

УДК 616.22-006.6:616.428-073.916
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-65-72>

Диагностика сторожевых лимфатических узлов у больных раком гортани и гортаноглотки с применением нового отечественного радиофармацевтического лекарственного препарата на основе меченного технецием-^{99m}Tc гамма-оксида алюминия

Медведева А.А., Чернов В.И., Брагина О.Д., Зельчан Р.В., Чойнзонов Е.Л.,
Чижевская С.Ю., Рыбина А.Н., Гольдберг А.В., Черемисина О.В.

Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить возможность использования радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) на основе оксида алюминия, меченного ^{99m}Tc ($[^{99m}\text{Tc}]-\text{Al}_2\text{O}_3$), для диагностики сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) при опухолях гортани и гортаноглотки в сравнении с фитатным коллоидом ($[^{99m}\text{Tc}]-\text{фитатный коллоид}$).

Материалы и методы. В исследование вошли больные раком гортани и гортаноглотки стадий T₂₋₄N₀M₀ (n = 54). В проспективной группе (n = 30) в качестве диагностического РФЛП использовался $[^{99m}\text{Tc}]-\text{Al}_2\text{O}_3$, в ретроспективной группе (n = 24) – $[^{99m}\text{Tc}]-\text{фитатный коллоид}$. Все РФЛП вводились эндоскопически в подслизистое пространство по периферии опухоли, через 18 ч проводилась однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и интраоперационная детекция СЛУ.

Результаты. В ретроспективной группе СЛУ были выявлены у 20 пациентов из 24. Всего в ретроспективной группе было обнаружено 32 лимфатических узла. Количество выявленных лимфатических узлов у одного больного составило 1,3 [0–3], интенсивность накопления РФЛП на томосцинтиграммах – 2,2 [0,7–8,1], интраоперационно – 4 [1,6–9,0]. В проспективной группе аккумуляция $[^{99m}\text{Tc}]-\text{Al}_2\text{O}_3$ в лимфатических узлах шеи определялась у 27 пациентов (90%), у 3 пациентов СЛУ не визуализировались. Всего было выявлено 57 лимфоузлов (у 27 пациентов). Количества визуализируемых СЛУ составила 1,5 [0–5], интенсивность накопления $[^{99m}\text{Tc}]-\text{Al}_2\text{O}_3$ по данным ОФЭКТ и интраоперационной детекции составила 4,8 [0,7–19,4] и 6 [1,1–22,0] соответственно.

Заключение. Существенным достоинством использования в качестве РФЛП $[^{99m}\text{Tc}]-\text{Al}_2\text{O}_3$ является его высокая аккумуляция в сторожевых лимфатических узлах при опухолях гортани и гортаноглотки, что приводит к увеличению чувствительности метода в целом до 90 против 83% при применении $[^{99m}\text{Tc}]-\text{фитатного коллоида}$.

Ключевые слова: радионуклидный, коллоид, рак гортани, рак гортаноглотки, сторожевой лимфатический узел, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, гамма-зонд

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом по биомедицинской этике НИИ онкологии Томского НИМЦ.

✉ Медведева Анна Александровна, medvedeva@mail.ru

Для цитирования: Медведева А.А., Чернов В.И., Брагина О.Д., Зельчан Р.В., Чойнзонев Е.Л., Чижевская С.Ю., Рыбина А.Н., Гольдберг А.В., Черемисина О.В. Диагностика сторожевых лимфатических узлов у больных раком гортани и гортаноглотки с применением нового отечественного радиофармацевтического лекарственного препарата на основе меченного технецием-99m гамма-оксида алюминия. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(1):65–72. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-65-72>.

Diagnosis of sentinel lymph nodes in patients with cancer of the larynx and laryngopharynx using a new radiopharmaceutical based on technetium-99m-labeled gamma aluminum oxide

Medvedeva A.A., Chernov V.I., Bragina O.D., Zeltchan R.V., Choynzonov E.L., Chizhevskaya S.Yu., Rybina A.N., Gol'dberg A.V., Cheremisina O.V.

