

ЛИМФНИ ВЪЗЛИ НА ГЛАВАТА И ШИЯТА - В НОРМА И ПАТОЛОГИЯ

Николай Николаев¹, Янко Янков^{1,2}

¹Клиника по лицево-челюстна хирургия към УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – Варна

²Катедра по обща и оперативна хирургия към Медицински университет – Варна

LYMPH NODES OF THE HEAD AND NECK: IN NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

Nikolay Nikolaev¹, Yanko Yankov²

¹Clinic of Maxillofacial Surgery, St. Marina University Hospital, Varna

²Department of General and Operative Surgery, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Увод: Около 800 на брой са лимфните възли в организма на израсналия здрав човешки индивид. От тях 300 са в областта на главата и шията. Наличието или отсъствието на метастатични лимфни възли при рака на главата и шията е от съществено значение за преживяемостта на болните.

Материали и методи: Настоящата статия е обзорна и се базира на обстойния преглед на други 25 научни труда (24 чуждестранни и 1 на български език) - статии, монографии, учебници, анатомични и патологоанатомични атласи и уебсайтове.

Обсъждане: Лимфните възли са основна част от лимфната система. Те представляват малки клъстерни образувания, разположени на стратегически места в групи, които участват в лимфния дренаж на регионални анатомични структури. Разположението на лимфните възли в областта на главата и шията се свързва с различните топографски анатомични ложи. Съществуват различни начини за тяхното групиране.

Топографско-анатомично групите лимфни възли на главата се разделят на повърхностни и дълбоки. Повърхностните лимфни възли се делят на няколко групи - лицеви, окципитални, ретроаурикуларни, преаурикуларни и повърхностни паротидни. Лицевите от своя страна се разделят на суборбитални или горни, букални или средни и супрамандибуларни. Дълбоките лимфни възли на главата включват ретрофарингеалните и дълбоките паротидни лимфни възли.

Лимфните възли на шията също биват дълбоки и повърхностни. Повърхностните лимфни възли включват субменталните, субмандибулар-

ABSTRACT

Background: There are about 800 lymph nodes in the body of a healthy adult human being. Three hundred of them are in the head and neck area. The presence or absence of metastatic cancer in the head and neck lymph nodes is essential for the survival of patients.

Materials and methods: This article is an overview and is based on a thorough review of 25 other scientific works (24 foreign and 1 in Bulgarian)—articles, monographs, textbooks, anatomical and patho-anatomical atlases, and websites.

Discussion: Lymph nodes are a major part of the lymphatic system. They are small cluster formations located in strategic places in groups that play a key role in the lymphatic drainage of regional anatomical structures. The location of the lymph nodes in the head and neck region is associated with the different topographic anatomical lodges. There are different ways to group them.

Topographically and anatomically, the groups of lymph nodes in the head are divided into superficial and deep. There are five types of superficial lymph nodes: facial, occipital, retroauricular, preauricular, and superficial parotid. The facial groups on their part are divided into suborbital or upper, buccal or middle, and supramandibular. Deep lymph nodes of the head include the repharyngeal and deep parotid lymph nodes.

The neck lymph nodes can either be deep or superficial. Superficial lymph nodes include the submental, submandibular, and superficial lymph nodes located in front of and above the sternocleidomastoid muscle. The deep lymph nodes of the neck are classified into three groups based on their location: the upper,

ните и повърхностните лимфни възли, разположени пред и над *m. sternocleidomastoideus*. Дълбоките лимфни възли на шията в зависимост от разположението си се разделят на три групи - в горна, в средна (наричани още субдигастрични лимфни възли) и в долна шийна трета.

За малигнените процеси в областта на главата и шията е по-характерна близката дисеминация в регионалния лимфен басейн (сентинелните, стражевите лимфни възли), като в зависимост от първоначалната находка далечната метастатична болест обикновено достига най-често до бял дроб, кости и главен мозък.

Извод: Познаването на устройството, функционирането, точната локализация и лимфоток на лимфните възли на главата и шията, както и на зоните на лимфен дренаж в същите части на човешкото тяло са от съществено значение за поставянето на правилната диагноза и определянето на плана на лечение при пациентите с лимфаденомегалия.

