

Биопсия сигнального лимфатического узла шеи при плоскоклеточном раке языка cT1–2N0: проспективное одноцентровое исследование

М.А. Котов¹, З. А.-Г. Раджабова¹, С.Н. Новиков¹, П.И. Крживицкий¹, О.И. Пономарева¹,
Е.В. Костромина¹, В.А. Кушнарев¹, М.А. Раджабова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контакты: Замира Ахмед-Гаджиевна Раджабова radzat@mail.ru

Цель исследования – оценить информативность биопсии сигнального лимфатического узла (ЛУ) при плоскоклеточном раке языка cT1–2N0.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое исследование включены 26 пациентов с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком языка cT1–2 и отсутствием клинических и радиологических признаков метастатического поражения ЛУ шеи. У всех пациентов проведено радиоизотопное исследование для определения варианта лимфооттока от первичной опухоли и топографии сигнальных ЛУ. Информативность биопсии сигнальных ЛУ оценена при применении 2 диагностических моделей. При использовании 1-й диагностической модели сигнальными ЛУ считались все узлы, которые накапливают коллоид, меченный изотопом ^{99m}Tc. В рамках 2-й модели в качестве сигнальных ЛУ рассматривались только узлы, накапливающие радиоколлоид и находящиеся в непосредственной близости к первичной опухоли языка и/или связанные с первичной опухолью приносящими лимфатическими сосудами.

Результаты. При использовании 1-й диагностической модели чувствительность биопсии сигнальных ЛУ составила 66,6 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 9,43–99,16 %), специфичность – 100 % (95 % ДИ 85,18–100,00 %), прогностическая ценность положительного результата – 100 %, прогностическая ценность отрицательного результата – 95,83 % (95 % ДИ 82,28–99,13 %), диагностическая точность – 96,15 % (95 % ДИ 80,36–99,90 %), а если вместе с сигнальными ЛУ были удалены все ЛУ, расположенные на одном с ними уровне, информативность биопсии приближалась к 100 %. При использовании 2-й диагностической модели чувствительность биопсии сигнальных ЛУ составила 33,3 % (95 % ДИ 0,84–90,57 %), специфичность – 100 % (95 % ДИ 85,18–100,00 %), прогностическая ценность положительного результата – 100 %, прогностическая ценность отрицательного результата – 92 % (95 % ДИ 83,78–96,24 %), диагностическая точность – 92,31 % (95 % ДИ 74,87–99,05 %).

Заключение. Данные об особенностях лимфооттока от первичной опухоли и топографии сигнальных ЛУ у пациентов с плоскоклеточным раком языка cT1–2N0M0 позволяют определить объем лимфодиссекции у каждого пациента индивидуально. В случае одностороннего лимфооттока односторонняя лимфодиссекция оправдана, а в случае двустороннего лимфооттока она сопряжена с достаточно высоким (до 10 %) риском метастатического поражения ЛУ на противоположной стороне шеи. Необходимо удаление всех ЛУ, накапливающих радиофармпрепарат, и регионарных ЛУ, расположенных на тех же уровнях.

Ключевые слова: рак языка, биопсия сигнального лимфатического узла, прогностическая ценность, радиоизотопное исследование, однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Для цитирования: Котов М.А., Раджабова З.А.-Г., 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



Sentinel lymph node biopsy for oral tongue squamous cell carcinoma cT1–2N0: prospective single-center study

М.А. Котов¹, З. А.-Г. Раджабова¹, С.Н. Новиков¹, П.И. Крживицкий¹, О.И. Пономарева¹, Е.В. Костромина¹,
В.А. Кушнарев¹, М.А. Раджабова²

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St.,
Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia

The study objective is to evaluate the informativeness of the biopsy technique of the signal lymph node (LN) in squamous cell carcinoma of the tongue cT1–2N0.

Materials and methods. A prospective, single-center study included 26 patients with morphologically verified squamous cell carcinoma of the tongue cT1–2 and the lack of clinical and radiological data for metastatic damage to the LNs of the neck. All patients underwent a radioisotope study of the lymphatic flow from the primary tumor and the topography of the signal LNs. The informativeness of the biopsy of the signal LNs was evaluated in accordance with 2 diagnostic models. When using the first diagnostic model, all LNs accumulating colloids labeled with the ^{99m}Tc isotope were considered signal LNs. In the second model, only nodes accumulating radiocolloids and located in the immediate vicinity of the primary tumor of the tongue and/or connected with the primary tumor by the “pathway” of the lymphatic vessels were considered as signal LNs.

Results. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and diagnostic accuracy, according to the 1st diagnostic model, were 66.6 % (95 % confidence interval (CI) 9.43–99.16), 100 % (95 % CI 85.18–100 %), 100 %, 95.83 % (95 % CI 82.28–99.13 %), 96.15 % (95 % CI 80.36–99.90 %), and when all LNs located along with the signal LNs were removed at the same levels as regional LNs, the sensitivity increased to 100 %. In the second model, the diagnostic values were: 33.3 % (95 % CI 0.84–90.57), 100 % (95 % CI 85.18–100.00), 100 %, 92 % (95 % CI 83.78–96.24), 92.31 % (95 % CI 74.87–99.05 %).

