

¹ *Национальный
медицинский
исследовательский центр
онкологии им. Н.Н. Петрова
Минздрава России
(Санкт-Петербург, Россия)*

² *Военно-медицинская
академия
имени С.М. Кирова
(Санкт-Петербург, Россия)*

ЭВОЛЮЦИЯ КОНЦЕПЦИИ БИОПСИИ СИГНАЛЬНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА ПРИ РАКЕ ГОЛОВЫ И ШЕИ: ОТ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ ДО СИГНАЛЬНЫХ УЗЛОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.А. Котов¹, З.А.-Г. Раджабова¹, С.С. Артемьев¹, Е.О. Степанова¹,
М.А. Раджабова²

THE HISTORY OF SENTINEL NODE BIOPSY IN HEAD AND NECK CANCER: FROM VISUALIZATION OF LYMPHATIC VESSELS TO SENTINEL NODES (REVIEW)

М.А. Котов¹
Врач-онколог,
хирургическое отделение опухолей головы и шеи,
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Петрова,
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68.
Тел.: 8 (999) 190-02-18,
E-mail: dr:kotovmaxim@gmail.com.
SPIN-код: 5761-6697.

З.А.-Г. Раджабова¹
Кандидат медицинский наук, врач-онколог,
заведующий хирургическим отделением опухолей головы и шеи,
Тел.: 8 (965) 777-59-99,
E-mail: radzam@mail.ru.
SPIN-код: 5137-6393.

С.С. Артемьев¹
Врач-онколог,
хирургическое отделение опухолей головы и шеи.
Тел.: 8 (921) 330-44-00,
E-mail: semen_artemiev@mail.ru.
SPIN-код: 3123-5702.

Е.О. Степанова¹
Клинический ординатор,
хирургическое отделение опухолей головы и шеи.
Тел.: 8 (931) 577-47-72,
E-mail: stepanovaeko@mail.ru.

М.А. Раджабова²
Студент,
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова,
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
Тел.: 8 (931) 577-47-72,
E-mail: vmeda-na@mail.ru.

М.А. Котов¹
Oncologist,
N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center,
197758, Russia, St. Petersburg, Pesochniji, Leningradskaya ul., 68.
Phone: 8 (999) 190-02-18,
E-mail: dr:kotovmaxim@gmail.com.
SPIN-code: 5761-6697.

Z.A.-G. Radzhabova¹

Candidate of Medicine, Oncologist,
Head of Surgical Department of Head and Neck Tumors.
Phone: 8 (965) 777-59-99,
E-mail: radzam@mail.ru.
SPIN-code: 5137-6393.

S.S. Artemiev¹

Oncologist.
Phone: 8 (921) 330-44-00,
E-mail: semen_artemiev@mail.ru.
SPIN-code: 3123-5702.

E.O. Stepanova¹

Resident.
Phone: 8 (931) 577-47-72,
E-mail: stepanovaeko@mail.ru.

M.A. Radzhabova²

Student,
Kirov Military Medical Academy,
194044, Russia, St. Petersburg,
ul. Akademika Lebedeva, 6.
Phone: 8-812-292-32-55,
E-mail: vmeda-na@mail.ru.

Целью данного обзора является описание истории методики биопсии сигнального лимфатического узла при раке головы и шеи. Биопсия сигнального лимфатического узла – это минимально инвазивная процедура, позволяющая отбирать тех пациентов, которым необходимо проводить лечение по поводу метастатического поражения лимфатических узлов шеи. Несмотря на то, что данная процедура недавно была одобрена для раннего рака полости рта, первые исследования по визуализации шейных лимфатических сосудов были опубликованы в 1960-х гг. В 1980-х гг. начались исследования по картированию лимфатического оттока от специфических локализаций головы и шеи. Биопсия сигнального лимфатического узла была в дальнейшем разработана в 1990-х гг., и после валидации в этом веке применяется рутинно в нескольких центрах, занимающихся опухолями головы и шеи. Новые технологии могут в дальнейшем повысить точность биопсии сигнального лимфатического узла, особенно при сложных локализациях опухоли, например, на дне полости рта.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, рак полости рта, биопсия сигнальных лимфатических узлов.

The purpose of this review is to describe the history of the biopsy technique of the signaling lymph node in head and neck cancer. Biopsy of the signaling lymph node is a minimally invasive procedure that allows selection of those patients who need to be treated for metastatic lesions of the lymph nodes of the neck. Despite the fact that this procedure was recently approved for early oral cancer, the first studies on the visualization of cervical lymph vessels were published in the 1960s. In the 1980s, studies began on mapping lymphatic outflow from specific localization of the head and neck. Biopsy of the signaling lymph node was further developed in the 1990s and after validation in this century is routinely used in several centers dealing with head and neck tumors. New technologies can further improve the biopsy accuracy of the signaling lymph node, especially in complex tumor localizations, for example, the bottom of the oral cavity.

Keywords: head and neck tumors, oral cavity cancer, biopsy of the signaling lymph nodes.

Введение

Биопсия сигнального лимфатического узла – это диагностическая процедура, позволяющая стадировать заболевание, применяемая при различных опухолях. Целью процедуры является определение опухолевого поражения сигнального лимфатического узла. Под сигнальным лимфатическим узлом понимают лимфатический узел, находящийся на пути прямого лимфатического оттока от первичной опухоли [1]. Концепция основана на предположении, что лимфатический отток от первичной опухоли распространяется последовательно к сигнальному лимфатическому узлу, а затем к другим регионарным лимфатическим узлам. Таким образом, сигнальный лимфатический узел будет с большой вероятностью поражен при метастатическом поражении лимфатических узлов. Результат гистологического исследования сигнального лимфатического узла должен отражать патоморфологический статус всего лимфатического бассейна, и в случае метастатического поражения сигнального лимфатического узла выполняется дополнительное лечение в

отношении лимфатических узлов шеи (в том числе и хирургическое). Отрицательный статус сигнального лимфатического узла, однако оправдывает тактику динамического наблюдения, позволяющую избежать необоснованных лимфодиссекций и связанных с ними нежелательных косметических последствий, нахождения в стационаре, стоимость лечения, а также утрату барьера распространения опухоли в случае рецидива или вторичной опухоли головы и шеи.

Обычная биопсия сигнального лимфатического узла состоит из предоперационного перитуморального введения технеция ^{99m}Tc в нанокolloидном альбумине (или аналогичном радиофармпрепарате) с последующей визуализацией путем использования планарной лимфостинциграфии или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ). Основываясь на результатах предоперационной лимфосцинтиграфии, на коже делают отметку. Во время хирургической операции в опухоль вводят синий краситель. Этот краситель также поступает в сигнальный лимфатический узел, окрашивая в синий цвет

его и приносящий лимфатический сосуд. Биопсия сигнального лимфатического узла проводится под общей анестезией, а поиск сигнального лимфатического узла осуществляется с помощью комбинации портативного детектора гамма излучения и анализа окрашивания приносящего лимфатического сосуда метиленовым синим. Идеально, если один или несколько синих или радиоактивных («горячих») лимфатических узлов обнаруживаются и удаляются, а также совпадение данных ОФЭКТ-КТ и данных гамма-датчика с окрашиванием лимфатических узлов. После хирургического удаления сигнальный лимфатический узел подвергается тщательному гистологическому исследованию с использованием методики серийно-ступенчатых срезов и иммуногистохимического исследования.

