

На правах рукописи

Котов Максим Андреевич

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

14.01.12 – онкология

14.01.13- лучевая диагностика, лучевая терапия.

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: кандидат медицинских наук
Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна

доктор медицинских наук
Новиков Сергей Николаевич

Официальные оппоненты: **Мудунов Али Мурадович**, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей, заведующий

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», отделение радионуклидной диагностики научного исследовательского онкологии института, заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2020 г. в _____ ч на заседании Диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, д.68, на сайте <http://www.niioncologii.ru> и на официальном сайте ВАК

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ежегодно в мире регистрируются 300 000 новых случаев рака полости рта и 145000 случаев летальных исходов [Bray F. et al., 2018]. В России в 2018 году грубый показатель заболеваемости населения раком губы, полости рта и глотки составил 1,52, 6,63 и 3,96 на 100 000 населения, соответственно. Грубый показатель смертности населения от рака губы, полости рта и глотки составил 6,4 на 100 000 населения [Каприн А.Д.соавт., 2019].

Метастатическое поражение лимфатических узлов является неблагоприятным прогностическим фактором, снижающий общую выживаемости на 30-50% [Sharma A. et al., 2018]. Частота скрытых метастазов в лимфатических узлах шеи, при плоскоклеточном раке полости рта составляет от 27,3% до 42% [Imai T. et al., 2017; Mermod M. et al., 2019;].Выполнение профилактической селективной шейной лимфодиссекции, которая может сопровождаться осложнениями, не всегда приводит к увеличению безрецидивной выживаемости. Диагностической процедурой, позволяющей уточнить показания к выполнению шейной лимфодиссекции, является биопсия сигнального лимфатического узла.

Проспективные рандомизированные исследования и мета-анализы указывают на высокую информативность (чувствительность - 87%, прогностическая ценность отрицательного ответа – 94%) биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта, [Liu M. et al., 2017].

Вместе с тем, количество проспективных исследований, посвященных анализу диагностических возможностей биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных злокачественными новообразованиями полости рта немногочисленны, а отечественные работы представлены небольшим количеством публикаций [Марголин Г. и соавт., 2018; Мусин Ш.И. и соавт., 2019;]

Степень разработанности темы исследования

Вопросы лечебной тактики в отношении шейного лимфатического коллектора у пациентов с ранним плоскоклеточным раком полости рта и отсутствием клинических и инструментальных данных поражения регионарных лимфатических узлов шеи в настоящее время продолжает изучаться различными научными группами. Профилактическая селективная шейная лимфодиссекция, показавшая преимущества по сравнению с тактикой динамического наблюдения в проспективных клинических исследованиях [D’Cruz A. et al., 2015]., дает преимущества в безрецидивной выживаемости около 30% пациентам и сопровождается осложнениями, степень которых зависит от объема выполняемой шейной лимфодиссекции. Альтернативным подходом служит выполнение биопсии сигнальных лимфатических узлов, информативность которой оценивалась в многочисленных исследованиях [Alkureishi L. et al., 2010; Civantos F. et al., 2010].

Исследователями изучено влияние на информативность биопсии сигнальных лимфатических узлов используемого радиоколлоида, метода визуализации путей лимфотока и определения топографии сигнальных лимфатических узлов, техники

операции и методов интраоперационного обнаружения лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоиды, протоколов патоморфологического исследования сигнальных и регионарных лимфатических узлов. В то же время остается не полностью решенной проблема наличия ложноотрицательных результатов, обусловленный широкой вариабельностью вариантов лимфотока и топографии сигнальных лимфатических узлов и сложностью интраоперационного поиска.