Conclusion. Evaluation of lymphatic outflow from the primary tumor and assessment of sentinel lymph node location in patients with stage cT1–2N0M0 squamous cell carcinoma of the tongue allow a doctor to determine the volume of lymph node dissection for each patient individually. Unilateral lymph node dissection is acceptable in patients with unilateral lymphatic outflow, whereas in patients with bilateral lymphatic outflow, it is associated with a quite high (up to 10 %) risk of metastatic lesions in the lymph nodes on the opposite side of the neck. It is necessary to excise all lymph nodes accumulating radiocontrast agent and regional lymph nodes located at the same levels.

Key words: oral tongue cancer, sentinel lymph node biopsy, predictive value, radioisotope study, single-photon emission computed tomography

For citation: Kotov M.A., Radzhabova Z.A.-G., Novikov S.N. et al. Sentinel lymph node biopsy for oral tongue squamous cell carcinoma cT1–2N0: prospective single-center study. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(1):84–92. (In Russ.).

Введение

Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта — один из распространенных видов злокачественных опухолей с тенденцией к росту заболеваемости [1]. Поражение шейных лимфатических узлов (ЛУ) рассматривается в качестве одного из наиболее важных прогностических факторов, который ассоциируется со снижением общей выживаемости (до 50 %) и увеличением вероятности отдаленного метастазирования [2]. Своевременное выявление «скрытых» метастазов в ЛУ шеи, которые ранее не были обнаружены при клиническом и инструментальном обследовании (ультразвуковом исследовании, магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ)), имеет большое значение для правильного определения стадии заболевания и выбора оптимальной тактики лечения [3, 4].

Частота «скрытых» метастазов в ЛУ шеи у пациентов с ранним плоскоклеточным раком полости рта (сT1–2N0M0) остается высокой — 20–33 % [5]. Результаты рандомизированных проспективных клинических исследований, данные систематических обзоров [6–10] и метаанализа [11] свидетельствуют о более высокой выживаемости пациентов, у которых одновременно с удалением первичной опухоли выполнена селективная шейная лимфодиссекция, по сравнению с больными, у которых лимфодиссекция проведена после клинического проявления метастатического поражения ЛУ. С другой стороны, в 60–70 % случаев при отсутствии у пациентов клинических и инструментальных признаков поражения шейных ЛУ результаты патоморфологического исследования удаленных ЛУ и данные динамического наблюдения указывают на отсутствие

регионарных метастазов, а выполнение селективной шейной лимфодиссекции у этих пациентов не улучшает показатели выживаемости, но приводит к выраженным функциональным нарушениям и эстетическим дефектам.

Биопсия сигнальных ЛУ рассматривается в качестве диагностического метода, который может с высокой точностью установить наличие «скрытых» метастазов, определить показания к шейной лимфодиссекции и минимизировать частоту нежелательных последствий хирургического лечения [12].

Концепция сигнальных ЛУ на протяжении нескольких десятилетий успешно применяется у больных раком молочной железы [3] и меланомой кожи [13]. Возможности биопсии сигнальных ЛУ при плоскоклеточном раке полости рта продолжают исследоваться, поэтому она носит рекомендательный характер.

Ранее нами были изучены возможности визуализации сигнальных ЛУ при опухолях свободной части языка [14]. Основной целью данного исследования стала оценка диагностических возможностей биопсии сигнальных ЛУ у пациентов с плоскоклеточным раком свободной части языка сT1–2N0M0.

Материалы и методы

В проспективное одноцентровое исследование включены 26 пациентов в возрасте от 33 до 84 лет (в среднем $55,4 \pm 10,1$ года) с верифицированным диагнозом плоскоклеточного рака свободной части языка сT1–2N0M0 (табл. 1). Во всех случаях данные МРТ с внутривенным контрастированием и ультразвукового исследования указывали на отсутствие признаков поражения ЛУ шеи.

Таблица 1. Характеристика пациентов с плоскоклеточным раком языка cT1–2N0M0, у которых проведена биопсия сигнальных лимфатических узлов (n = 26)

Table 1. Characteristics of patients with stage cT1–2N0M0 squamous cell carcinoma of the tongue who underwent sentinel lymph node biopsy (n = 26)

Характеристика Characteristic	Число пациентов, абс. Number of patients, abs.
Пол: Sex:	
мужской male	14
женский female	12
Стадия по классификации TNM 8-го пересмотра: TNM (8 th edition) stage:	
cT1N0	14
cT2N0	12
Переход за срединную линию: Extension beyond the median line:	
есть yes	5
нет no	21
Факторы риска: курение Risk factors: smoking	18
Характер лимфатического оттока: Type of lymphatic outflow:	
односторонний unilateral	16
двусторонний bilateral	10
Неoadъювантная химиотерапия: Neoadjuvant chemotherapy:	
проведена yes	12
не проводилась no	14
Хирургическое лечение: Surgery:	
гемиглоссэктомия hemiglossectomy	11
резекция <50 % объема языка resection of <50 % of the tongue	6
криодеструкция cryodestruction	9
Шейная лимфодиссекция: Cervical lymph node dissection:	
радикальная radical	2
селективная selective	24
Патоморфологические характе- ристики: Pathomorphological characteristics:	
высокодифференцированный well differentiated	9
умеренно-дифференцированный moderately differentiated	15
низкодифференцированный poorly differentiated	2