Биопсия сигнального лимфатического узла в настоящее время является стандартным вмешательством при меланоме и раке молочной железы. Методика биопсии сигнального лимфатического узла при раке головы и шеи только развивается и принята только при раннем плоскоклеточном раке полости рта с T1-2N0 подходящем для трансоральной резекции без доступа на шею для резекции и реконструкции. В данном обзоре описывается эволюция и валидация данной методики с особым акцентом на рак полости рта.

Лимфатическая система человека

Herophilus (300 г. до н.э.) из Александрии впервые обнаружил лимфатические сосуды, хотя он считал их кровеносными [2]. Название лимфатическим сосудам было дано Томасом Бартолини (1616–1680) из Дании [3]. Вирхов в XIX веке сформулировал теорию, согласно которой лимфатические узлы фильтруют из лимфы твердые частицы. Для определения барьерной функции лимфатических узлов несколько исследователей в экспериментах на животных вводили твердые частицы или опухолевые клетки в приносящие лимфатические сосуды. Опухолевые эмболы были немедленно захвачены в субкапсулярных синусах и не распространялись к следующим лимфатическим узлам в течение некоторого времени [4]. Анатомию лимфатической системы шеи описал в 1932 г. Рувьер [5].

Шейная лимфатическая система

Основываясь на данных наблюдения за большими группами пациентов, Линдберг [6], Byers с соавторами [7, 8] и Shah с соавторами [9] описали общие паттерны лимфатического оттока от различных локализаций опухолей головы и шеи. Знание этих паттернов позволяло выполнять шейную лимфодиссекцию в пределах лимфатических узлов высокого риска. Концепция сигнального лимфатического узла является продолжением данной философии. Однако данные клинических исследований достаточно трудно применить к конкретной клинической ситуации. В своей работе Byers с соавторами [10] обнаружили у 16% из

277 пациентов с плоскоклеточным раком языка «пропущенные метастазы», которые обходят ближайшие лимфатические узлы первого порядка. Кроме того, на шее располагается более 100 лимфатических узлов, и необходимо определить риск поражения лимфатических узлов у каждого конкретного пациента. Биопсия сигнального лимфатического узла позволяет это выполнить.

Лимфатическое картирование

Визуализация лимфатической системы у человека с использованием прямого метода катетеризации лимфатических сосудов и введением водорастворимого контрастного материала впервые была описана Kinmonth в 1952 г. [11]. Данная методика применялась для исследования лимфатической системы верхних и нижних конечностей. Использование масляного контраста расширило клиническое применение лимфоангиографии, позволяя лучше визуализировать лимфатические узлы, например, в забрюшинном пространстве [12].

Визуализация шейной лимфатической системы

Лимфоангиография была разработана несколько лет спустя. В 1960 г. было доложено о лимфоангиографии с использованием водорастворимого контраста, визуализация шейных лимфатических узлов при помощи масляного контрастного материала была описана двумя годами позднее. Оригинальная методика требовала канюлизации лимфатических сосудов в трех отдельных местах [16], позднее шейная лимфоангиография проводилась с использованием одного ретроаурикулярного доступа для канюлизации глубокого заушного лимфатического сосуда и введением масляного контрастного материала, что было представлено на 100 пациентах Fish и Sigel [17]. Они продемонстрировали существование отдельных каналов оттока от места введения, а также наличие обходного лимфотока, в случае если имеет место метастатический блок. Отсутствие лимфатического оттока на противоположной стороне считается очень важным при оценке возможных паттернов метастазирования [17]. Fish выполнил данную процедуру 20 пациентам с раком гортани и глотки и обнаружил блок прохождения масляного контрастного материала у всех пациентов. Блок в лимфатической системе необязательно предполагает наличие метастазов рака, ретикулярная или лимфатическая гиперплазия шейных лимфатических узлов также может вызвать обструкцию лимфатического оттока. Хотя шейная лимфоангиография как самостоятельный метод не может быть использована для подтверждения наличия метастазов в шейных лимфатических узлах, считается что отсутствие блока и дефекта заполнения лимфатического узла может исключить наличие метастазов рака [18].

Schwaband и Winkel [19] выполнили лимфосцинтиграфию после заушного подкожного введения

коллоида, меченного Золотом 185. Конгломераты метастатических лимфатических узлов создавали дефекты на скинтиграммах, тогда как небольшие метастазы в лимфатических узлах не определялись данным методом. Аналогичные результаты были доложены Zita в 1967 г. [20]. Fernholz [21] доложил о выполнении 67 таких процедур у пациентов с раком головы и шеи после введения препарата в первичную опухоль различных локализаций, например, сосцевидный отросток, переднюю часть языка, заднюю часть языка, слизистую оболочку щеки и нижнюю губу. Визуализация различных зон лимфатических узлов была наилучшей при первичной локализации опухоли в языке. При исследовании лимфатических узлов, которые не пальпировались при осмотре, но были поражены метастазами опухоли, при использовании данной методики, не были с уверенностью обнаружены [21]. Из-за более благоприятных физических свойств технеций 99m заменил золото 198 на месте радионуклида для скинтиграфии. Thommesen и соавторы [22] изучали лимфосцинтиграфические паттерны в области головы и шеи у 45 здоровых людей после подслизистого введения коллоида $^{99m}\text{Tc-Sn}$ сульфида и обнаружили значительное изменение количества визуализируемых лимфатических узлов и накопленной радиоактивности [22]. В 1987 г. Hildmann и соавторы [23] были первыми, кто использовал коллоид, меченный технецием 99m , для лимфосцинтиграфии у пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи. Группе пациентов из 23 человек с раком глотки и гортани был введен препарат с двух сторон околосрединно в слизистую оболочку носоглотки и твердого неба. Паттерн лимфатического оттока крайне варьировался, и микрометастазы не были обнаружены [23].

Sri-Pathmanathan and Railton [24] провели пилотное исследование для оценки роли лимфосцинтиграфии в выявлении метастазов в лимфатические узлы шеи у 16 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта, которые получили инъекцию микроколлоида сульфида технеция 99m над каждым сосцевидным отростком. Перфузионные и щелевые дефекты считались патологией. Не было ложноположительных результатов, но наблюдались ложноотрицательные. Эти исследования предоставили обширную информацию о лимфатической системе шеи в целом, однако не представляли ценности для обнаружения скрытых метастазов в лимфатических узлах.