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

Цель исследования

Оценить клиническое значение биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациентов со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта

Задачи исследования

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

Научная новизна

1. Выполнен анализ частоты вариантов лимфотока от первичной опухоли слизистой оболочки полости рта и определена топография сигнальных лимфатических узлов у пациентов с злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта при помощи ОФЭКТ-КТ.
2. Изучена топография скрытых и явных метастазов у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.
3. Оценены диагностические характеристики методики биопсии сигнальных лимфатических узлов и предсказательная способность статуса сигнального лимфатического узла в отношении лимфатических узлов дистальных уровней.
4. Впервые предложена диагностическая модель выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов шеи при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта, при которой выполняются удаление лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоид, и регионарных лимфатических узлов, расположенных на том же уровне.

Теоретическая и практическая значимость

Показана целесообразность выполнения ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов для определения индивидуальных особенностей лимфотока от опухоли полости рта. Установлена высокая частота монолатерального лимфотока от

злокачественных новообразований языка, дна полости рта, щеки и нижней губы. Обнаружено, что для надежного определения статуса регионарных лимфатических узлов необходимо выполнение шейной лимфодиссекции в объеме удаления лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоиды, а также всех лимфатических узлов, расположенных на тех же уровнях, что и сигнальные лимфатические узлы. Уточнены методические особенности выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. Предложено выполнение билатеральной шейной лимфодиссекции при наличии билатерального лимфотока от опухоли слизистой оболочки полости рта.

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

Методология и методы исследования

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

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

Положения, выносимые на защиту

1. ОФЭКТ-КТ визуализация лимфотока от первичной опухоли позволяет индивидуально планировать объем профилактической селективной шейной лимфодиссекции у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта cT1-3N0M0.
2. Минимальный объем профилактической шейной лимфодиссекции у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта cT1-3N0M0 должен включать в себя удаление всех лимфатических узлов, расположенных на одном уровне с сигнальными лимфатическими узлами, накапливающих радиоколлоиды.
3. При моностеральной локализации сигнальных лимфоузлов у больных плоскоклеточным раком полости рта cT1-3N0M0 шейная лимфодиссекция может выполняться только на стороне локализации сигнальных лимфатических узлов. При билатеральном расположении сигнальных лимфатических узлов представляется обязательным выполнение лимфодиссекции с обеих сторон шеи.

4. При проведении биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта cT1-3N0M0 рекомендовано удаление и патоморфологическое исследование лимфатических узлов, накапливающих радиокolloиды, а также всех лимфатических узлов, расположенных на тех же уровнях, что и сигнальные лимфатические узлы.

Степень достоверности и апробации результатов

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

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на третьем онкологическом форуме юга России (Пятигорск, 20-21 сентября 2017 г.), X съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Сочи, 24 апреля 2018 г.), IV Петербургском международном форуме «Белые ночи 2018 г.» (Санкт-Петербург, 5-8 июля 2018 г.).

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

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

Внедрение результатов исследования

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

Личный вклад автора

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Структура и объем диссертации

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

Материалы и методы

Выполнен анализ данных комплексного обследования и лечения 63 пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. Все пациенты проходили обследование и лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр Онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2016 по 2019 годы. Работа включала в себя два раздела.

В первом разделе выполнялся анализ частоты вариантов лимфотока от первичной опухоли слизистой оболочки полости рта, а также топография лимфатических узлов, накапливающих радиофармпрепарат «Технефит», меченный изотопом Tc99m при помощи ОФЭКТ-КТ на данных 63 пациентов (таблица 1).

Во втором разделе оценивалась топография скрытых метастазов в лимфатических узлах шеи, которые исследовались патоморфологически, после выполнения стандартной шейной лимфодиссекции на стороне поражения, а также информативность методики биопсии сигнального лимфатического узла в рамках трех диагностических моделей на данных 33 пациентов.