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences 5, Kooperativny Str., Tomsk, 634009, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the possibility of using a radiopharmaceutical based on aluminum oxide labeled with ^{99m}Tc ($[^{99m}\text{Tc}]\text{-Al}_2\text{O}_3$) for the diagnosis of sentinel lymph nodes (SLN) in tumors of the larynx and laryngopharynx in comparison with a phytate colloid ($[^{99m}\text{Tc}]\text{-phytate colloid}$).

Materials and methods. The study included patients with cancer of the larynx and laryngopharynx ($T_{2-4}N_0M_0$) ($n = 54$). In the prospective group ($n = 30$), $[^{99m}\text{Tc}]\text{-Al}_2\text{O}_3$ was used as a radiopharmaceutical, in the retrospective group ($n = 24$), $[^{99m}\text{Tc}]\text{-phytate colloid}$ was used. All radiopharmaceuticals were introduced endoscopically into the submucosal space along the periphery of the tumor. After 18 hours, single-photon emission computed tomography (SPECT) and intraoperative SLN detection were performed.

Results. In the retrospective group, SLNs were detected in 20 out of 24 patients. A total of 32 lymph nodes were identified in the retrospective group. The median number of detected lymph nodes in one patient was 1.3 [0–3], the intensity of the radiopharmaceutical uptake on scintigrams was 2.2 [0.7–8.1], intraoperatively – 4 [1.6–9.0]. In the prospective group, $[^{99m}\text{Tc}]\text{-Al}_2\text{O}_3$ uptake in the lymph nodes of the neck was determined in 27 patients (90%); in 3 patients, SLNs were not visualized. A total of 57 lymph nodes were identified (in 27 patients). The median number of visualized SLNs was 1.5 [0–5], the intensity of $[^{99m}\text{Tc}]\text{-Al}_2\text{O}_3$ uptake according to SPECT and intraoperative detection was 4.8 [0.7–19.4] and 6 [1.1–22.0], respectively.

Conclusion. The most significant advantage of using $[^{99m}\text{Tc}]\text{-Al}_2\text{O}_3$ as a radiopharmaceutical is its high uptake in SLNs, which leads to an increase in the sensitivity of the method as a whole up to 90 versus 83% when using $[^{99m}\text{Tc}]\text{-phytate colloid}$.

Keywords: radionuclide, colloid, laryngeal cancer, laryngopharyngeal cancer, sentinel lymph node, single-photon emission computed tomography, gamma probe

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee and the Bioethics Committee at Cancer Research Institute, Tomsk NRMС.

For citation: Medvedeva A.A., Chernov V.I., Bragina O.D., Zeltchan R.V., Choynzonov E.L., Chizhevskaya S.Yu., Rybina A.N., Gol'dberg A.V., Cheremisina O.V. Diagnosis of sentinel lymph nodes in patients with cancer of the larynx and laryngopharynx using a new radiopharmaceutical based on technetium-99m-labeled gamma aluminum oxide. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(1):65–72. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-65-72>.

ВВЕДЕНИЕ

Основным этапом лечения опухолей большинства локализаций является хирургический, однако часто оперативное вмешательство становится причиной снижения качества жизни и социальной адаптации пациентов. В связи с этим тема внедрения в клинику органосохраняющих и реконструктивных операций чрезвычайно актуальна. Как следствие, адекватное определение распространенности злокачественного процесса играет важную роль в выборе методов лечения онкологических больных [1–4]. На сегодняшний день статус сторожевого лимфатического узла (СЛУ) считается одним из важных прогностических факторов метастазирования некоторых опухолей [5–8]. Сторожевым (сигнальным) лимфатическим узлом считается лимфоузел, находящийся на пути прямого лимфатического оттока от первичного опухолевого узла. R.M. Cabanas был одним из первых, кто использовал название «сторожевой лимфатический узел» [9].

Радионуклидная диагностика активно используется в онкологической практике, дополняя конвенциональные методы визуализации ценной функциональной информацией [10–14]. Использование этого метода для диагностики СЛУ дает возможность точно определять локализацию сторожевого узла как интраоперационно, так и на дооперационном этапе. В 1993 г. J.C. Alex и D.N. Krag было предложено использовать интраоперационное выявление СЛУ при помощи портативного гамма-сканера путем измерения уровня излучения во всех лимфатических коллекторах после введения радиоактивного коллоида [15].