Перитуморальные инъекции были введены в 80-е годы и заменили катетеризацию шейных лимфатических сосудов паттерна оттока от первичной опухоли. Лимфосцинтиграфия после перитуморального введения микроколлоида сульфида технеция 99m уже использовалась в 1981 г. для оценки статуса лимфатических узлов шеи до операции у небольшой группы пациентов с плоскоклеточным раком полости рта. Различия в интенсивности изображения между двумя сторонами шеи использовались для прогно-

зирования наличия метастазов. Данная методика точно предсказала наличие метастазов у двух из двух пациентов с пальпируемыми лимфатическими узлами и отсутствие метастазов у 3 из 4 пациентов с клинически отрицательными лимфатическими узлами [25]. Более десятилетия спустя Terui с соавторами [26] доложили о лимфосцинтиграфии, выполненной через 3 часа после перитуморального введения коллоида сульфидарения, меченного технецием 99m у 21 пациента с раком головы и шеи, из которых у 6 был рак слизистой (ретромолярная зона). Области шеи визуализировались у 86% пациентов на пораженной стороне и у 91% – на здоровой стороне. В среднем, у пациента было визуализировано 4,8 лимфатических узлов на пораженной стороне и 5,5 лимфатических узлов на здоровой стороне. Klutmann с соавторами [27] наблюдали лимфоотток у 53 из 75 пациентов (71%) с плоскоклеточным раком головы и шеи после перитуморальных инъекций коллоида, меченного технецием 99m . Неожиданный лимфатический отток обнаружен у 17 (23%) пациентов с клинически негативными и позитивными лимфатическими узлами шеи. Исследователи заявили, что абберантный лимфатический отток может влиять на планирование лечения отдельного пациента [27]. Исследования лимфосцинтиграфии с использованием перитуморальных инъекций в настоящее время является основой для обнаружения сигнальных лимфатических узлов.

Биопсия сигнального лимфатического узла

В 1960 г. Gould с соавторами использовал термин сигнального лимфатического узла для описания лимфатического узла в его типичном анатомическом расположении (т.е. под двубрюшной мышцей), который после гистологического исследования предлагал решить вопрос о выполнении радикальной шейной лимфодиссекции одновременно с паротидэктомией. Биопсия сигнального лимфатического узла после лимфатического картирования была впервые описана в 1977 г. Canabas [29] при раке полового члена. Лимфоангиография показала прямой отток от полового члена в лимфатические узлы, расположенные около поверхностной надчревной вены. После выполнения разреза вдоль паховой связки сигнальный лимфатический узел был обнаружен пальпаторно. Лимфатические пути оттока в подвздошные лимфатические узлы без оттока в сигнальный лимфатический узел не были продемонстрированы, не было и вовлечения пахово-бедренных лимфатических узлов без вовлечения сигнального лимфатического узла [29].

В 1992 г. Мортон с соавторами [30] впервые описали использование внутривенной инъекции изосульфана синего для лимфатического картирования и локализации сигнального лимфатического узла у пациентов со злокачественной меланомой кожи.

Через год Alex и Krag [31] описали перитуморальную внутрикожную инъекцию радиоактивного индикатора (коллоид серы, меченный технецием 99m) с последующей предоперационной визуализацией и интраоперационной радиолокализацией при помощи гамма-зондов сигнальных лимфатических узлов у пациентов с меланомой. Концепция сигнального лимфатического узла была хорошо изучена и проверена при меланоме кожи и раке молочной железы до введения этой методики при раке полости рта [32, 33].

Биопсия сигнального лимфатического узла при раке полости рта

Как и в первом описании, сигнальные лимфатические узлы в некоторых исследованиях определялись на основании анатомического анализа: ожидаемые паттерны лимфатического оттока от латеральных и срединных опухолей полости рта, ротоглотки и гортани. Фактически, это уровни лимфатических узлов, включенных в селективную шейную диссекцию [34]. Первый зарегистрированный случай, когда метастазы плоскоклеточного рака головы и шеи в лимфатические узлы были успешно определены при помощи биопсии сигнального лимфатического узла с использованием гамма-датчика, был у пациента с раком надгортанника [35]. Изначально были трудности с методикой.

Pitman с соавторами [36] вводили 0,3–0,5 мл синего красителя изосульфана в слизистую оболочку, окружающую опухоль, 6 пациентам с клинически негативными лимфатическими узлами и 9 пациентам с клинически позитивными лимфатическими узлами, однако ни одного окрашенного в синий цвет лимфатического узла не было обнаружено во время операции после разведения кожных лоскутов для шейной лимфодиссекции. Предлагаемые потенциальные объяснения были ограничены количеством вводимого красителя, быстрым прохождением и более глубоким расположением сигнальных лимфатических узлов по сравнению с другими частями тела. Они предложили сочетать синий краситель с лимфосцинтиграфией [36]. Koch с соавторами [37] выполняли перитуморальные инъекции коллоида серы, меченого технецием 99m в квадранты вокруг первичной опухоли с последующей незамедлительной динамической лимфосцинтиграфией у 5 пациентов с раком полости рта и ротоглотки. Только у 2 пациентов сигнальные лимфатические узлы были обнаружены. Определенные проблемы были с техникой внутрислизистой инъекции, тесными пространственными отношениями между сигнальным лимфатическим узлом и местом инъекции, скрывающим лимфатические сосуды и сигнальные лимфатические узлы на сцинтиграмме, затрудняющее обнаружение сигнальных лимфатических узлов при помощи зонда, а также сигнальные лимфатические узлы с метастазом в лимфатическом узле больших размеров, приво-

дящим к обструкции и отклонению потока лимфы и предшествующее облучение шеи, повреждающее лимфатические пути [37]. Вскоре после этих публикаций Shoaib и соавторы [38] сообщили об инъекции только синего красителя у 13 пациентов и инъекции – у 13 пациентов синего красителя с альбумином, меченными технецием 99m. В группе пациентов с синим красителем только у 5 пациентов (38%) был идентифицирован сигнальный лимфатический узел, тогда как у всех анализируемых пациентов с синим красителем и альбуминным коллоидом, меченным технецием 99m, по меньшей мере один сигнальный лимфатический узел был определен. В последней группе пациентов опыт, полученный в первой группе пациентов, может привести к системной ошибке при сравнении данных техник. На основе этого пилотного исследования они сформулировали методику для биопсии сигнального лимфатического узла у пациентов с раком слизистых оболочек головы и шеи, состоящей из предоперационной лимфосцинтиграфии, интраоперационной идентификации при помощи гамма датчика и синего красителя [38]. Этот тройной метод с тех пор является стандартным методом для рака слизистой оболочки головы и шеи, хотя в настоящее время некоторые хирурги не используют синий краситель из-за воспринимаемой ограниченной дополнительной ценности. В 2001 г. первая международная конференция по биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке слизистых головы и шеи была проведена в Глазго, Соединенное Королевство [39]. С тех пор успешные конференции проводились в Цюрихе (Швейцария), Копенгагене (Дания), Майами (США), Амстердаме (Нидерланды) и Брюсселе (Бельгия). Семнадцатая международная конференция по биопсии сигнального лимфатического узла состоялась в Риме (Италия) в апреле 2015 г.

На первой международной конференции были определены различия в радиоактивных коллоидах, протоколах лимфосцинтиграфии и хирургических вмешательствах между представленными исследованиями [39]. На второй конференции в 2003 г. представленные валидирующие исследования были суммированы и сравнены с литературными данными, и был сделан вывод о том, что концепция биопсии сигнального лимфатического узла для раннего рака полости рта и ротоглотки была достаточно проверена. Консенсус конференции привел к определению минимальных методологических требований для точной биопсии сигнального лимфатического узла: использование радиофармпрепарата, лимфосцинтиграфия и использование ручного гамма-датчика для лимфатического картирования как минимальных требований. Использование общепринятой окраски гематоксилином и эозином и иммуногистохимическое исследование на цитокератин считалось обязательным. Была рекомендована поэтапная секция

целого лимфатического узла с интервалами 150 микрометров [40]. Позднее, в соответствии с лучшими практическими рекомендациями для проведения биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациентов с ранним плоскоклеточным раком полости рта разрабатывались рамки для разрабатываемых в настоящее время рекомендаций для его использования [41].