Стадию заболевания определяли в соответствии с классификацией TNM 8-го пересмотра, разработанной Американским объединенным онкологическим комитетом (American Joint Committee on Cancer), с использованием данных МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием, ультразвукового исследования в сочетании с компрессионной эластографией ЛУ шеи, КТ грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Биопсию сигнальных ЛУ осуществляли в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации специалистов в области ядерной медицины (European Association of Nuclear Medicine) по двухдневному протоколу [15]. Для визуализации сигнальных ЛУ использовали радиофармпрепарат «Технефит» (радиоколлоид, меченный изотопом ^{99m}Tc, с диаметром частиц от 80–100 до 1000 нм). За 14–24 ч до операции выполняли подслизистую инъекцию этого радиофармпрепарата в 4 точки вокруг опухоли языка (на «3, 6, 9, 12 часах» условного циферблата).

Через 60–120 мин после введения 0,2–0,5 мл радиофармпрепарата с суммарной активностью 100–150 МБк проводили исследование лимфатического оттока и картирование ЛУ методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в сочетании с КТ на аппарате Symbia T16 (Siemens, Германия). ОФЭКТ осуществляли с использованием низкоэнергетического коллиматора высокого разрешения (low energy high resolution) при следующих параметрах: сканирующая матрица 128 × 128 пикс, шаг сканирования 3°, время экспозиции кадра 16 с, угол ротации для каждого детектора 180°. Исследование проводили при положении пациента лежа на спине с разогнутым шейным отделом позвоночника. Верхняя граница сканирования проходила на уровне I шейного позвонка, нижняя граница – на 1 см ниже ключиц. После выполнения ОФЭКТ, не меняя положение пациента на столе, проводили спиральную КТ с толщиной среза 5 мм и реконструкцией 1,5 мм при следующих параметрах сканирования: напряжение трубки 120 кВ, сила тока 80–100 мА, время оборота трубки 0,5 с, время сканирования 15 с, шаг стола 1 мм.

Данные ОФЭКТ-КТ позволили получить информацию о характере лимфатического оттока от первичной опухоли языка (ипсилатеральный, контралатеральный или двусторонний) и топографии сигнальных ЛУ. Оценка данных ОФЭКТ-КТ осуществлялась двумя специалистами в области ядерной медицины с опытом работы более 10 лет.

На следующем этапе с целью планирования оптимального хирургического доступа к лимфатическому коллектору при помощи гамма-зонда Gamma Finder II (World of Medicine GmbH, Германия) чрескожно проводили идентификацию сигнальных ЛУ с нанесением маркерных меток на коже. На следующий день, спустя

16–18 ч после перитуморального введения радиофармпрепарата, выполняли хирургическую операцию. На 1-м этапе осуществляли интраоперационный поиск и биопсию сигнальных ЛУ с последующей лимфодиссекцией, на 2-м этапе удаляли первичную опухоль языка. Разрез кожи производили в соответствии с топографией сигнальных ЛУ и объемом шейной лимфодиссекции. После формирования хирургического доступа при помощи гамма-зонда Gamma Finder II осуществляли поиск сигнальных ЛУ. В тех случаях, когда числовые показания зонда и звуковой сигнал свидетельствовали об активном накоплении радиофармпрепарата в ЛУ, эти ЛУ расценивались как сигнальные.

Удаленные сигнальные ЛУ повторно исследовались с помощью гамма-зонда для подтверждения активного накопления радиофармпрепарата. После этого выполняли стандартную шейную лимфодиссекцию разного объема на стороне расположения опухоли. Вне зависимости от топографии путей лимфатического оттока шейная лимфодиссекция была радикальной (удаляли ЛУ I–V уровней шеи) или селективной (удаляли ЛУ <5 уровней).

Патоморфологическое исследование сигнальных ЛУ проводили в соответствии с протоколом, предложенным в исследовании SENT [5]. ЛУ фиксировали в 10 % нейтральном буферизированном растворе формалина в течении 24 ч в соответствии с принципами стандартной лабораторной практики. Выполняли макроскопическое описание и измерение образцов ЛУ с удалением излишней окружающей жировой клетчатки. Узлы размером <2 мм в наибольшем измерении исследовали тотально, узлы размером от 2 до 5 мм разрезали пополам через ворота ЛУ или по линии, являющейся наибольшим расстоянием между полюсами ЛУ, и каждую половину исследовали отдельно (анфас). ЛУ диаметром >5 мм нарезали слоями толщиной 2 мм по линиям, параллельным наибольшему расстоянию между полюсами ЛУ, с анфасной обработкой каждого фрагмента.

Готовые парафиновые блоки окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. При помощи световой микроскопии оценивали наличие опухолевых клеток в структуре ЛУ. В случае отрицательного результата делали 6 серийно-ступенчатых срезов диаметром 150 мкм, из них 3 среза окрашивали по стандартной методике гематоксилином и эозином и методом световой микроскопии осуществляли поиск опухолевых клеток. В случае отсутствия опухолевых клеток в структуре ЛУ проводили иммуногистохимическое исследование 2 срезов с использованием антител к панцитокератину AE1/AE3. В случае положительной реакции с антителами данный срез сравнивали со срезом, окрашенным гематоксилином и эозином, и делали окончательное заключение о статусе ЛУ.