Таблица 1. Характеристика пациентов группы исследования

	Абс.	%
Возраст	57,9±10,1 года (22 – 85)	
Мужской	34	54%
Женский	29	46%
Стадия (AJCC TNM 8)		
cT1N0M0	23	36,5%
cT1N1M0	3	4,8%
cT2N0M0	20	31,7%
cT2N1M0	7	11,1%
cT2N2M0	1	1,6%
cT3N0M0	1	1,6%
cT3N1M0	6	9,5%

cT3N2M0	2	3,2%
Локализация		
Язык (свободная часть)	55	87,3%
Дно полости рта	4	6,3%
Нижняя губа	2	3,2%
Щека	2	3,2%
Степень дифференцировки		
Умереннодифференцированный	31	49,2%
Высокодифференцированный	27	42,8%
Низкодифференцированный	5	8%

1. Визуализация лимфотока и сигнальных лимфатических узлов

Через 60-120 мин после перитуморальной подслизистой инъекции в четырех точках на 3, 6, 9 и 12 часах условного циферблата) коллоида, меченного радиоизотопом Tc99m, всем пациентам на гамма-камере «Symbia T16» (Siemens) выполнялась однофотонная эмиссионная компьютерная томография с компьютерной рентгеновской томографией (ОФЭКТ-КТ). Устанавливался и анализировался характер лимфотока (двухсторонний или односторонний), визуализация лимфатических сосудов, количество визуализированных лимфатических узлов и порядок их появления, уровень накопления радиоколлоида, топография лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоид, меченный Tc99m, согласно общепринятой анатомической классификации.

2. Интраоперационный поиск сигнальных лимфатических узлов

Через 12-18 часов, согласно двухдневному протоколу, у пациента выполнялся поиск сигнальных лимфатических узлов при помощи ручного стерильного гамма-зонда GammaFinder II (ООО «Медкомплект») во время выполнения стандартной шейной лимфодиссекции на стороне расположения первичной опухоли. Сигнальные лимфатические узлы (гамма активность выше 10) и лимфатические узлы второго порядка забирались отдельно с маркировкой стороны, уровня лимфатического коллектора и показателями гамма-зонда.

3. Протокол патоморфологического исследования сигнальных и регионарных лимфатических узлов

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

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

Патоморфологическая оценка регионарных лимфатических узлов шеи, не являющихся сигнальными, выполнялась по общепринятой методике.

4. Методы лечения

При проведении настоящего исследования пациенты подвергались различным вариантам специализированного лечения.

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

Перед химиолучевой терапией у 11 из 17 пациентов (64,7%) было проведено два курса индукционной химиотерапией по схеме цисплатин/карбоплатин совместно с 5-фторурацилом в полной дозе. Оценка эффекта производилась в соответствии с критериями RECIST 1.1. Полный регресс опухоли был достигнут у 1 пациента, частичный регресс у 5 пациентов, стабилизация у 4 пациентов, а у 2 пациентов зафиксировано прогрессирование заболевания.

Хирургическому лечению подверглись 46 из 63 пациентов (73%), из них 41 пациенту вместе с удалением первичной опухоли была выполнена односторонняя шейная лимфодиссекция на стороне поражения с обнаружением сигнальных лимфатических узлов.

Перед началом хирургического лечения 24 из 46 пациентов (52,2%) получили полихимиотерапию в неoadъювантном режиме по схеме цисплатин/карбоплатин в сочетании с 5-фторурацилом и последующей оценкой эффекта. Полный регресс был достигнут у 4 пациентов (16,6%), частичный регресс – у 15 (62,5%), стабилизация

наблюдалась у 4 пациентов (16,6%) и прогрессирование зафиксировано в одном случае (4,3%).

Характер хирургического лечения первичной опухоли определялся ее локализацией и степенью распространенности и заключался в ее полном удалении с достижением отрицательного края резекции (R0). Гемиглоссэктомия выполнена 18 пациентам (39,1%), резекция языка – 7 (15,35%), пункционная криодеструкция языка – 16 (34,8%), пункционная криодеструкция слизистой оболочки щеки – 1 (2,15%), резекция дна полости рта – 2(4,3%), резекция нижней губы – 2 (4,3%).