После того, как концепция сигнального лимфатического узла для плоскоклеточного рака полости рта была валидирована в нескольких исследованиях, в которых пациенты подвергались избирательной шейной лимфодиссекции после биопсии сигнального лимфатического узла [42, 43], было проведено несколько проспективных наблюдательных исследований. В этих исследованиях шейная лимфодиссекция выполнялась только тогда, когда сигнальный лимфатический узел содержал метастаз, в то время как стратегия динамического наблюдения применялась, когда сигнальный лимфатический узел не содержал метастазы опухоли. В Европейском многоцентровом исследовании [42] из 134 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта с T1-T2/N0, у 79 пациентов выполнили биопсию сигнального лимфатического узла в качестве единственного стадирующего метода. У 72 пациентов (91%) сигнальный лимфатический узел был успешно удален. Используя эталонные стандарты 5-летнего наблюдения после стадирования при помощи биопсии сигнального лимфатического узла, определена чувствительность 87% и предсказательная ценность отрицательного ответа 94% [42]. В крупном немецком одноцентровом исследовании [44] у 103 пациентов с раком полости рта и ротоглотки только у 8,7% пациентов была увеличена стадия, но не было обнаружено ложноотрицательных результатов на стороне поражения в течение среднего времени наблюдения 6,7 лет. Лимфосцинтиграфия выявляла «горячие пятна» в 98% случаев, частота выявления на операции составила 96%, и среднее количество сигнальных лимфатических узлов, забранных у пациента, составило 2,7 [44]. В швейцарском одноцентровом исследовании [45] 79 пациентов с T1/2N0 лимфосцинтиграфия выявила «горячие пятна» в 95%, частота обнаружения во время операции была 99%, а среднее количество сигнальных лимфатических узлов было 2,7. У 37% пациентов с N0 – стадия возросла. Чувствительность была 91%, предсказательная ценность отрицательного ответа 90%, при среднем времени наблюдения 5 лет, были использованы как эталонный стандарт [45]. В Датском ретроспективном исследовании [46] 90 прежде нелеченных пациентов с плоскоклеточным раком полости рта и N0 клинически были найдены: частота лимфосцинтиграфической идентификации – 98%, частота хирургического обнаружения – 99%, вероятность увеличения стадии – 30%. Используя средний период наблюдения 10 месяцев, чувствительность была 93% и предсказательная ценность отрицательного

ответа – 97% [46]. Недавно опубликованное крупнейшее одноцентровое Датское исследование [47] с 253 пациентами с ранней стадией плоскоклеточного рака полости рта обнаружило чувствительность 88% и прогностическую ценность отрицательного ответа 95% после среднего периода наблюдения 32 месяца. У 27% пациентов была увеличена стадия по шейным лимфатическим узлам [47]. Наблюдательное мультицентровое исследование – Европейское исследование сигнальных лимфатических узлов с участием более чем 400 пациентов закончило анализ и ожидает периода наблюдения.

Недавний мета-анализ, включающий 847 пациентов из 21 исследования, показал объединенную чувствительность 93% (95% доверительный интервал 86–95%) у пациентов с раком полости рта. Прогностическая ценность отрицательного ответа варьировалась от 88% до 100% [48]. Пациенты, кто подвергся биопсии сигнальных лимфатических узлов, имели значительно меньше осложнений со стороны шеи, чем пациенты после селективной шейной лимфодиссекции, оцененной по субъективным (опросники) и объективным параметрам. Пациенты также испытывали меньше осложнений, меньше онемение кожи и имели короче разрезы (косметические дефекты менее выражены) [49, 50]. Кроме того, было показано, что биопсия сигнальных лимфатических узлов по сравнению с селективной шейной лимфодиссекцией была экономически эффективной в некоторых системах здравоохранения [51–53].

Успешное введение биопсии сигнального лимфатического узла при раннем раке полости рта признано National Comprehensive Cancer Network (NCCN), что привело к включению в клинические практические рекомендации по онкологии при раке головы и шеи (версия 2, 2013 г.): «Биопсия сигнальных лимфатических узлов является альтернативой селективной шейной лимфодиссекции для обнаружения скрытых метастазов в шейных лимфатических узлах у пациентов с ранним (T1 и T2) раком полости рта в центрах, где есть опыт данной процедуры. Его преимущества включают снижение осложнений и улучшение косметического результата» [54].

К сожалению, эти данные с высокой точностью не справедливы для всех локализаций опухоли в полости рта. Более низкие показатели чувствительности сообщались для рака дна полости рта по сравнению с другими локализациями в ротовой полости: 80–86% против 94–97% соответственно [42, 46, 47]. В вышеупомянутых рекомендациях NCCN указано, что должна проявляться достаточная осторожность, когда предлагается биопсия сигнального лимфатического узла в качестве альтернативы селективной шейной лимфодиссекции, особенно при раке полости рта [54]. Тесные пространственные отношения между участком инъекции и сигнальными лимфатическими узлами приводят к снижению частоты идентификации из-за

эффекта отблеска. В попытках улучшить точность, особенно при раке дна полости рта, были разработаны новые методы.

Хотя гибридная однофотонная эмиссионная компьютерная томография с интегрированной компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) имеет потенциал для обнаружения большего количества сигнальных лимфатических узлов по сравнению с планарной лимфосцинтиграфией, остается трудным визуализировать сигнальные лимфатические узлы по отношению к месту инъекции [55]. Тем не менее, ОФЭКТ/КТ может улучшить визуализацию отношения сигнальных лимфатических узлов к некоторым жизненно важным сосудистым и нервным структурам, что позволяет легче, быстрее и безопаснее удалить эти узлы. При использовании нового ПЭТ-трейсера, нанокolloидного альбумина, меченного цирконием 89, ПЭТ-КТ смогло обнаружить сигнальные лимфатические узлы, близко расположенные к месту введения, и лимфатические сосуды, которые не были обнаружены на ОФЭКТ/КТ [56]. Хотя разрешение ПЭТ-камеры намного выше по сравнению с гамма-камерой бета-лучевые зонды намного хуже подходят для обнаружения сигнальных лимфатических узлов во время операции по сравнению с гамма-лучевым датчиком. Интраоперационные (карманные) гамма-камеры дают возможность визуализации сигнальных лимфатических узлов в режиме реального времени во время операции и могут показать сигнальные лимфатические узлы вблизи места инъекции, настроив их положение [57]. Портативный ОФЭКТ предназначен для определения положения гамма-датчика относительно пациента, через который создаются трехмерные изображения. Это обеспечивает хирурга информацией о направлении и глубине сигнального лимфатического узла по отношению к зонду. Хотя были сообщены многообещающие результаты, этот метод все еще имеет некоторые проблемы с обнаружением сигнальных лимфатических узлов 1 уровня [58]. Поскольку применение синего красителя у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи имеет ограниченную ценность при обнаружении сигнальных лимфатических узлов, использовались инфракрасные флуоресцентные