Бурное развитие ядерной медицины в последнее время связано не только с совершенствованием технической базы, но также с активным внедрением новых высокоспецифичных радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП). Идеальный РФЛП для визуализации СЛУ должен отличаться быстрым выведением из места инъекции и активной аккумуляцией в лимфатических узлах. Исследователи считают, что такие характеристики могут быть реализованы в РФЛП, в основе которых лежат механизмы связывания по типу «лиганд – рецептор» или «антиген – антитело». Одним из таких РФЛП на данный момент является ^{99m}Tc -ритуксимаб, который связывается с рецептором CD20 активно экспрессирующихся на поверхности В-клеток. Проведенные исследования показали, что ^{99m}Tc -ритуксимаб в меньшей степени перераспределяется в дистальные лимфоузлы, по сравнению с коллоидными РФЛП, и активнее уходит из места инъекции [16]. Также на сегодняшний день в США зарегистрирован и актив-

но внедряется в клинику Lymphoseek™, меченный ^{99m}Tc , который накапливается в лимфатических узлах путем связывания с CD206 на поверхности макрофагов [17].

Несмотря на появление таргетных РФЛП для картирования СЛУ, активно продолжают исследования по изучению возможностей использования коллоидных препаратов, меченных ^{99m}Tc , которые по-прежнему остаются основными индикаторами для визуализации СЛУ. Основным критерием оценки коллоидного РФЛП является размер частиц, и оптимальным считается коллоид с размером частиц 50–80 нм, что обеспечивает быструю скорость выведения РФЛП из места инъекции и высокую его ретенцию в СЛУ [18, 19].

Целью данной работы было изучение возможности использования нового отечественного РФЛП на основе оксида алюминия, меченного ^{99m}Tc (^{99m}Tc - Al_2O_3), для диагностики СЛУ при опухолях гортани и гортаноглотки, в том числе в сравнении с широко применяемым в нашей стране фитатным коллоидом (^{99m}Tc -фитатный коллоид). Оба РФЛП являются коллоидными препаратами, однако отличаются размерами частиц: ^{99m}Tc -фитатный коллоид характеризуется достаточно большим разбросом величины частиц – 40–10 000 нм, в состав ^{99m}Tc - Al_2O_3 входят коллоидные частицы размером 50–100 нм. Выполненные ранее доклинические и клинические исследования ^{99m}Tc - Al_2O_3 показали безопасность его применения и функциональную пригодность для визуализации лимфатических узлов [20–25].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли больные раком гортани и гортаноглотки стадий $\text{T}_{2-4}\text{N}_0\text{M}_0$ ($n = 54$). Общим показанием для включения пациентов в данное исследование являлось отсутствие на момент обследования признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Исследование проводилось с одобрением локального этического комитета по биомедицинской этике НИИ онкологии Томского НИМЦ, все пациенты были включены в исследование на основании информированного добровольного согласия.

В проспективной группе ($n = 30$) в качестве диагностического РФЛП использовался ^{99m}Tc - Al_2O_3 , ретроспективная группа ($n = 24$) обследовалась с использованием ^{99m}Tc -фитатного коллоида. Референтным методом для анализа диагностической эффективности метода являлся результат гистологического исследования удаленных лимфатических узлов.

Радионуклидная диагностика СЛУ включает в себя выполнение инъекции диагностического

РФЛП, затем получение визуальной информации и интраоперационной детекции лимфоузлов с их последующим морфологическим исследованием. Все РФЛП вводились эндоскопически в подслизистое пространство по периферии опухоли в области гортани или гортаноглотки в две точки (12 и 18 ч условного циферблата), отступая 3 мм от видимого края опухоли. Общая вводимая активность РФЛП составляла 40 МБк (20 МБк на каждую точку инъекции).

Через 18–20 ч после инъекции РФЛП проводилась однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) на гамма-камере E.cam 180 (Siemens, Германия) с использованием параллельных высокоразрешающих коллиматоров для энергии 140 КэВ.

Томосцинтиграммы оценивались визуально с фиксацией количества очагов накопления РФЛП, которые соответствовали локализации регионарных лимфатических узлов и полуколичественно. При полуколичественном анализе рассчитывалось отношение количества импульсов в лимфатическом узле с

наибольшим накоплением РФЛП к количеству импульсов в месте инъекции (%).