Адювантную дистанционную лучевую терапию в данной группе пациентов получили только 27 из 46 (58,7%), из них 26 получали одновременно с полихимиотерапией по схеме цисплатин/карбоплатин с редукцией дозы на 25%.

5. Наблюдение

Динамическое наблюдение за пациентами, которым было выполнено специализированное лечение, включало в себя контрольное обследование, с выполнением ультразвукового исследования мягких тканей и лимфатических узлов шеи и магнитно-резонансной томографии мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием, проводимое с периодичностью 1 раз в три месяца в течение первого года наблюдения, и 1 раз в 6 месяцев в течение второго года наблюдения. Далее контрольные осмотры пациентов осуществлялись с периодичностью 1 раз в год. Продолжительность динамического наблюдения за группой пациентов, включенных в исследование, составила 2 года.

6. Статистическая обработка результатов

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частота моностерального и билатерального лимфотока у пациентов с опухолями слизистой оболочки полости рта

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

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

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

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

Характер лимфотока в зависимости от распространенности первичной опухоли, оцениваемой по категории T классификации TNM AJCC 8, показал преобладание случаев монолатерального варианта лимфотока практически во всех категориях. Так при стадии T1, частота монолатерального варианта лимфотока составила 69,2%, при T2 – 64,3%, при T3 – в 6 из 9 случаев (66,7%). При этом статистически значимых различий не выявлялось ($p=0,929$).

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

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

При наличии перехода опухоли через срединную линию, частота билатерального лимфотока достигает 72,7% (8 из 11 случаев), а отношение рисков составляет 2,09 (95% доверительный интервал: 1,606 – 5,268, $p=0,223$).

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

Топография лимфотока и сигнальных лимфатических узлов

В качестве сигнальных лимфатических узлов мы рассматривали все лимфатические узлы, накапливающие радиокolloиды вне зависимости от их удаленности от первичной

опухоли. Данные топографии сигнальных лимфатических узлов 63 пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2. Топография лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоиды по данным ОФЭКТ-КТ

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

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

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

При опухолях языка, сигнальные лимфатические узлы располагаются преимущественно на уровнях IIA – в 44 из 55 случаев (80%), IIB – в 18 из 55 случаев (32,7%) и III – в 32 из 55 случаев (58,2%). В случае локализации первичной опухоли в области нижней губы наблюдается аналогичное топографическое расположение сигнальных лимфатических узлов в пределах уровней IIA – в двух случаях (100%) и IIB – в 1 из 2 случаев (50%). Опухоли дна полости рта характеризуются лимфотоком преимущественно в лимфатические узлы IA – в 2 из 4 случаев (50%) и IIA – в 2 из 4 случаев (50%) групп. Аналогичная топография сигнальных лимфатических узлов наблюдается в случае опухоли слизистой оболочки щеки. Следует отметить отсутствие статистически значимых различий в топографии сигнальных лимфатических узлов у больных с различной локализацией первичной опухоли полости рта ($p > 0,05$).

Распространённость первичной опухоли в соответствии с категорией T системы TNM 8 AJCC не влияет на характер топографии сигнальных лимфатических узлов

($p > 0,05$). В большинстве наблюдений сигнальные лимфатические узлы локализовались в пределах ПА, ПВ и Ш уровней регионарного лимфатического коллектора.

При высокодифференцированных новообразованиях наиболее часто сигнальные лимфатические узлы локализируются на уровне ПА – в 20 из 27 случаев (74,1%), Ш – 17 из 27 случаев (62,9%) и ПВ – в 10 из 27 случаев (37%). Умереннодифференцированные опухоли характеризовались практически аналогичной топографией – лимфатические узлы, накапливающие радиофармпрепарат локализовались на ПА, ПВ и Ш уровнях в 26 из 31 случаев (83,9%), в 11 из 31 случаев (35,5%) и в 16 из 31 случаев (51,6%), соответственно. Низкодифференцированные опухоли наблюдались только у 5 из 63 пациентов (7,9%). При этом сигнальные лимфатические узлы в 4 из 5 (80%) наблюдений локализовались на уровне ПА. Достоверной разницы в частоте накопления радиофармпрепарата в лимфатических узлах разного уровня не наблюдалось ($p > 0,05$).