индикаторы, например, индоцианин зеленый, что потенциально полезно для обнаружения сигнальных лимфатических узлов во время операции [59]. При меланоме кожи головы и шеи флуоресцентный сигнал от гибридного индикатора индоцианина зеленого и нанокolloида, меченного технецием 99m, обнаруживает значительно большее количество сигнальных лимфатических узлов по сравнению с синим красителем [60]. Недавно новый индикатор тилманоцепт, меченный технецием 99m, был одобрен FDA и EMA. Его меньший размер частиц и специфический таргетинг рецепторов, расположенных на клетках лимфатических узлов, приводит к быстрому распространению и лучшему накоплению в сигнальном лимфатическом узле, что позволяет улучшить обнаружение сигнальных лимфатических узлов. В многоцентровом валидирующем исследовании сообщено, что все сигнальные лимфатические узлы обнаружены, и не было ложноотрицательных результатов у 20 пациентов с раком полости рта [61]. Реальная дополнительная ценность этих новых методов исследования еще должна быть исследована в более крупных и сравнительных исследованиях.

Лимфатическое картирование в области головы и шеи начиналось с визуализации целой шейной лимфатической системы путем катетеризации и инъекции или подкожного и подслизистого введения контраста или радиоколлоидов. Более специфические паттерны лимфатического оттока были визуализированы при помощи перитуморальных инъекций. После обнаружения сигнальных лимфатических узлов лимфоангиографией с использованием контраста были введены синий краситель и радиоколлоиды для визуализации сигнальных лимфатических узлов до операции и интраоперационно. После проверки концепции сигнального лимфатического узла при раннем раке полости рта биопсия сигнальных лимфатических узлов в настоящий момент является ценным диагностическим методом для отбора пациентов на шейную лимфодиссекцию или наблюдение. Технические усовершенствования могут улучшить биопсию сигнального лимфатического узла у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта, особенно в области дна полости рта.

Список литературы

1. *Nieweg O.E., Tanis P.J., Kroon B.B.R.* The definition of a sentinel node // *Ann Surg Oncol.* – 2001. – Vol. 8. – P. 538–541.
2. *Hewson W.* An experimental inquiry into the properties of the blood. – Cadell, 1771.
3. *Bartholin T.* De Lacteist horacis in homine brutisque nuperrime observatis. Martzan M., editor. // Copenhagen: Hafniae, 1652.
4. *Tanis P.J., Nieweg O.E., Valdés Olmos R.A., Rutgers E.J.T., Kroon B.B.R.* History of sentinel node and validation of the technique // *Breast Cancer Res.* – 2001. – Vol. 3. – P. 109–112.
5. *Rouviere H.* Lymphatic system of the head and neck // *Anatomy of the human lymphatic system.* – 1938.

6. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts // *Cancer*. – 1972. – Vol. 29. – P. 1446–1450.
7. Byers R.M. Modified neck dissection: a study of 967 cases from 1970 to 1980 // *The American Journal of Surgery*. – 1985. – Vol. 150. – № 4. – P. 414–421.
8. Byers R.M., Wolf P.F., Ballantyne A.J. Rationale for elective modified neck dissection // *Head Neck Surg*. – 1988. – Vol. 10. – P. 160–167.
9. Shab J.P., Candela F.C., Poddar A.K. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity // *Cancer*. – 1990. – Vol. 66. – P. 109–113.
10. Byers R.M., Weber R.S., Andrews T., McGill D., Kare R., Wolf P. Frequency and therapeutic implications of «skip metastases» in the neck from squamous cell carcinoma of the oral tongue // *Head Neck*. – 1997. – Vol. 19. – P. 14–19.
11. Kinmonth J.B. Lymphangiography in man. *Clin Sci* // 1952. – Vol. 11. – P. 13–20.
12. Prokopec J., Kolinova K. Die Lymphangiographie in klinischer Praxis // *Fortsch Röntgenstr.* – 1958. – Vol. 89. – P. 417–424. (in German).
13. Battezzati M., Tagliaferro I., Donini I. Linfadenografia laterocervicale // *Minerva Chir.* – 1960. – Vol. 15. – P. 459–501.
14. Pietrantonio L., Leonardelli G.B., Bettazzatti H., Tagliaferro I., Donini I. La lymfographie de cou dans les neoplasies de larynx. Premieres constatations // *J Franc Oto-rhino-laryng.* – 1960. – Vol. 9. – P. 59–66.
15. Yannoulis G., Sfoungaris K. Ueber die Lymphangiographie // *Z Laryng Rhinol.* – 1963. – Vol. 42. – P. 11–13.
16. Jackson L., Wallace S., Farb S.N., Parke W.W. Cervical lymphography // *Laryngoscope*. – 1963. – Vol. 73. – P. 926–941.
17. Fisch U.P., Sigel M.R. Cervical lymphatic system as visualized by lymphography // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 1964. – Vol. 73. – P. 869–882.
18. Fish U.P. Cervical lymphography in case of laryngo-pharyngeal carcinoma // *J Laryngol Otol.* – 1964. – Vol. 122. – P. 715–726.
19. Schwab W., zum Winkel K. Der gegenwartiger Stand der Szintigraphie der zervikalen Lymphsystems // *Nucl Med.* – 1967. – Vol. 6. – P. 234–249.
20. Zita G. Beitrag zur zervikalen Lymphoszintigraphie // *RÖFO*. – 1967. – Vol. 107. – P. 644–654.
21. Fernholz H.J. Lymphoszintigraphie im Kopf-Hals-Bereich // *RÖFO*. – 1967. – Vol. 106. – P. 524–533.
22. Thommesen P., Buhl J., Jansen K., Funch-Jensen. Lymphoscintigraphy in the head and neck in normals diagnostic value // *Fortschr Röntgenstr.* – 1981. – Vol. 134. – P. 80–82.
23. Hildmann H., Kosberg R.D., Tiedjen K.U. Lymphoszintigraphische Untersuchungen der regionale Lymphwege bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren // *HNO*. – 1987. – Vol. 35. – P. 31–33.
24. Sri-Patbmanathan S., Railton R. Lymphoscintigraphy in the detection of cervical metastases from oral carcinoma: a pilot study // *Ann R Coll Surg Engl.* – 1989. – Vol. 71. – P. 281–284.
25. Parell G.J., Becker G.D., Simpson G.T. Prediction of lymph node metastases by lymphoscintigraphy of the neck after pericancer injection of a radiocolloid // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 1981. – Vol. 89. – P. 67–68.
26. Terui S., Terauchi T., Ebihara S., Yoshizumi T., Mashima K., Saikawa M. Lymphoscintigraphy of head and neck cancer // *Angiology*. – 1992. – Vol. 43. – P. 925–932.
27. Klutmann S., Bobuslavizki K.H., Brenner W., Höft S., Kröger S., Werner J.A. Lymphoscintigraphy in tumors of the head and neck using double tracer technique. *J Nucl Med* 1999. – Vol. 40. – P. 776–782.
28. Gould E.A., Winship T., Philbin P.H., Kerr H.H. Observations on a «sentinel node» in cancer of the parotid // *Cancer*. – 1960. – Vol. 13. – P. 77–78.
29. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma // *Cancer* 1977. – Vol. 39. – P. 456–66.
30. Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H., Economou J.S., Cagle L.A., Storm F.K. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma // *Arch Surg.* – 1992. – Vol. 127. – P. 392–399.
31. Alex J.C., Krag D.N. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol.* – 1993. – Vol. 2. – P. 137–143.
32. Reintgen D., Cruse C.W., Wells K., Berman C., Fenske N., Glass F. The orderly progression of melanoma nodal metastases // *Ann Surg.* – 1994. – Vol. 220. – P. 759–767.
33. Kapteijn B.A., Nieweg O.E., Peterse J.L., Rutgers E.J., Hart A.A., van Dongen J.A. Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer // *Eur J Surg Oncol.* – 1998. – Vol. 24. – P. 427–430.
34. Mamelle G., Pampurik J., Luboinski B., Lancar R., Lusinchi A., Bosq J. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas // *Am J Surg.* – 1994. – Vol. 168. – P. 494–498.
35. Alex J.C., Krag D.N. The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes // *Surg Oncol Clin N Am.* – 1996. – Vol. 5. – P. 33–41.
36. Pitman K.T., Johnson J.T., Edington H., Barnes E.L., Day R., Wagner R.L. Lymphatic mapping with isosulfan blue dye in squamous cell carcinoma of the head and neck // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 1998. – Vol. 124. – P. 790–793.
37. Koch W.M., Choti M.A., Civelek A.C., Eisele D.W., Saunders J.R. Gamma probe directed biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 1998. – Vol. 124. – P. 55–59.
38. Shoaib T., Soutar D.S., Prosser J.E., Dunaway D.J., Gray H.W., McCurrach G.M. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck // *Head Neck*. – 1999. – Vol. 21. – P. 728–733.
39. Ross G.L., Shoaib T., Soutar D.S. The first international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer and adoption of a multicenter trial protocol // *Ann Surg Oncol.* – 2002. – Vol. 9. – P. 406–410.