Не накапливающие радиофармпрепарат ЛУ исследовали по стандартной методике.

Все пациенты после хирургического лечения наблюдались на протяжении 2 лет. В течении 1-го года наблюдения проводили 4 контрольных осмотра с интервалом 3 мес, в течение 2-го года – 2 осмотра с интервалом 6 мес. Во время каждого контрольного визита выполняли клинический осмотр, МРТ и ультразвуковое исследование ЛУ и мягких тканей шеи.

При изучении диагностических возможностей биопсии сигнальных ЛУ в определении статуса регионарных ЛУ были использованы 2 диагностические модели. В 1-й модели в качестве сигнальных ЛУ рассматривались все ЛУ, накапливающие коллоид, меченный изотопом ^{99m}Tc . Во 2-й модели как сигнальные ЛУ квалифицировались только узлы, накапливающие радиоколлоид и находящиеся в непосредственной близости к первичной опухоли языка и/или связанные с первичной опухолью приносящими лимфатическими сосудами. Остальные ЛУ, накапливающие радиофармпрепарат, рассматривались как узлы 2-го порядка.

Информативность биопсии сигнальных ЛУ (чувствительность, специфичность, диагностическая точность, предсказательная ценность положительного и отрицательного ответа) оценивали отдельно для каждой из предложенных моделей.

В качестве «золотого стандарта» использовали данные патоморфологического исследования удаленных ЛУ при стандартной шейной лимфодиссекции, дополненные результатами клинического наблюдения за пациентами с целью раннего обнаружения рецидива заболевания в регионарных ЛУ.

Результаты

У 16 (61,3 %) из 26 пациентов наблюдался односторонний ипсилатеральный лимфоотток (рис. 1). При этом у 15 из 16 больных с односторонним лимфооттком опухоль свободной части языка была смещена латерально, среднее расстояние от медиального края опухоли до срединной линии составляло $9,27 \pm 4,45$ мм, а в 1 из 16 случаев опухоль распространялась за срединную линию на 2 мм.

У 10 из 26 (38,5 %) пациентов выявлен двусторонний лимфоотток (рис. 2), причем в 6 из 10 случаев опухоль была смещена латерально, среднее расстояние от медиального края опухоли до срединной линии составило $9,28 \pm 3,67$ мм. У 4 оставшихся пациентов опухоль распространялась за срединную линию на расстояние от 2 до 4 мм.

По данным патоморфологического исследования удаленных ЛУ и динамического наблюдения в течение 2 и более лет ни у одного из 16 пациентов с односторонним лимфооттком не было зафиксировано метастатического поражения ЛУ на контралатеральной стороне шеи.