Во время хирургического вмешательства выполнялась интраоперационная детекция СЛУ с использованием гамма-зонда Gamma Finder II (США) (рис. 1). Лимфатический узел с наибольшей активностью, по сравнению с остальными обнаруженными с помощью гамма-зонда лимфоузлами, либо единственный выявленный лимфоузел маркировался как сторожевой. После удаления СЛУ область регионарного лимфатического коллектора повторно исследовалась с помощью гамма-зонда. Удалению подвергался не только непосредственно отмаркированный СЛУ, но и остальные выявленные гамма-зондом лимфатические узлы в проекции регионарного лимфатического коллектора. По данным интраоперационной радиометрии также рассчитывался уровень аккумуляции РФЛП в проекции СЛУ (в % по отношению к месту инъекции). Удаленные СЛУ подвергались срочному цитологическому исследованию: при наличии метастазов в лимфатических узлах выполнялась лимфодиссекция.



Рис. 1. Интраоперационное исследование сторожевых лимфатических узлов гамма-зондом

Нормальность распределения данных оценивалась с использованием критерия Шапиро – Уилка, для характеристики центральной тенденции в выборке рассчитывалась медиана и интерквартильный размах $Me [Q_1-Q_3]$. Для сравнения межгрупповых различий исследуемых результатов, учитывая ненормальное распределение изучаемых количественных признаков, использовались U -критерий Манна – Уитни и критерий Краскела – Уоллиса. Оценка чувствительности метода проводилась по формуле $ИП / (ИП + ЛО) \times 100\%$, где ИП – истинно положительный результат, ЛО – ложноотрицательный результат. При этом во внимание принималось количество пациентов, у которых было зафиксировано накопле-

ние РФЛП в проекции лимфатических узлов, референтным методом для анализа являлся результат гистологического исследования послеоперационного материала (наличие в удаленном материале лимфатических узлов).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 7 из 54 пациентов не было отмечено перераспределения РФЛП из места инъекции по лимфатическому коллектору, накопления РФЛП в проекции лимфатических узлов не было выявлено ни скинтиграфически, ни интраоперационно с помощью гамма-зонда. Чаще визуализировалась односторонняя локализация СЛУ – в 85% случаев ($n = 40$), двух-

Таблица 1

Характеристика полученных результатов в ретроспективной группе с использованием $[^{99m}\text{Tc}]$ -фитатного коллоида, $n = 24$		
Результат	ОФЭКТ, n	Интраоперационная детекция, n
Истинно положительный	20	20
Истинно отрицательный	0	0
Ложно положительный	0	0
Ложноотрицательный	4	4

Всего в ретроспективной группе было выявлено 32 лимфатических узла. Количества выявленных лимфатических узлов у одного больного составило 1,3 [0–3], интенсивность накопления РФЛП на томосцинтиграммах – 2,2 [0,7–8,1], интраоперационно – 4 [1,6–9,0] (табл. 2).

В проспективной группе аккумуляция $[^{99m}\text{Tc}]$ - Al_2O_3 в лимфатических узлах шеи определялась у 27 пациентов (90%), у 3 пациентов СЛУ не визуализировались. Идентичные результаты были получены и во время интраоперационной детекции (табл. 3). Всего было выявлено 57 лимфоузлов (у 27 пациентов). Медиана количества визуализируемых СЛУ составила 1,5 [0–5], интенсивность накопления $[^{99m}\text{Tc}]$ - Al_2O_3 по данным ОФЭКТ и интраоперационной детекции – 4,8 [0,7–19,4] и 6 [1,1–22,0] соответственно (см. табл. 2).