40. *Stoeckli S.J., Pfaltz M., Ross G.L., Steinert H.C., MacDonald D.G., Wittekind C.* The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer // *Ann Surg Oncol.* – 2005. – Vol. 12. – P. 919–924.
41. *Alkureishi L.W., Burak Z., Alvarez J.A.* Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral oropharyngeal squamous cell carcinoma // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2009. – Vol. 36. – P. 1915–1936.
42. *Alkureishi L.W., Ross G.L., Shoaib T., Soutar D.S., Robertson A.G., Thompson R.* Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial // *Ann Surg Oncol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 2459–2464.
43. *Civantos F.J., Zitsch R.P., Schuller D.E., Agrawal A., Smith R.B., Nason R.* Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1–T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 1395–1400.
44. *Kovács A.F., Stefenelli U., Seitz O., Middendorp M., Diener J., Sader R.* Positive sentinel lymph nodes are a negative prognostic factor for survival in T1–2 oral oropharyngeal cancer—a long-term study on 103 patients // *Ann Surg Oncol.* – 2009. – Vol. 16. – P. 233–239.
45. *Brogie M.A., Haile S.R., Stoeckli S.J.* Long-term experience in sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma // *Ann Surg Oncol.* – 2011. – Vol. 18. – P. 2732–2738.
46. *Den Toom I.J., Heuveling D.A., Flach G.B., Van Weert S., Karagozoglu K.H., Van Schie A.* Sentinel node biopsy for early oral cavity cancer: the VU University Medical Center experience // *Head Neck.* 2015. – Vol. – P. 37. – P. 573–578.
47. *Pedersen N. J., Jensen D. H., Hedbäck N., Frennd M., Kiss K., Lelkaitis G., Mortensen J., Christensen A., Specht L., von Buchwald C.* Staging of early lymph node metastases with the sentinel lymph node technique and predictive factors in T1/T2 oral cavity cancer: a retrospective single-center study // *Head Neck.* – 2016. – Vol. 38. – P. 1033–1040.
48. *Govers T.M., Hannink G., Merks M.A., Takes R.P., Rovers M.M.* Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis // *Oral Oncol.* – 2013. – Vol. 49. – P. 726–732.
49. *Murer K., Huber G.F., Haile S.R., Stoeckli S.J.* Comparison of morbidity between sentinel node biopsy and elective neck dissection for treatment of the N0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma // *Head Neck.* – 2011. – Vol. 33. – P. 1260–1264.
50. *Schieffke F., Akdemir M., Weber A., Akdemir D., Singer S., Frerich B.* Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection // *Head Neck.* – 2009. – Vol. 31. – P. 503–512.
51. *O'Connor R., Pezier T., Schilling C., McGurk M.* The relative cost of sentinel lymph node biopsy in early oral cancer // *J Craniomaxillofac Surg.* – 2013. Vol. 41. – P. 721–727.
52. *Kosuda S., Kusano S., Kobno N., Ohno Y., Tanabe T., Kitabara S.* Feasibility and cost-effectiveness of sentinel lymph node radiolocalization in stage N0 head and neck cancer // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2003. – Vol. 129. P. 1105–1109.
53. *Govers T.M., Takes R.P., Baris Karakullukcu M., Hannink G., Merks M.A., Grutters J.P.* Management of the N0 neck in early stage oral squamous cell cancer: a modeling study of the cost-effectiveness // *Oral Oncol.* – 2013. – Vol. 49. – P. 771–777.
54. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). [Электронный ресурс] – URL: www.nccn.org.
55. *Haerle S.K., Hany T.F., Strobel K., Sidler D., Stoeckli S.J.* Is there an additional value of SPECT/CT over planar lymphoscintigraphy for sentinel node mapping in oral oropharyngeal squamous cell carcinoma? // *Ann Surg Oncol.* – 2009. – Vol. 16. – P. 3118–3124.
56. *Heuveling D.A., Visser G.W., Baclayon M., Roos W.H., Wuite G.J., Hoekstra O.S.* 89Zr-nanocolloid albumin-based PET-CT lymphoscintigraphy for sentinel node detection in head and neck cancer: preclinical results // *J Nucl Med* 2011. – Vol. 52. – P. 1580–1584.
57. *Vermeeren L., Valdés Olmos R.A., Klop W.M., Balm A.J., van den Brekel M.W.* A portable gamma-camera for intraoperative detection of sentinel nodes in the head and neck region // *J Nucl Med.* – 2010. – Vol. 51. – P. 700–703.
58. *Heuveling D.A., van Weert S., Karagozoglu K.H., de Bree R.* Evaluation of the use of freehand SPECT for sentinel node biopsy in early stage oral carcinoma. // *Oral Oncol.* – 2015. – Vol. 51. – P. 287–290.
59. *Van den Berg N.S., Brouwer O.R., Klop W.M., Karakullukcu B., Zuur C.L., Tan I.B.* Concomitant radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the oral cavity using ICG-(99m) Tc-nanocolloid. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging* – 2012. – Vol. 39. – P. 1128–1136.
60. *Van den Berg N.S., Brouwer O.R., Schaafsma B.E., Mathéron H.M., Klop W.M., Balm A.J.* Multimodal surgical guidance during sentinel node biopsy for melanoma: combined gamma tracing and fluorescence imaging of the sentinel node through use of the hybrid tracer indocyanine green-(99m) Tc-nanocolloid // *Radiology.* – 2015. – Vol. 275. – P. 521–529.
61. *Agrawal A., Civantos F.J., Brumund K.T., Chepeba D.B., Hall N.C., Carroll W.R.* 99m Tc-tilmanocept accurately detects sentinel lymph nodes and predicts node pathology status in patients with oral squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase III multi-institutional trial // *Ann Surg Oncol.* – 2015. – Vol. 11. – P. 3708 – 3715.