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

Топография явных метастазов в лимфатических узлах шеи

Изучение частоты и топографии явных метастазов в шейных лимфатических узлах выполнялось путем анализа группы 9 пациентов, у которых были обнаружены метастазы в лимфатических узлах шеи, по результатам патоморфологического исследования лимфатических узлов, удаленных при стандартной радикальной шейной лимфодиссекции, включающей в себя удаление лимфатических узлов с 1 по 5 уровень. Выполнена стратификация пациентов по локализации, распространенности и степени дифференцировки первичной опухоли.

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

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

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

Анализ топографии метастатических лимфатических узлов в зависимости от размеров первичного опухолевого очага показал следующие результаты:

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

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

Топография скрытых метастазов в лимфатических узлах шеи

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

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

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

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

Во всех случаях скрытые метастазы в лимфатические узлы шеи (100%) были у пациентов с локализацией первичной опухоли в языке. В 2 случаях были поражены лимфатические узлы IIВ уровня и в 2 случаях – уровня III.

В одном случае из четырех (25%) скрытое метастатическое поражение лимфатических узлов на третьем уровне шейного лимфатического коллектора наблюдалось при распространении первичной опухоли T1. В остальных 3 случаях (75%) микрометастазы в лимфатических узлы зафиксированы при распространении первичной опухоли, соответствующей критерию T2.

Скрытое метастатическое поражение лимфатических узлов в 2 из 4 случаев (50%) отмечалось при высокой степени дифференцировки опухоли и в 2 из 4 случаев (50%) при умереннодифференцированной первичной опухоли.

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

Результаты динамического наблюдения в группе пациентов с отсутствием клинического поражения лимфатических узлов шеи (сN0)

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

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

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

Анализ данных, полученных при обследовании, лечении и динамическом наблюдении 33 больных с отсутствием клинического поражения лимфатических узлов

шеи показал, что у 12 пациентов с билатеральным вариантом лимфотока от первичной опухоли прогрессирование в регионарных лимфатических узлах шеи на стороне поражения было зарегистрировано только в одном случае, что составило 8,3%. Также еще в одном случае (8,3%) был отмечен рецидив заболевания в лимфатических узлах, расположенных на противоположной стороне. У 21 пациента с молатеральным вариантом лимфотока случаев рецидива в лимфатических узлах противоположной стороны шеи не наблюдалось, частота возникновения рецидива в лимфатических узлах ипсилатеральной стороны шеи составила 14,3% (3 из 21 случая).

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

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

Оценка диагностических показателей биопсии сигнальных лимфатических узлов

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

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

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

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

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

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

В рамках представленного исследования проанализированы результаты лечения и динамического наблюдения за 33 больными плоскоклеточным раком полости рта cT1-3N0M0 с локализацией первичной опухоли в области свободной части языка, дна полости рта и нижней губы. Подробная характеристика исследуемой группы представлена в таблице 3.

Таблица 3. Характеристика группы пациентов с плоскоклеточным раком полости рта cT1-3N0M0, подвергшихся биопсии сигнальных лимфатических узлов шеи

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

Умереннодифференцированный	17	51,5
Низкодифференцированный	3	9,0
Вариант лимфотока		
Монолатеральный	21	63,6
Билатеральный	12	36,4

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

В рамках второй диагностической модели, количество истинно положительных заключений увеличилось до 3, количество ложноотрицательных заключений сократилось до 1, в оставшихся 29 наблюдениях были получены истинно отрицательные заключения.

Если использовать диагностическую модель № 3, то количество истинно положительных результатов увеличивается до 4, количество истинно отрицательных случаев составило 29, ложноположительные и ложноотрицательные результаты не наблюдаются.