Таблица 2

Сравнительный анализ результатов радионуклидной диагностики сигнальных лимфатических узлов у больных раком гортани и гортаноглотки с $[^{99m}\text{Tc}]$ -фитатным коллоидом и $[^{99m}\text{Tc}]$ - Al_2O_3		
Показатель	$[^{99m}\text{Tc}]$ -фитатный коллоид	$[^{99m}\text{Tc}]$ - Al_2O_3
Количество визуализируемых лимфатических узлов, n , $Me [Q_1-Q_3]$	1,3 [0–3]	1,5 [0–5]
	$p < 0,2$	
Интенсивность накопления РФЛП на томосцинтиграммах, %, $Me [Q_1-Q_3]$	2,2 [0,7–8,1]	4,8 [0,7–19,4]
	$p < 0,027$	
Интенсивность накопления РФЛП интраоперационно, %, $Me [Q_1-Q_3]$	4 [1,6–9,0]	6 [1,1–22,0]
	$p < 0,034$	
Чувствительность метода, %	83	90

Таблица 3

Характеристика полученных результатов в проспективной группе с использованием $[^{99m}\text{Tc}]$ - Al_2O_3 , $n = 30$		
Результат	ОФЭКТ, n	Интраоперационная детекция, n
Истинно положительный	27	27
Истинно отрицательный	0	0
Ложноположительный	0	0
Ложноотрицательный	3	3

сторонняя локализация была выявлена у 7 больных (рис. 2, 3). При этом чаще всего визуализировались лимфатические узлы, расположенные в проекции III и VA уровней шеи – 47 и 33% соответственно, реже в проекции IIА и IIВ подуровней – 14 и 12%.

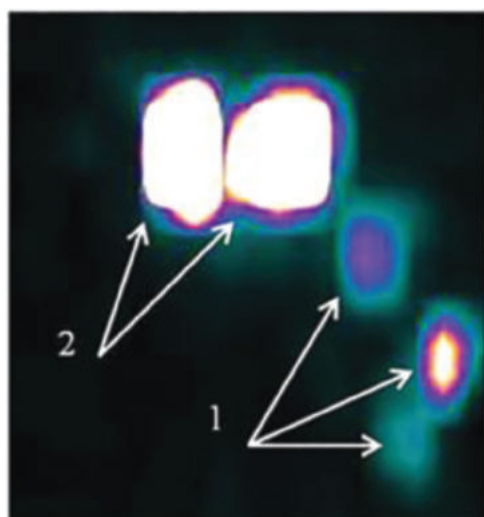


Рис. 2. Томосцинтиграмма больной раком гортани: 1 – накопление радиофармпрепарата в проекции лимфатических узлов шеи слева ($n = 3$); 2 – место инъекции

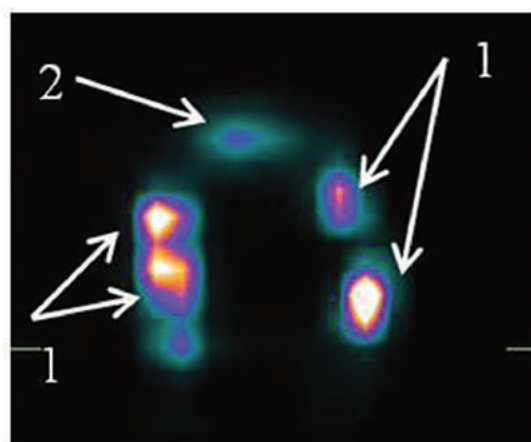


Рис. 3. Томосцинтиграмма больного раком гортаноглотки: 1 – накопление радиофармпрепарата в проекции лимфатических узлов шеи с обеих сторон ($n = 5$); 2 – место инъекции

При анализе полученных результатов в ретроспективной группе СЛУ были выявлены у 20 пациентов из 24. Результаты ОФЭКТ и интраоперационной детекции совпадали, все визуализируемые на томосцинтиграммах лимфатические узлы выявлялись гамма-зондом. У 4 пациентов не было отмечено включения $[^{99m}\text{Tc}]$ -фитатного коллоида в лимфатических узлах (табл. 1).

По результатам гистологического исследования удаленных лимфатических узлов метастатическое поражение было выявлено у трех больных из ретроспективной группы и трех из проспективной группы (все пораженные лимфоузлы соответствовали стороне локализации первичной опухоли).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ результатов указывает на значимые различия характера скинтиграфических данных, полученных после использования РФЛП с различным диаметром коллоидных частиц. Наиболее существенным достоинством метода при использовании в качестве РФЛП [^{99m}Tc]- Al_2O_3 является его высокая аккумуляция в лимфатических узлах, благодаря чему создаются оптимальные условия для визуализации СЛУ на томосцинтиграммах и облегчается их поиск во время операции с помощью гамма-зонда, что, в свою очередь, приводит к увеличению чувствительности метода в целом до 90 против 83%, когда в качестве РФЛП применяется [^{99m}Tc]-фитатный коллоид.