References

1. *Nieweg O.E., Tanis P.J., Kroon B.B.* The definition of a sentinel node. *Ann Surg Oncol.* 2001 Jul; 8(6): 538-41. doi: 10.1007/s10434-001-0538-y. PMID: 11456054.
2. *Hewson W.* An experimental inquiry into the properties of the blood. Cadell, 1771.

3. *Bartholin T.* De Lacteist horacis in homine brutisque nuperrime observatis. Martzan M., editor. Copenhagen: Hafniae, 1652.
4. *Tanis P.J., Nieweg O.E., Valdés Olmos R.A., Rutgers E.J.T., Kroon B.B.* History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Research.* 2001; 3(2): 109-112. doi: 10.1186/bcr281. PMID: 11250756.
5. *Rouviere H.* Lymphatic system of the head and neck. *Anatomy of the human lymphatic system.* 1938.
6. *Lindberg R.* Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer.* 1972; 29(6): 1446-1449. PMID: 5031238.
7. *Byers R.* Modified neck dissection. *The American Journal of Surgery.* 1985, 150(4): 414-421. doi: 10.1016/0002-9610(85)90146-1. PMID: 4051103.
8. *Byers R.M., Wolf P.F., Ballantyne A.J.* Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg.* 1988; 10(3): 1607. doi: 10.1002/hed.2890100304. PMID: 3235344.
9. *Shah J.P., Candela F.C., Poddar A.K.* The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer.* 1990; 66(1): 109-13. doi: 10.1002/1097-0142. PMID: 2354399.
10. *Byers R.M., Weber R.S., Andrews T., McGill D., Kare R., Wolf P.* Frequency and therapeutic implications of «skip metastases» in the neck from squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Head Neck.* 1997; 19(1): 14-9. doi: 10.1002/(SICI)1097-0347. PMID: 9030939.
11. *Kinmonth J.B.* Lymphangiography in man. *Clin Sci.* 1952; 11(1): 13-20. PMID: 14896514.
12. *Prokopec J., Kolinova K.* Die Lymphangiographie in klinischer Praxis. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* 1958; 89(4): 417-24. PMID: 13586465. (In German).
13. *Battezzati M., Tagliaferro I., Donini I.* Linfadenografia laterocervicale, *Minerva Chir.* 1960; 15: 499-501. PMID: 13797569. (In Italian).
14. *Pietrantonio L., Leonardelli G.B., Bettazzatti H., Tagliaferro I., Donini I.* La lymfographie de coudans les neoplasies de larynx. Premieres constatations. *J Franc Oto-rhino-laryng.* 1960; 9: 59-66.
15. *Yannoulis G., Sfoungaris K.* Ueber die Limphangiographie. *Z Laryng Rhinol.* 1963; 42: 11-13.
16. *Jackson L., Wallace S., Farb S.N., Parke W.W., Toy F.* Cervical lymphangiography. *Laryngoscope.* 1963; 73: 926-41. doi: 10.1288/00005537-196307000-00008. PMID: 14043145.
17. *Fisch U.P., Sigel M.* Cervical lymphatic system as visualized by lymphography. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1964; 73: 870-82. PMID: 14239533.
18. *Fish U.P.* Cervical lymphography in case of laryngo-pharyngeal carcinoma. *J Laryngol Otol.* 1964; 122: 715-726.
19. *Schwab W., zumWinkel K.* Der gegenwartiger Stand der Szintigraphie der zervikalen Lymphsystems. *Nucl Med (Stuttg).* 1967; 6(2): 234-49. PMID: 5593056. (In German).
20. *Zita G.* Beitrag zur zervikalen Lymphoszintigraphie. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* 1967; 107(5): 644-54. PMID: 5628338. (In German).
21. *Fernholz H.J.* Lymphoszintigraphie im Kopf-Hals-Bereich. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* 1967; 106(4): 524-33. PMID: 5626476. (In German).
22. *Thommesen P., Bubl J., Jansen K., Funch-Jensen.* Lymphoscintigraphy in the head and neck in normals diagnostic value. *Rofo.* 1981; 134(1): 80-2. doi: 10.1055/s-2008-1056306. PMID: 6452340.
23. *Hildmann H., Kosberg R.D., Tiedjen K.U.* Lymphszintigraphische Untersuchungen der regionale Lymphwege bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. *HNO.* 1987; 35: 31-33.
24. *Sri-Pathmanathan S., Railton R.* Lymphoscintigraphy in the detection of cervical metastases from oral carcinoma: a pilot study. *Ann R Coll Surg Engl.* 1989; 71(5): 281-4. PMID: 2802474.
25. *Parell G.J., Becker G.D., Simpson G.T.* Prediction of lymph node metastases by lymphoscintigraphy of the neck after pericancer injection of a radiocolloid. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1981; 89(1): 67-8. doi: 10.1177/0194599881089000114. PMID: 6784083.
26. *Terui S., Terauchi T., Ebihara S., Yoshizumi T., Mashima K., Saikawa M.* Lymphoscintigraphy of head and neck cancer. *Angiology.* 1992; 43(11): 925-32. doi: 10.1177/000331979204301107. PMID: 1443766.
27. *Klutmann S., Bobuslavizki K.H., Brenner W., Höft S., Kröger S., Werner J.A.* Lymphoscintigraphy in tumors of the head and neck using double tracer technique. *J Nucl Med.* 1999; 40(5): 776-82. PMID: 10319749.
28. *Gould E.A., Winship T., Philbin P.H., Kerr H.H.* Observations on a «sentinel node» in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960; 13: 77-8. PMID: 13828575.
29. *Cabanas R.M.* An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977; 39(2): 456-66. PMID: 837331.
30. *Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H., Economou J.S., Cagle L.A., Storm F.K.* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992; 127(4): 392-9. doi: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005. PMID: 1558490.
31. *Alex J.C., Krag D.N.* Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol.* 1993; 2(3): 137-43. doi: 10.1016/0960-7404(93)90001-F. PMID: 8252203.
32. *Reintgen D., Cruse C.W., Wells K., Berman C., Fenske N., Glass F.* The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg.* 1994; 220(6): 759-67. PMID: 7986143.
33. *Kapteijn B.A., Nieweg O.E., Peterse J.L., Rutgers E.J., Hart A.A., van Dongen J.A.* Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1998; 24(5): 427-30. doi: 10.1016/S0748-7983(98)92372-1. PMID: 9800974.
34. *Mamelle G., Pampurik J., Luboinski B., Lancar R., Lusinchi A., Bosq J.* Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg.* 1994, 168(5): 494-8. doi: 10.1016/S0002-9610(05)80109-6. PMID: 7977983.

