechent C., Veness M.J., Droppelmann N., Uribe P. Cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy. *G Ital Dermatol Venereol* 2018;153(3):403–18. DOI: 10.23736/S0392-0488.18.05936-9
65. Lubov J., Labbé M., Sioufi K. et al. Prognostic factors of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;50(1):54. DOI: 10.1186/s40463-021-00529-7
66. Durham A.B., Lowe L., Malloy K.M. et al. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma on the head and neck. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;142(12):1171–6. DOI: 10.1001/jamaoto.2016.1927
67. Schmultz C.D. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Squamous cell skin cancer, version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(12):1382–94. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0059
68. Haisma M.S., Plaat B.E.C., Bijl H.P. et al. Multivariate analysis of potential risk factors for lymph node metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(4):722–30. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.06.010
69. Yesensky J. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. 2023. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05108090>.

#### Вклад авторов

И.М. Гельфанд, М.Т. Исаева: написание текста статьи;  
М.А. Кропотов: научное редактирование;  
С.О. Подвизников: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование.

#### Authors' contribution

I.M. Gelfand, M.T. Isaeva: article writing;  
M.A. Kropotov: scientific editing;  
S.O. Podvyaznikov: review of publications on the topic of the article, scientific editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

И.М. Гельфанд / I.M. Gelfand: <https://orcid.org/0000-0002-4496-6128>  
М.А. Кропотов / M.A. Kropotov: <https://orcid.org/0000-0002-9132-3416>  
М.Т. Исаева / M.T. Isaeva: <https://orcid.org/0009-0009-7906-881X>  
С.О. Подвизников / S.O. Podvyaznikov: <https://orcid.org/0000-0003-1341-0765>

**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.

**Статья поступила:** 28.12.2023. **Принята к публикации:** 17.01.2024.  
**Article submitted:** 28.12.2023. **Accepted for publication:** 17.01.2024.