До сих пор основным методом лечения рака гортани и гортаноглотки остается оперативный, на сегодняшний день объем операции определяется с учетом клинических и морфологических особенностей опухолевого процесса. Одним из базовых факторов, который влияет на тактику лечения и прогноз заболевания, является оценка состояния регионарных лимфатических узлов. При раке гортани и гортаноглотки частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы достигает 30% [26].

Было предпринято множество попыток определения предикторов скрытых метастазов в лимфоузлы, из которых наиболее информативным оказалась глубина инвазии опухоли, однако и этот критерий не обеспечивает абсолютной уверенности в адекватной оценке состояния зон регионарного лимфооттока [27]. Таким образом, применение концепции сторожевых лимфатических узлов при опухолях гортани и гортаноглотки может способствовать снижению неоправданных лимфодиссекций во время операции у данной категории больных и уменьшению объема проводимой лучевой терапии [28–30].

В целом следует сказать, что методика определения СЛУ при злокачественных опухолях головы и шеи в большей степени касается рака полости рта, и основная масса исследований посвящена именно этой локализации. Это связано с более агрессивным течением данной патологии, особенностями лимфодренажа и сложностями выявления метастатического поражения регионарных лимфоузлов, особенно на ранних стадиях заболевания. Рак гортани и гортано-

глотки характеризуется меньшим риском метастазирования в лимфатические узлы, однако проблема органосохраняющих операций при данной локализации стоит довольно остро, в связи с чем достаточно актуальным является развитие направления адекватной оценки распространенности заболевания на дооперационном этапе у таких пациентов [28, 30–32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительное исследование эффективности применения РФЛП [^{99m}Tc]- Al_2O_3 для визуализации СЛУ при опухолях гортани и гортаноглотки в сравнении с фитатным коллоидом ([^{99m}Tc]-фитатный коллоид) показало, что существенным достоинством использования [^{99m}Tc]- Al_2O_3 является его более высокая аккумуляция в сторожевых лимфатических узлах. Этот феномен приводит к увеличению чувствительности метода в целом до 90 против 83% при применении [^{99m}Tc]-фитатного коллоида.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гордон К.Б., Гулидов И.А., Рожнов В.А., Семенов А.В. Возможности химиолучевого лечения первичных местно-распространенных опухолей органов головы и шеи. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018;7(3):68–74.
2. Красавина Е.А., Балацкая Л.Н., Чойнзонов Е.Л. Биологическая обратная связь в голосовой реабилитации больных после ларингэктомии. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2019;3(3):32–36. DOI: 10.36425/2658-6843-2019-3-32-36.
3. Трофимов Е.И., Сивкович О.О., Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Решульский С.С. Оптимизация диагностики и хирургического лечения метастатического рака гортани и гортаноглотки. *Опухоли головы и шеи*. 2019;9(2):29–34. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-29-34.
4. Jones T.M., De M., Foran B., Harrington K., Mortimore S. Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2016;130(S2):75–82. DOI: 10.1017/S0022215116000487.
5. Boada A., Tejera-Vaquerizo A., Ribero S., Puig S., Moreno-Ramírez D., Quagliano P. et al. Factors associated with sentinel lymph node status and prognostic role of completion lymph node dissection for thick melanoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2020;46(2):263–271. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.09.189.
6. Lafuente-Sanchis A., Olmo A., Carretero J., Alcacer Fernandez-Coronado J., Estors-Guerrero M., Martínez-Hernández N.J. et al. Clinical significance of epithelial-mesenchymal transition-related markers expression in the micrometastatic sentinel lymph node of NSCLC. *Clin. Transl. Oncol.* 2020;22(3):381–391. DOI: 10.1007/s12094-019-02138-3.
7. Ni J.S., Janz T.A., Nguyen S.A., Lentsch E.J. Predictors of occult lymph node metastasis in cutaneous head and neck melanoma. *World J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2019;5(4):200–206. DOI: 10.1016/j.wjorl.2019.02.003.
8. Touhami O., Grégoire J., Renaud M.C., Sebastianelli A., Plante M. Performance of sentinel lymph node (SLN) map-