Таблица 4. Информативность методики биопсии сигнального лимфатического узла в соответствии с тремя диагностическими моделями

Показатель	Модель 1	Модель 2	Модель 3
Чувствительность	25% (ДИ:0,63 - 80,59)	75% (ДИ:19,41 – 99,37)	100% (ДИ:39,8 - 100)
Специфичность	100% (ДИ:88-100)	100% (ДИ:88 – 100)	100% (ДИ:88 – 100)
Диагностическая точность	90,9% (ДИ:75,67 – 98,08)	97% (ДИ: 84,2- 99,9)	100% (ДИ:89,42 – 100)
ПЦПО	100%	100%	100%
ПЦОО	90,6% (ДИ:84,59 – 94,45)	96,7% (ДИ:84,2 – 99,4)	100%

При анализе данных таблицы 4 показано достоверное различие в чувствительности диагностической модели №3 и диагностической модели №2, при выполнении биопсии сигнальных лимфатических узлов ($p=0,0007$). с достоверных различий в остальных вариантах попарных сравнений обнаружено не было ($p < 0,05$). При сравнении специфичности диагностических моделей достоверных различий получено не было.

Оценка диагностических свойств биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациентов с плоскоклеточным раком языка cT1-2N0M0

Исследуемая группа составила 26 пациентов с плоскоклеточным раком свободной части языка cT1-2N0M0. Подробная характеристика исследуемой группы пациентов представлена в таблице 5.

Таблица 5. Характеристика группы пациентов с плоскоклеточным раком языка cT1-2N0M0, подвергшихся биопсии сигнальных лимфатических узлов шеи

Признак	Количество пациентов N=26	
	Абс.	%
Возраст	55,4 ±10,1 (33 – 84)	
Пол		
Мужчины	14	53,8
Женщины	12	46,2
Переход за срединную линию		
Да	5	19,2
Нет	21	80,8
Распространённость		
T1	14	53,8
T2	12	46,2
Степень дифференцировки		
Высокодифференцированный	9	34,6
Умереннодифференцированный	15	57,7
Низкодифференцированный	2	7,7
Вариант лимфотока		
Монолатеральный	16	61,5
Билатеральный	10	38,5

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

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

При использовании диагностическая модель № 3 количество истинно положительных результатов увеличивается до 3, при отсутствии ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Таблица 6. Информативность методики биопсии сигнального лимфатического узла в соответствии с тремя диагностическими моделями

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

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

При анализе данных таблицы 6 показано достоверное различие в чувствительности диагностической модели №3 и диагностической модели №2, при выполнении биопсии сигнальных лимфатических узлов ($p=0,00092$). с достоверных различий в остальных вариантах попарных сравнений обнаружено не было ($p < 0,05$). При сравнении специфичности диагностических моделей достоверных различий получено не было.

ВЫВОДЫ

1. При плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта cT1-3N0-2M0 при визуализации лимфотока от первичной опухоли методом ОФЭКТ-КТ преобладает монолатеральный вариант лимфотока. Частота монолатерального варианта лимфотока составляет 66,7%, билатерального варианта – 33,3%. Расстояние от медиального края опухоли до срединной линии менее 4 миллиметров повышает вероятность билатерального оттока в 2,09 раза ($p=0,223$)
2. При плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта cT1-3N1-2M0 при визуализации лимфотока от первичной опухоли методом ОФЭКТ-КТ наиболее часто отмечается накопление радиофармпрепарата в лимфатических узлах, расположенных на уровнях I-III лимфатических узлов. Накопление радиоколлоидов на уровне 4 было зафиксировано у 11,1% пациентов, а на уровнях 5А и 5В в 3,2% и 4,8% случаев соответственно.
3. При плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта cT1-3N0-0M0 частота субклинического поражения лимфатических узлов шеи составила 12,1%, при этом в 100% случаев они локализуются на уровнях II-III и являются изолированными. Субклиническое метастатическое поражение лимфатических узлов IV и V уровня не было обнаружено у данной группы пациентов.
4. При плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта cT1-3N0-0M0 не наблюдалось субклинического поражения лимфатических узлов на уровнях, расположенных дистальнее уровня накопления радиофармпрепарата по данным ОФЭКТ-КТ.
5. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при плоскоклеточном раке полости рта cT1-3N0, при которой удаляются только лимфатические узлы, накапливающие радиоколлоиды и находящиеся в непосредственной близости от первичной опухоли и/или связанные с первичной опухолью «дорожкой» приносящих лимфатических сосудов имеет показатели чувствительности, специфичности, диагностической точности и прогностической ценности положительного и отрицательного ответа равные 25%, 100%, 90,91%, 100% и 90,62% соответственно.
6. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при плоскоклеточном раке полости рта cT1-3N0, при которой удаляются все лимфатические узлы, накапливающие радиоколлоиды имеет показатели чувствительности, специфичности,