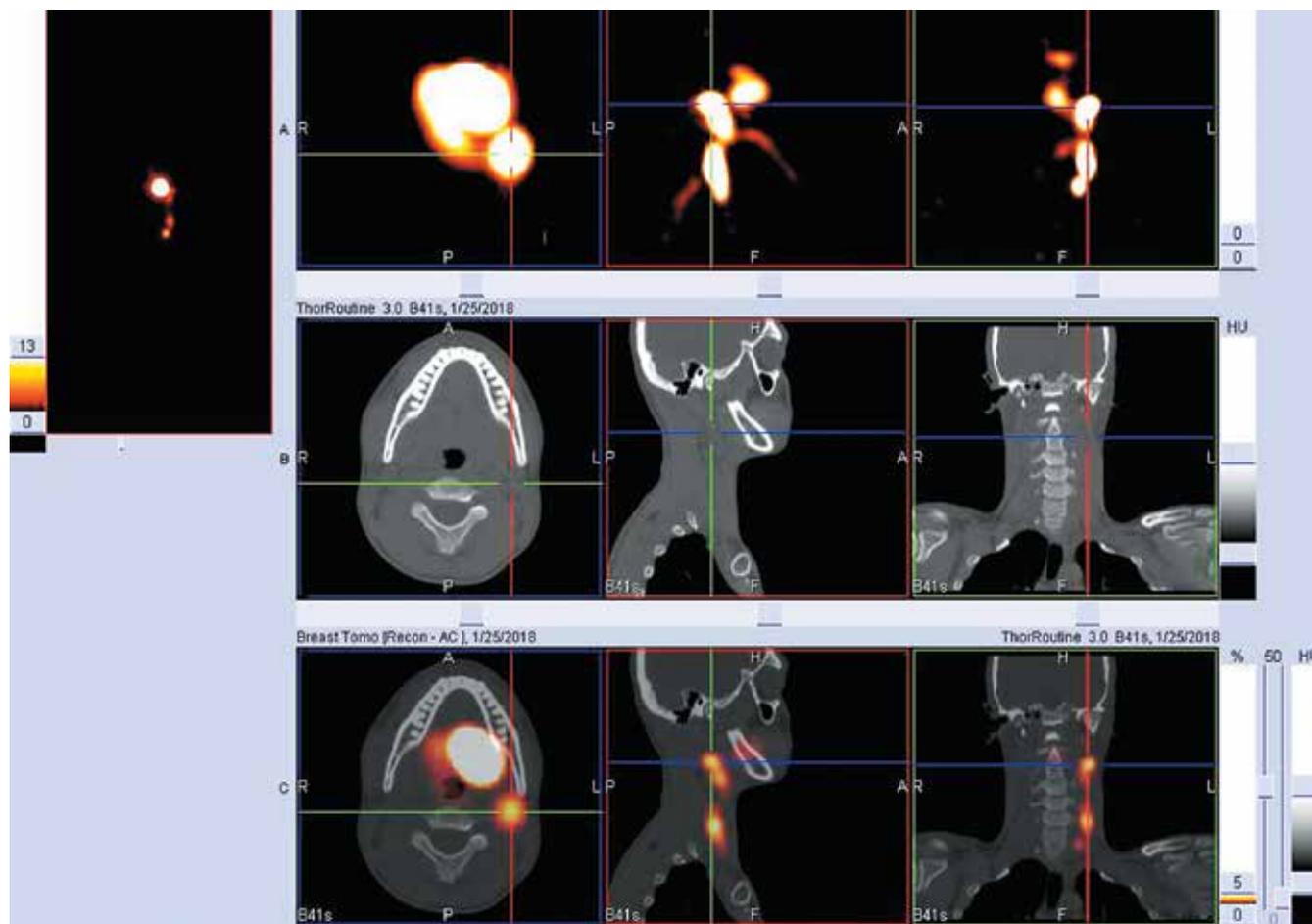


Рис. 1. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография головы и шеи, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией. Расположение сигнальных лимфатических узлов свидетельствует об одностороннем лимфатическом оттоке от опухоли языка

Fig. 1. Single-photon emission computed tomography/X-ray computed tomography image of the head and neck. Location of sentinel lymph nodes indicates unilateral lymphatic outflow from the tongue tumor

У 1 из 10 пациентов с двусторонним лимфооттоком, установленным по данным ОФЭКТ-КТ сигнальных ЛУ, после выполненной односторонней лимфодиссекции зарегистрировано прогрессирование процесса в сигнальных ЛУ на контралатеральной стороне шеи. При первичном лечении у этого пациента с латерализованной первичной опухолью была выполнена односторонняя лимфодиссекция только на стороне поражения [14].

Топография сигнальных ЛУ, накапливающих радиофармпрепарат, представлена в табл. 2.

Как указывалось выше, в 1-й диагностической модели сигнальными ЛУ считали все узлы, накапливающие коллоид, меченный изотопом ^{99m}Tc . При оценке информативности биопсии сигнальных ЛУ с использованием 1-й диагностической модели истинно положительные результаты, означающие поражение сигнальных и регионарных ЛУ, получены в 2 (7,7 %) из 26 случаев. Ложноотрицательные результаты, означающие поражение регионарных ЛУ без изменений в сиг-

нальных ЛУ, получены у 1 (3,8 %) больного. В оставшихся случаях метастатическое поражение сигнальных и регионарных ЛУ не выявлено, что трактовалось как истинно отрицательный результат. При использовании 1-й диагностической модели чувствительность биопсии сигнальных ЛУ составила 66,6 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 9,43–99,16 %), специфичность – 100 % (95 % ДИ 85,18–100,00 %), прогностическая ценность положительного результата – 100 %, прогностическая ценность отрицательного результата – 95,83 % (95 % ДИ 82,28–99,13 %), диагностическая точность – 96,15 % (95 % ДИ 80,36–99,90 %).

Если вместе с сигнальными ЛУ выполнялось удаление всех узлов, расположенных на одном с ними уровне, истинно положительные результаты (поражение сигнальных и регионарных ЛУ) наблюдались во всех случаях. При этом ложноотрицательных результатов не было, а чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов и диагностическая точность составили 100 %.