Ключови думи: глава и шия, лимфаденомегалия, лимфни възли, лицево-челюстна хирургия, метастази, норма и патология на лимфните възли

УВОД

Около 800 на брой са лимфните възли в организма на израсналия здрав човешки индивид (1). От тях 300 са в областта на главата и шията (2). Наличието или отсъствието на метастатични лимфни възли при рака на главата и шията е от съществено значение за преживяемостта на болните. Установяването на метастази в регионалния лимфен басейн значително влошава прогнозата на заболяването и неговия изход. При наличието на лимфни метастази преживяемостта намалява с около 50%. Регионалните и далечните метастази оказват съществено влияние и върху терапевтичния подход на заболяването. Това е основната причина за важността на ранната диагностика на метастатичната болест, откриването и лечението на първичното огнище (3,4).

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Настоящата статия е обзорна и се базира на обстойния преглед на други 25 научни труда (24 чуждестранни и 1 на български език) - статии, монографии, учебници, анатомични и патолого-анатомични атласи и уебсайтове. Информацията от тях след детайлното разглеждане беше анализирана и систематизирана от нас с цел да се по-

the middle (also called subdigastric lymph nodes), and the lower cervical third.

For malignant processes in the head and neck area, nearby dissemination in the regional lymph basin (sentinel lymph nodes) is more characteristic. Depending on the initial diagnosis, the distant metastatic disease most commonly affects the lung, bones, and brain.

Conclusion: Knowledge of the structure, function, exact location, and lymphatic drainage of the lymph nodes of the head and neck, as well as the areas of lymphatic drainage in the same parts of the human body, is essential for making the correct diagnosis and determining the treatment plan for patients with lymphadenomegaly.

Keywords: head and neck, lymphadenomegaly, lymph nodes, maxillofacial surgery, metastases, norm and pathology of lymph nodes

лучи завършена, пълнотекстова публикация за особеностите на лимфните възли в областта на главата и шията в норма и патология.

ОБСЪЖДАНЕ

Лимфните възли са основна част от лимфната система. Те представляват малки клъстерни образувания, разположени на стратегически места в групи, които участват в лимфния дренаж на регионални анатомични структури (5). Те осигуряват не само химичния дренаж на лимфната течност от различни тъкани и органи, но и активно участват в изграждането на имунитета (5). Лимфните възли се причисляват към периферната лимфна система и са свързани с лимфния поток чрез аферентни и еферентни лимфни съдове. В норма размерите им варират от 2 до 20 мм (5). За областта на главата и шията размерът им е приет за непатологичен, когато не надхвърля 10 мм (5,6). Тяхната функция е свързана основно с филтрацията на лимфата, лимфопоезата и изграждането на имунния отговор. Структурно лимфният възел се състои от кортикална част (кортекс), паракортикална част (паракортекс) и медуларна част (медула) (5).

Важна особеност представляват лимфните синуси, които отнасят лимфата от аферентните

лимфни съдове към паренхимата на лимфните възли и оттам към еферентните лимфни съдове.

Кръвоснабдяването и инервацията на лимфните възли са сходни с тази на другите органи (5,7).

Разположението на лимфните възли в областта на главата и шията се свързва с различните топографски анатомични ложи. Съществуват различни начини за тяхното групиране.

Топографско-анатомично групите лимфни възли на главата се разделят на повърхностни и дълбоки. Повърхностните лимфни възли се делят на няколко групи - лицеви, окципитални, ретроаурикуларни, преаурикуларни и повърхностни паротидни. Лицевите от своя страна се разделят на суборбитални, или горни, букални, или средни и супрамандибуларни. Дълбоките лимфни възли на главата включват ретрофарингеалните и дълбоките паротидни лимфни възли (8).

Лимфните възли на шията също биват дълбоки и повърхностни. Повърхностните лимфни възли включват субменталните, субмандибуларните и повърхностните лимфни възли, разположени пред и над *m. sternocleidomastoideus* (8,9). Дълбоките лимфни възли на шията в зависимост от разположението си се разделят на три групи - в горна, в средна (наричани още субдигастрични лимфни възли) и в долна шийна трета (8).