- ping in high-risk endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2017;147(3):549–553. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.09.014.
9. Cabañas R.M. An approach for the treatment of penile cancer. *Cancer.* 1977;39:456–466.
 10. Чернов В.И., Брагина О.Д., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Ларькина М.С. и др. Меченные аналоги соматостатина в тераностике нейроэндокринных опухолей. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2017;62(3):42–49.
 11. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В. Маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc -МИ-БИ в диагностике рака молочной железы. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск).* 2010;25(4–1):92–95.
 12. Bragina O., Zelchan R., Medvedeva A., Chernov V., Orlova A., Vorobyeva A. et al. Phase I study of ^{99m}Tc -ADAPT6, a scaffold protein-based probe for visualization of her2 expression in breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine.* 2021;62(4):493–499. DOI: 10.2967/jnumed.120.248799.
 13. Брагина О.Д., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Медведева А.А., Ларькина М.С. Альтернативные каркасные белки в радионуклидной диагностике злокачественных образований. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019;18(3):125–133. DOI:10.20538/1682-0363-2019-3-125-133.
 14. Чернов В.И., Дудникова Е.А., Зельчан Р.В., Кравчук Т.Л., Данилова А.В., Медведева А.А. и др. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -1-ТНО-D-глюкозой в диагностике и стадировании злокачественных лимфом: первый опыт использования. *Сибирский онкологический журнал.* 2018;17(4):81–87. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-4-81-87.
 15. 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.
 16. Zhang J.J., Zhang W.C., An C.X., Li X.M., Ma L. Comparative research on ^{99m}Tc -Rituximab and ^{99m}Tc -sulfur colloid in sentinel lymph node imaging of breast cancer. *BMC Cancer.* 2019;19(1):956. DOI: 10.1186/s12885-019-6197-9.
 17. Unkart J.T., Hosseini A., Wallace A.M. Tc-99m tilmanocept versus Tc-99m sulfur colloid in breast cancer sentinel lymph node identification: Results from a randomized, blinded clinical trial. *J. Surg. Oncol.* 2017;116(7):819–823.
 18. Кузнецов С.А., Шубина И.Ж., Мамедова Л.Т., Грицай А.Н., Киселевский М.В. Методы идентификации микрометастазов при злокачественных новообразованиях. *Онкогематология.* 2016;1:75–79. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-75-79.
 19. Jimenez I.R., Roca M., Vega E., García M.L., Benitez A., Bajén M. et al. Particle sizes of colloids to be used in sentinel lymph node radio localization. *Nucl. Med. Commun.* 2008;29(2):166–172. DOI:10.1097/MNM.0b013e3282f258d9.
 20. Варламова Н.В., Скуридин В.С., Нестеров Е.А., Ларионова Л.А., Чернов В.И. Исследование кумулятивных свойств радиофармпрепарата «Нанокolloид, ^{99m}Tc -Al₂O₃» на крысах. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина.* 2015;13(2):40–44.
 21. Варламова Н.В., Стасюк Е.С., Тицкая А.А., Синилкин И.Г., Ларионова Л.А., Шерстобоев Е.Ю. и др. Изучение аллерирующих свойств радиофармпрепарата «Нанокolloид, ^{99m}Tc -Al₂O₃» в эксперименте. *Современные технологии в медицине.* 2015;4:72–77. DOI: 10.17691/stm2015.7.4.09.
 22. Скуридин В.С., Стасюк Е.С., Варламова Н.В., Рогов А.С., Садкин В.Л., Нестеров Е.А. Получение нового нанокolloидного радиофармпрепарата на основе оксида алюминия. *Известия Томского политехнического университета.* 2013;323(3):33–37.
 23. Chernov V.I., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Lyapunov A.Yu., Bragina O.D. et al. Experimental study of ^{99m}Tc -aluminum oxide use for sentinel lymph nodes detection. *AIP Conference Proceedings.* 2016;020012.
 24. Chernov V., Sinilkin I., Choyzonov E., Chijevskaya S., Titskaya A., Zelchan R. et al. Comparative evaluation of ^{99m}Tc -Al₂O₃ and ^{99m}Tc -fitat nanocolloids for sentinel lymph nodes visualization in patients with cancer of larynx and hypopharynx. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2015;42:704.
 25. Синилкин И.Г., Чернов В.И., Коломиец Л.А., Слонимская Е.М., Медведева А.А., Зельчан Р.В. и др. Первый опыт клинического применения нового отечественного радиофармпрепарата ^{99m}Tc -гамма-оксид алюминия для визуализации сторожевых лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях. *Медицинская визуализация.* 2016;2:57–62.