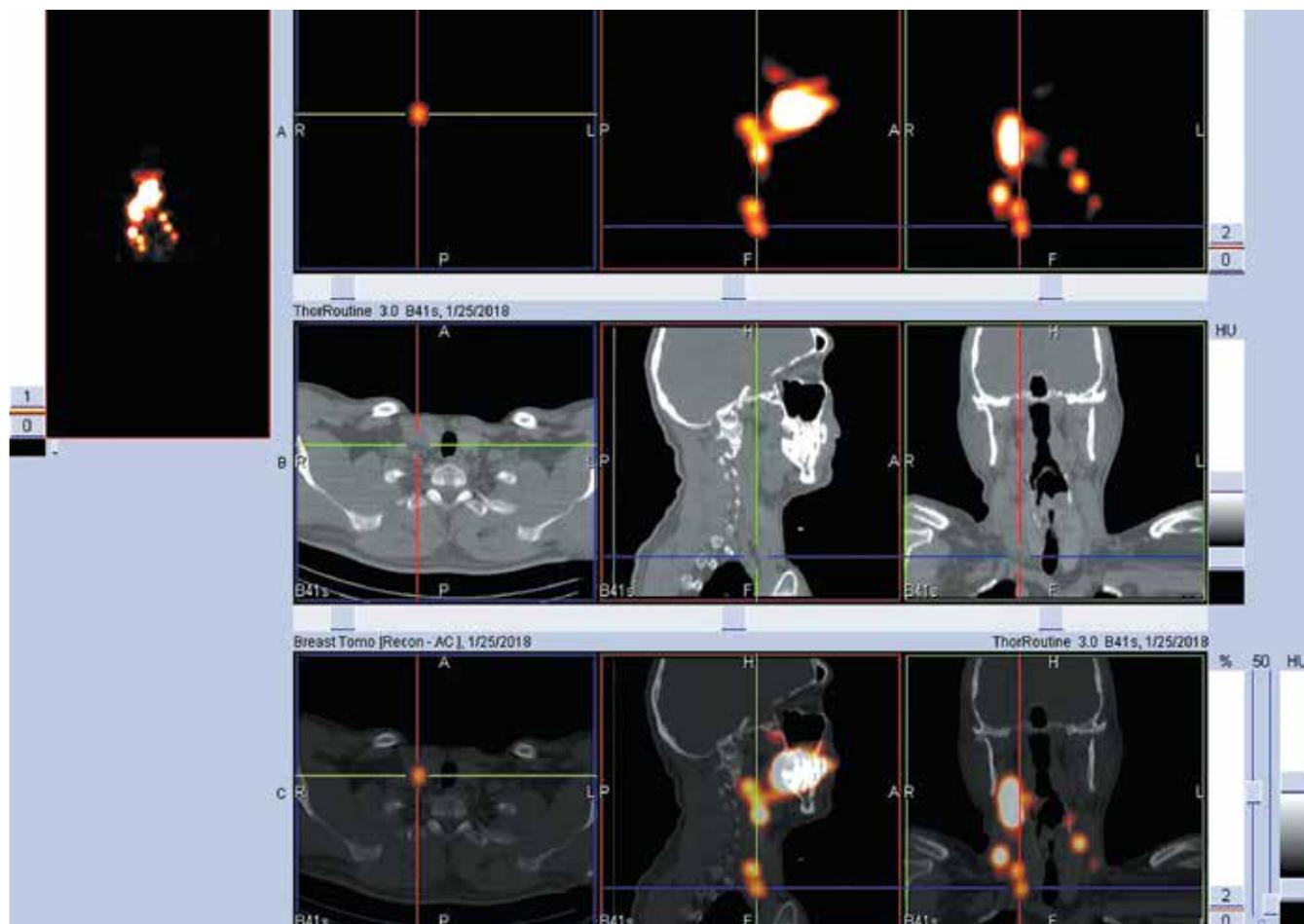


Рис. 2. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография головы и шеи, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией. Расположение сигнальных лимфатических узлов свидетельствует о двустороннем лимфатическом оттоке от опухоли языка

Fig. 2. Single-photon emission computed tomography/X-ray computed tomography image of the head and neck. Location of sentinel lymph nodes indicates bilateral lymphatic outflow from the tongue tumor

При оценке информативности биопсии сигнальных ЛУ в рамках 2-й модели, в которой в качестве сигнальных ЛУ рассматривались только узлы, накапливающие радиоколлоид и находящиеся в непосредственной близости от первичной опухоли языка и/или связанные с первичной опухолью приносящими лимфатическими сосудами, истинно положительные результаты наблюдались у 1 пациента, ложноотрицательные — у 2, а истинно отрицательные результаты были зарегистрированы в оставшихся 23 случаях. При использовании 2-й диагностической модели чувствительность биопсии сигнальных ЛУ составила 33,3 % (95 % ДИ 0,84–90,57 %), специфичность — 100 % (95 % ДИ 85,18–100,00 %), прогностическая ценность положительного результата — 100 %, прогностическая ценность отрицательного результата — 92 % (95 % ДИ 83,78–96,24 %), диагностическая точность — 92,31 % (95 % ДИ 74,87–99,05 %).

Обсуждение

Данные мировой научной литературы свидетельствуют о том, что у пациентов со злокачественными

новообразованиями полости рта cT1–2 без клинических признаков поражения регионарных ЛУ (cN0) риск выявления регионарных метастазов после хирургического лечения достигает 20–33 % [12], но выполнение селективной шейной лимфодиссекции, согласно результатам крупных проспективных рандомизированных исследований [6, 7–10], значительно повышает выживаемость (в сравнении с ее уровнем при тактике динамического наблюдения). Следует отметить, что в случае отказа от селективной лимфодиссекции вероятность возникновения рецидива в регионарных ЛУ может достигать 37 % [13].

Полученные нами данные указывают на значительную вариабельность путей лимфооттока от первичной опухоли языка. В большинстве случаев визуализирован лимфоотток в ЛУ I–III уровней при преобладании одностороннего варианта лимфооттока. Это согласуется с результатами R. W. Farner и соавт., которые в 86 % случаев обнаружили сигнальные ЛУ на I–III уровнях [2].