диагностической точности и прогностической ценности положительного и отрицательного ответа равные 75%, 100%, 96,97%, 100% и 96,67% соответственно. В случае дополнительного удаления регионарных лимфатических узлов на тех же уровнях чувствительность возрастает до 100%

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью планирования объема шейной лимфодиссекции всем пациентам с плоскоклеточным раком полости рта стадии cT1-3N0M0 рекомендовано выполнение ОФЭКТ-КТ визуализации лимфотока и определение топографии лимфатических узлов, накапливающих радиофармпрепарат.
2. У пациентов с плоскоклеточным раком полости рта стадии cT1-3N0M0 при наличии латерализованной опухоли полости рта и молатерального варианта лимфотока по данным ОФЭКТ-КТ рекомендовано выполнение молатеральной шейной лимфодиссекции на стороне поражения, а при билатеральном варианте лимфотока – двухсторонней шейной лимфодиссекции.
3. У пациентов с плоскоклеточным раком полости рта стадии cT1-3N0M0 при выполнении биопсии сигнальных лимфатических узлов рекомендовано удалять все лимфатические узлы, накапливающие радиофармпрепарат по данным ОФЭКТ-КТ, а также все лимфатические узлы, расположенные на том же уровне.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Котов М.А., Раджабова З.А., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Пономарева О.И., Костромина Е.В., Кушнарев В.А., Раджабова М.А.** Биопсия сигнального лимфатического узла шеи при плоскоклеточном раке языка cT1–2N0: проспективное одноцентровое исследование/Опухоли головы и шеи. – 2020-Т.10-№1. -С.84-92.
2. Раджабова З.А., **Котов М.А.,** Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Пономарева О.И., Костромина Е.В., Кушнарев В.А., Артемьева А.С., Раджабова М.А. 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-Т.9-№3 -С.83-88.
3. **Котов М.А.,** Раджабова З.А., Артемьев С.С., Степанова Е.О., Раджабова М.А. Эволюция концепции биопсии сигнального лимфатического узла при раке головы и шеи: от визуализации лимфатических сосудов до сигнальных узлов (обзор литературы)/ Практическая онкология. - 2018 -Т.19. - №3. – С.299-310.
4. Канаев С.В, Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Раджабова З.А., **Котов М.А.,** Пономарева О.И. Гиршович М.М., Артемьев С.С. Артемьева А.С., Мельник Ю.С. Применение ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока у больных раком языка/Вопросы онкологии. – 2019.- Т.65 - №2. –С.250-255.
5. S. Novikov.SPECT-CT visualization of lymph flow pattern for radiotherapy planning in patients with tongue cancer/ S. Novikov, P. Krzhivitsky, Z. Radzhabova, M. Girshovich, **M. Kotov**, O. Ponomareva, R. Nazhmutdinov, J. Melnik, S. Kanaev//ESTRO 38. – Milan, Italy, 2019.