 26. Рожнов В.А., Андреев В.Г., Мардынский Ю.С., Панкратов В.А., Барышев В.В., Буякова М.Е. и др. Сравнительные результаты хирургического и комбинированного лечения местно-распространенного рецидивного рака гортани (rT3N0M0). *Сибирский онкологический журнал.* 2008;5(29):23–26.
 27. Alkureishi L.W., Ross G.L., Shoaib T., Soutar D.S., Robertson A.G., Sorensen J.A. et al. Does tumor depth affect nodal upstaging in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 2008;118: 629–634. DOI: 10.1097/MLG.0b013e31815e8bf0.
 28. Sharma D., Koshy G., Grover S., Sharma B. Sentinel Lymph Node Biopsy: A new approach in the management of head and neck cancers. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2017;17(1):e3–e10. DOI: 10.18295/squmj.2016.17.01.002.
 29. De Veij Mestdagh P.D., Janssen T., Lamers E., Carbaat C., Hamming-Vrieze O., Vogel W.V. et al. SPECT/CT-guided elective nodal irradiation for head and neck cancer: estimation of clinical benefits using NTCP models. *Radiother. Oncol.* 2019;130:18–24. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.07.023.
 30. De Veij Mestdagh P.D., Schreuder W.H., Vogel W.V., Donswijk M.L., van Werkhoven E., van der Wal J.E. et al. Mapping of sentinel lymph node drainage using SPECT/CT to tailor elective nodal irradiation in head and neck cancer patients (SUSPECT-2): a single-center prospective trial. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1110. DOI: 10.1186/s12885-019-6331-8.
 31. Lawson G., Matar N., Nollevaux M.C., Jamart J., Krug B., Delos M. et al. Reliability of sentinel node technique in the treatment of N0 supraglottic laryngeal cancer. *Laryngoscope.* 2010;120:2213–2217. DOI: 10.1002/lary.21131.
 32. Yoshimoto S., Hasegawa Y., Matsuzuka T., Shiotani A., Takahashi K., Kohno N. et al. Sentinel node biopsy for oral and laryngopharyngeal squamous cell carcinoma: a retrospective study of 177 patients in Japan. *Auris Nasus Larynx.* 2012;39(1):65–70. DOI: 10.1016/j.anl.2011.03.002.

Вклад авторов

Медведева А.А., Чернов В.И., Чойнзонов Е.Л. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи. Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Рыбина А.Н., Чижевская С.Ю., Гольдберг А.В., Черемисина О.В. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Информация об авторах

Медведева Анна Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, medvedeva@tnimc.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5840-3625>

Чернов Владимир Иванович – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, руководитель отделения радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, chernov@tnimc.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5524-9546>

Брагина Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, врач-онколог, ст. науч. сотрудник, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, bragina_od@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5281-7758>

Зельчан Роман Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, r.zelchan@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4568-1781>

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, choynzonov@tnimc.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

Чижевская Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение опухолей головы и шеи, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, sch@oncology.tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2974-4778>

Рыбина Анастасия Николаевна – канд. мед. наук, врач, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, pankovaan@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6488-0647>

Гольдберг Алексей Викторович – канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, отделение лучевой диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, agoldyuy@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-7829-2515>

Черемисина Ольга Владимировна – д-р мед. наук, зав. эндоскопическим отделением, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, cheremisinaov@oncology.tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7234-4708>

(✉) **Медведева Анна Александровна**, medvedeva@mail.ru

Поступила в редакцию 04.04.2022;
одобрена после рецензирования 29.04.2022;
принята к публикации 12.05.2022