Результаты нашего исследования подтверждают онкологическую обоснованность выполнения

Таблица 2. Распределение лимфатических узлов шеи, накапливавших радиофармпрепарат при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, в зависимости от уровня их расположения и варианта лимфооттока

Table 2. Distribution of cervical lymph nodes accumulating radiocontrast agent used in single-photon emission computed tomography according to their location and type of lymphatic outflow

Уровень расположения лимфатических узлов шеи Level of cervical lymph nodes	Число лимфатических узлов при Number of lymph nodes in			
	одностороннем лимфооттоке (n = 16) unilateral lymphatic outflow (n = 16)		двустороннем лимфооттоке (n = 10) bilateral lymphatic outflow (n = 10)	
	абс.	%	абс.	%
1A	1	6,25	2	20,00
1B	2	12,50	0	0
2A	13	81,25	6	60,00
2B	8	50	3	30,00
3	7	43,75	7	70,00
4	3	18,75	0	0
5A	0	0	0	0
5B	0	0	0	0

односторонней лимфодиссекции на стороне первичной опухоли у пациентов с ипсилатеральным лимфооттоком, так как ни у одного пациента с односторонней локализацией сигнальных ЛУ не было обнаружено метастазирования в ЛУ на противоположной стороне шеи. Более того, поскольку в большинстве случаев сигнальные ЛУ локализовались на I–III уровнях, возможно предположить, что объем шейной лимфодиссекции может быть ограничен этими уровнями.

Данное заключение согласуется с результатами исследования SENT с участием 415 больных раком ротовой полости cT1–2N0M0, в котором установлено, что после односторонней лимфодиссекции частота метастазирования в ЛУ противоположной половины шеи составила всего 6 % [12]. А.Р. Yuen и соавт., в свою очередь, продемонстрировали, что частота возникновения рецидивов в ЛУ контралатеральной половины шеи при раке языка cT1–2N0M0 составляет 3 % [16]. Y.C. Lim и соавт. не наблюдали метастатического поражения ЛУ противоположной половины шеи у больных раком языка, не имевших клинических признаков поражения шейных ЛУ [17]. Похожие данные были получены и в исследовании ACOSOG Z0360, в котором у больных с односторонним лимфооттоком метастазы в ЛУ противоположной половины шеи не выявлены ни в одном случае [2].

С другой стороны, полученные нами данные указывают на то, что выполнение односторонней лимфо-

диссекции на стороне поражения при двустороннем варианте лимфооттока от опухоли языка неоправданно, так как вероятность прогрессирования заболевания в ЛУ на контралатеральной стороне составляет 10 %. Поэтому при наличии двустороннего лимфооттока мы считаем необходимым выполнять лимфодиссекцию как на стороне поражения, так и на контралатеральной стороне шеи. Этот вывод согласуется с результатами исследования В. Olzow и соавт. [5], которые выявили двусторонние метастазы в шейных ЛУ у 20 % прооперированных больных раком ротоглотки (n = 352).

Морфологический статус сигнальных и регионарных ЛУ оценивался нами в соответствии с 2 моделями, предлагающими разные подходы к определению объема шейной лимфодиссекции. В соответствии с классическими представлениями [12, 13] сигнальными ЛУ являются узлы, накапливающие радиофармпрепарат и связанные с первичной опухолью приносящими лимфатическими сосудами. Если придерживаться такой модели, то информативность биопсии сигнального ЛУ у больных раком языка с клинической стадией cT1–2N0M0 не позволяет использовать ее в клинической практике, так как, по нашим данным, чувствительность составляет 33,3 %. Другая модель, описанная в мировой литературе [18], предполагает, что сигнальными ЛУ являются все узлы, накапливающие радиофармпрепарат, вне зависимости от удаленности от первичной опухоли. Наш опыт показывает, что при удалении в ходе лимфодиссекции всех ЛУ, накапливающих радиоколлаид, чувствительность метода повышается до 66,6 %, а в случае еще большего расширения объема лимфодиссекции и удаления указанных ЛУ и регионарных ЛУ, расположенных на тех же уровнях, чувствительность метода составляет 100 %.