35. Alex J.C., Krag D.N. The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am.* 1996; 5(1): 33-41. PMID: 8789492.
36. Pitman K.T., Johnson J.T., Edington H., Barnes E.L., Day R., Wagner R.L. Lymphatic mapping with isosulfan blue dye in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998; 124(7): 790-3. doi: 10.1001/archotol.124.7.790. PMID: 9677115.
37. Koch W.M., Choti M.A., Civelek A.C., Eisele D.W., Saunders J.R. Gamma probedirected biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998; 124(4): 455-9. doi: 10.1001/archotol.124.4.455. PMID: 9559696.
38. Shoaib T., Soutar D.S., Prosser J.E., Dunaway D.J., Gray H.W., McCurrach G.M. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 1999; 21(8): 728-33. PMID: 10562686.
39. Ross G.L., Shoaib T., Soutar D.S. The first international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer and adoption of a multicenter trial protocol. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9(4): 406-10. PMID: 11986194.
40. Stoeckli S.J., Pfaltz M., Ross G.L., Steinert H.C., MacDonald D.G., Wittekind C. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12(11): 919-24. doi: 10.1245/ASO.2005.11.024. PMID: 16177861.
41. Alkureishi L.W., Burak Z., Alvarez J.A. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16(11): 3190-210. doi: 10.1245/s10434-009-0726-8. PMID: 19795174.
42. Alkureishi L.W., Ross G.L., Shoaib T., Soutar D.S., Robertson A.G., Thompson R. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(9): 2459-64. doi: 10.1245/s10434-010-1111-3. PMID: 20552410.
43. Civantos F.J., Zitsch R.P., Schuller D.E., Agrawal A., Smith R.B., Nason R. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oralsquamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28(8): 1395-400. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8777. PMID: 20142602.
44. Kovács A.F., Stefenelli U., Seitz O., Middendorp M., Diener J., Sader R. Positive sentinel lymph nodes are a negative prognostic factor for survival in T1-T2 oral oropharyngeal cancer-a long-term study on 103 patients. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16(2): 233-9. doi: 10.1245/s10434-008-0150-5. PMID: 18825461.
45. Broglie M.A., Haile S.R., Stoeckli S.J. Long-term experience in sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18(10): 2732-8. doi: 10.1245/s10434-011-1780-6. PMID: 21594704.
46. Den Toom I.J., Heuveling D.A., Flach G.B., Van Weert S., Karagozoglu K.H., Van Schie A. Sentinel node biopsy for early oral cavity cancer: the VU University Medical Center experience. *Head Neck.* 2015; 37(4): 573-8. doi: 10.1002/hed.23632. PMID: 24677355.
47. Pedersen N.J., Jensen D.H., Hedbäck N., Frend M., Kiss K., Lelkaitis G., Mortensen J., Christensen A., Specht L., von Buchwald C. Staging of early lymph node metastases with the sentinel lymph node technique and predictive factors in T1/T2 oral cavity cancer: A retrospective single-center study. *Head Neck.* 2016; 1: 1033-40. doi: 10.1002/hed.24153. PMID: 26040238.
48. Govers T.M., Hannink G., Merckx M.A., Takes R.P., Rovers M.M. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol.* 2013; 49(8): 726-32. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.04.006. PMID: 23680537.
49. Murer K., Huber G.F., Haile S.R., Stoeckli S.J. Comparison of morbidity between sentinel node biopsy and elective neck dissection for treatment of the N0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2011; 33(9): 1260-4. doi: 10.1002/hed.21622. PMID: 21837694.
50. Schiefke F., Akdemir M., Weber A., Akdemir D., Singer S., Frerich B. Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection. *Head Neck.* 2009 ; 31(4): 503-12. doi: 10.1002/hed.21001. PMID: 19156833.
51. O'Connor R., Pezier T., Schilling C., McGurk M. The relative cost of sentinel lymph node biopsy in early oral cancer. *J Craniomaxillofac Surg.* 2013; 41(8): 721-7. doi: 10.1016/j.jcms.2013.01.012. PMID: 23528669.
52. Kosuda S., Kusano S., Kobno N., Ohno Y., Tanabe T., Kitabara S. Feasibility and cost-effectiveness of sentinel lymph node radiolocalization in stage N0 head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 129(10): 1105-9. doi: 10.1001/archotol.129.10.1105. PMID: 14568797.
53. Govers T.M., Takes R.P., Baris Karakullukcu M., Hannink G., Merckx M.A., Grutters J.P. Management of the N0 neck in early stage oral squamous cell cancer: a modeling study of the cost-effectiveness. *Oral Oncol.* 2013; 49(8): 771-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.05.001. PMID: 23735238.
54. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Available at: www.nccn.org.
55. Haerle S.K., Hany T.F., Strobel K., Sidler D., Stoeckli S.J. Is there an additional value of SPECT/CT over planar lymphoscintigraphy for sentinel node mapping in oral oropharyngeal squamous cell carcinoma? *Ann Surg Oncol.* 2009; 16(11): 3118-24. doi: 10.1245/s10434-009-0632-0. PMID: 19636629.
56. Heuveling D.A., Visser G.W., Baclayon M., Roos W.H., Wuite G.J., Hoekstra O.S. 89Zr-nanocolloid albumin-based PET-CT lymphoscintigraphy for sentinel node detection in head and neck cancer: preclinical results. *J Nucl Med.* 2011 Oct; 52(10): 1580-4. doi: 10.2967/jnumed.111.089557. PMID: 21890880.

57. Vermeeren L., ValdésOlmos R.A., Klop W.M., Balm A.J., van den Brekel M.W. A portable gamma-camera for intraoperative detection of sentinel nodes in the head and neck region. *J Nucl Med.* 2010; 51(5): 700-3. doi: 10.2967/jnumed.109.071407. PMID: 20395319.

58. Heuveling D.A., van Weert S., Karagozoglou K.H., de Bree R. Evaluation of the use of freehand SPECT for sentinel node biopsy in early stage oral carcinoma. *Oral Oncol.* 2015; 51(3): 287-90. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.12.001. PMID: 25524387.

59. Van den Berg N.S., Brouwer O.R., Klop W.M., Karakullukcu B., Zuur C.L., Tan I.B. Concomitant radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the oral cavity using ICG-(99m) Tc-nanocolloid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 39(7): 1128-36. doi: 10.1007/s00259-012-2129-5. PMID: 22526966.

60. Van den Berg N.S., Brouwer O.R., Schaafsma B.E., Mathéron H.M., Klop W.M., Balm A.J. Multimodal surgical guidance during sentinel node biopsy for melanoma: combined gamma tracing and fluorescence imaging of the sentinel node through use of the hybrid tracer indocyanine green-(99m) Tc-nanocolloid. *Radiology.* 2015; 275(2): 521-9. doi: 10.1148/radiol.14140322. PMID: 25521776.

61. Agrawal A., Civantos F.J., Brumund K.T., Chepeba D.B., Hall N.C., Carroll W.R. 99m Tc-tilmanocept accurately detects sentinel lymph nodes and predicts node pathology status in patients with oral squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase III multi-institutional trial. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(11): 3708-15. doi: 10.1245/s10434-015-4382-x. PMID: 25670018.