Съгласно онкоанатомичната локализация и лимфния им дренаж лимфните възли на главата и шията се разделят в групи от десет нива (6,8,10,11):

- Първо ниво (I) се подразделя на първо подниво А (IA) и първо подниво В (IB). IA се ограничава двустранно от двете коремчета на *m. digastricus* и включва субменталните лимфни възли. IB се огражда от вътрешната повърхност на тялото на долната челюст, предното и задното коремче на *m. digastricus* и включва субмандибуларните лимфни възли.
- Ниво две (II) включва горните югуларни лимфни възли, които се ограничават краниално от черепната база и *fossa jugularis* и каудално се простират до хиоидната кост. Второ ниво също се подразделя на две поднива - IIA и IIB, като разделящата ги структура е *n. accessorius*. Предна граница на второ ниво е *m. sternohyoideus*, а задна *m. sternocleidomastoideus*.
- Трето ниво (III) включва лимфните възли, разположени в средна шийна трета, в близост до вътрешната югуларна вена, с горна

граница хоризонталната линия - продължение на хиоидната кост, и долна граница хоризонталната линия - продължение на *membrana cricothyroidea* и долния край на крикоидния хрущял на ларинкса.

- Четвърто ниво (IV) включва шийните лимфни възли, разположени между долната граница на ниво III и клавикулата каудално. Ниво IV се разделя на две поднива - IVA и IVB. Границата между тях се поставя произволно на 2 см краниално спрямо стерноклавикуларната става. Предната и задната граница на трето и четвърто ниво са аналогични на второ ниво.
- Пето ниво (V) включва лимфните възли, разполагащи се в задната шийна област, с граници задния ръб на *m. sternocleidomastoideus* отпред и предния ръб на *m. trapezius* отзад. То се разделя на три поднива - VA, VB и VC. Границата между VA и VB е продължение на хоризонталната линия, започваща от долния край на крикоидния хрущял на ларинкса. Границата между VB и VC е зададена произволно на 2 см краниално от стерналния манубриум.
- Шесто ниво (VI) включва възлите, локализиращи се в предната област на шията - каудално от хиоидната кост, краниално от стерналната кост, латерално от *m. sternohyoideus* и медиално от *m. sternocleidomastoideus* (нива III и IV). То също се разделя на две поднива - VIA и VIB, като границата между тях е долният ръб на щитовидния хрущял на ларинкса.
- Седмо ниво (VII) включва лимфните възли, намиращи се в горния медиастинум.
- Осмо ниво (VIII) е представено от преаурикуларните, наречени още паротидни лимфни възли (подкожните преаурикуларни възли, повърхностните и дълбоките интрапаротидни възли и субпаротидните възли). Те се разполагат медиално на подкожната тъкан, латерално на *processus styloideus*, назад от задните ръбове на *m. masseter* и *m. pterygoideus medialis* и напред от предните ръбове на *m. sternocleidomastoideus* и задното коремче на *m. digastricus*.
- Девето ниво (IX) включва лицевите лимфни възли. Те са непостоянни и повърхностни лимфни възли около лицевите съдове, по външната повърхност на *m. buccinators*, който се явява медиалната им граница.

Нагоре достигат до долния ръб на орбитата (*margo infraorbitalis*), а надолу до долния ръб на долната челюст, където достигат ниво IV.

- Десето ниво (X) е представено от околоушните и окципиталните лимфни възли на главата. Разделя се на две поднива - XA включва суб- и ретроаурикуларните лимфни възли, а XB е представено от окципиталните лимфни възли.

Някои автори определят като VII ниво ретрофарингеалните и ретростилоидните лимфни възли и разделят това ниво на две поднива - VIIA и VIIB. VIIA включва ретрофарингеалните лимфни възли, които се разполагат надолу от горния ръб на първия шиен прешлен нагоре от горния ръб на тялото на хиоидната кост, назад от мускулите на фарингеалния констриктор и напред от *m. longus capitis* и *m. longus colli*. Подниво VIIB включва ретростилоидните лимфни възли, които са краниалното продължение на възлите от ниво II. Това пространство се разполага латерално от вътрешната каротидна артерия, медиално от *processus styloideus* и дълбокия лоб на паротидната жлеза, пред тялото на първи шиен прешлен (C1) и основата на черепа, отзад от парафарингеалното пространство.