Заключение

Определение особенностей лимфооттока от первичной опухоли и топографии сигнальных ЛУ у пациентов с плоскоклеточным раком языка cT1–2N0M0 позволяет индивидуализировать подходы к объему лимфодиссекции. В случае одностороннего лимфооттока от первичной опухоли выполнение односторонней лимфодиссекции онкологически оправданно, а в случае двустороннего лимфооттока даже у больных с латерально расположенной опухолью языка выполнение односторонней лимфодиссекции сопряжено с ощутимым (до 10 %) риском метастатического поражения ЛУ на контралатеральной стороне шеи. Шейная лимфодиссекция, которая включает в себя удаление всех ЛУ, накапливающих радиофармпрепарат, и регионарных ЛУ, расположенных на тех же уровнях, позволяет надежно предсказывать статус регионарных ЛУ, при этом чувствительность при прогнозировании метастатического поражения лимфатических узлов достигает 100 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Conway D.I., Purkayastha M., Chestnutt I.G. The changing epidemiology of oral cancer: definitions, trends, and risk factors. *Br Dent J* 2018;225(9):867–73. DOI: 10.1038/sj.bdj.2018.922.
- Farmer R.W., McCall L., Civantos F.J. et al. Lymphatic drainage patterns in oral squamous cell carcinoma: findings of the ACOSOG Z0360 (Alliance) study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152(4):673–7. DOI: 10.1177/0194599815572585.
- Krag D., Weaver D., Ashikaga T. et al. The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339(14):941–6. DOI: 10.1056/NEJM199810013391401.
- Раджабова З.А.-Г., Котов М.А., Новиков С.Н. и др. Поражение лимфатических узлов шеи с контралатеральной стороны после лечения рака языка с отсутствием клинических признаков метастазов в лимфатических узлах шеи (клинический случай). *Опухоли головы и шеи* 2019;9(3):83–8. [For citation: Radzhabova Z.A.-G., Kotov M.A., Novikov S.N. et al. A lesion of contralateral neck lymph nodes in oral tongue cancer with clinically negative neck lymph nodes (clinical case). *Opukholi golovy i shei* = *Head and Neck Tumors* 2019;9(3):83–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-3-83-88.
- Olzowy B., Tsalemchuk Y., Schotten K.J. et al. Frequency of bilateral cervical metastases in oropharyngeal squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of 352 cases after bilateral neck dissection. *Head Neck* 2011;33(2):239–43. DOI: 10.1002/hed.21436.
- 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.
- Vandenbrouck C., Sancho-Garnier H., Chassagne D. et al. Elective *versus* therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity: results of a randomized clinical trial. *Cancer* 1980;46(2):386–90. DOI: 10.1002/1097-0142(19800715)46:2<386::aid-cnrcr2820460229>3.0.co;2-9.
- Fakih A.R., Rao R.S., Borges A.M., Patel A.R. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1989;158(4):309–13. DOI: 10.1016/0002-9610(89)90122-0.
- Kligerman J., Lima R.A., Soares J.R. et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Am J Surg* 1994;168(5):391–4. DOI: 10.1016/s0002-9610(05)80082-0.
- Ren Z.H., Xu J.L., Li B. et al. Elective *versus* therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer: evidence from five randomized controlled trials. *Oral Oncol* 2015;51(11):976–81. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2015.08.009.
- 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.
- 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.
- Morton D.L. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clin Exp Metastasis* 2012;29(7):699–706. DOI: 10.1007/s10585-012-9503-3.
- Канаев С.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И. и др. Применение ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока у больных раком языка. *Вопросы онкологии* 2019;65(2):250–5. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Krzhivitskiy P.I. et al. SPECT-CT visualization of sentinel lymph nodes and lymph flow from tongue cancer. *Voprosy onkologii* = *Problems in oncology* 2019;65(2):250–5. (In Russ.)].
- 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.
- Yuen A.P., Ho C.M., Chow T.L. et al. Prospective randomized study of selective neck dissection *versus* observation for N0 neck of early tongue carcinoma. *Head Neck* 2009;31(6):765–72. DOI: 10.1002/hed.21033.
- Lim Y.C., Lee J.S., Koo B.S. et al. Treatment of contralateral N0 neck in early squamous cell carcinoma of the oral tongue: elective neck dissection *versus* observation. *Laryngoscope* 2006;116(3):461–5. DOI: 10.1097/01.mlg.0000195366.91395.9b.
- Den Toom I.J., Bloemena E., van Weert S. et al. Additional non-sentinel lymph node metastases in early oral cancer patients with positive sentinel lymph nodes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274(2):961–8. DOI: 10.1007/s00405-016-4280-2.

Вклад авторов

М.А. Котов, З.А.-Г. Раджабова: обзор публикаций по теме статьи, анализ данных, написание текста статьи;
 С.Н. Новиков: проведение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, лучевой терапии;
 П.И. Крживицкий: выполнение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии;
 О.И. Пономарева: выполнение магнитно-резонансной томографии;
 Е.В. Костромина: выполнение ультразвукового исследования;
 В.А. Кушнарв: выполнение патоморфологического исследования;
 М.А. Раджабова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

M.A. Kotov, Z.A.-G. Radzhabova: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;
 S.N. Novikov: single-photon emission computed tomography, radiotherapy;
 P.I. Krzhivitskiy: single-photon emission computed tomography;
 O.I. Ponomareva: magnetic resonance imaging;
 E.V. Kostromina: ultrasound examination;
 V.A. Kushnarev: pathomorphological examination;
 M.A. Radzhabova: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.А. Котов/M.A. Kotov: <https://orcid.org/0000-0002-2586-1240>
 З.А.-Г. Раджабова/Z.A.-G. Radzhabova: <https://orcid.org/0000-0002-6895-0497>

С.Н. Новиков/S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>
П.И. Крживицкий/P.I. Krzhivitsky: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>
О.И. Пономарева/O.I. Ponomareva: <https://orcid.org/0000-0002-7004-9630>
Е.В. Костромина/E.V. Kostromina: <https://orcid.org/0000-0002-4245-687X>
В.А. Кушнарeв/V.A. Kushnarev: <https://orcid.org/0000-0003-4608-934>
М.А. Раджабова/M.A. Radzhabova: <https://orcid.org/0000-0001-7490-4019>

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: 22.01.2020. **Принята к публикации:** 12.03.2020.
Article submitted: 22.01.2020. **Accepted for publication:** 12.03.2020.