Диференциалната диагноза на лимфаденопатията е от съществено значение за лечебния план. Съществуват различни класификации на заболяванията на лимфните възли и лимфните съдове. В зависимост от етиологията им те могат да се разделят на възпалителни, доброкачествени (невъзпалителни) и злокачествени (5,12,13). Злокачествените от своя страна се разделят на първични и вторични (метастатични). Първичните хистологично се разделят на Ходжкинови и Неходжкинови лимфоми, които от своя страна биват - В-клетъчни (Бъркит лимфом, Мантел клетъчен лимфом, Фоликуларен лимфом, Дифузен голямо клетъчен лимфом) и Т-клетъчни лимфоми (13,14). Вторичните най-често представляват метастатични огнища на различните видове злокачествени онкологични заболявания на главата и шията с различна органна локализация. Това най-често са плоскоклетъчен карцином, нискодиференциран карцином, недиференциран карцином, малигнен меланом, нискодиференциран аденокарцином, мукоепидермоиден карцином, папиларен карцином, базалоиден аденокарцином, дребноклетъчен карцином, мезотелиом, медуларен карцином, невроектодермален карцином (13). По-рядко е при вторично ангажирани-

те лимфни възли на главата и шията първичното огнище да е от далечен за тях орган.

Вече беше спомената важността на ранната диагностика на метастатичната болест при пациенти с онкологични заболявания на главата и шията. Тази важност изисква надеждни и високо предсказуеми методи за тяхното изследване. Към основните методи за изследване на лимфните възли спадат палпация, ултрасонография (ехография), компютърна томография, ядрено-магнитен резонанс, позитронно-емисионна томография и цитохистологично изследване с методите на тънкоиглена аспирационна биопсия, инцизионна биопсия и ексцизионна биопсия (4,5,6,15).

Палпацията бива бимануална и бидигитална, като тя е приложима само за повърхностно разположените лимфни възли. Често използваното последователно палпиране на лимфни възлите в областта на главата и шията е със следната последователност: започва се от субменталните, последващо от субмандибуларните, ретро-мандибуларните и паротидно разположените лимфни възли, като накрая се обследват палпаторно и шийните лимфни възли (9). Палпацията основно изследва размера, консистенцията, мобилността, текстурата и диференцираността на лимфните възли спрямо околните тъкани. Вече беше споменато, че приетият размер на патологичност при лимфните възли на главата и шията е диаметър над 10 мм. Всеки лимфен възел с диаметър по-голям от споменатия би следвало да се изследва по-внимателно и обстойно (5,6,15). Не всеки лимфен възел, който се палпира, обаче е метастатичен. Размерът е важен критерий, но лимфните възли със значително увеличен размер могат да бъдат и реактивни, не само метастатични (3,15). Консистенцията също е важен критерий: обикновено метастатичните лимфни възли са с твърдо-еластична консистенция, трудно отдиференцируеми от околните тъкани, не-болезнени и по-често са неподвижни, докато реактивните са с меко-еластична консистенция и обикновено са болезнени при палпиране (9).

Понякога и лимфните възли, които не мога да бъдат палпирани, могат да бъдат метастатични. Това налага използването на образни методи за диагностика, които дават по-детайлна информация и по-точна оценка спрямо палпацията. Такъв метод е ултразвуковата диагностика (УЗТ), наречена още ехография (ЕХО) и ултрасонография. УЗТ позволява обследването и на дълбоко разположените лимфни възли. УЗТ изследва размера, формата, а също така и запазената или не анатомия на лимфните възли и нали-

чието или отсъствието на некроза в тях. Асиметрични лимфни възли с неясни граници и контури и такива, които се отдиференцират трудно от околните тъкани, могат да бъдат потенциални за онкопатологични (16). При УЗТ хилусът на непатологичния лимфен възел има ехографски образ подобен на мастната тъкан и затова той се определя като мастен център. Липсващ или нарушен мастен център и налична некроза в лимфните възли е ясен знак за патологичен процес и белег за онкологично заболяване (15,16,17). Невинаги обаче некротизацията е признак за малигненост. Некроза може да се наблюдава и при възпалителните процеси на лимфните възли (15). Освен това тя винаги е видима при малокалибрени лимфни възли (6). Компютърната томография (КТ), ядрено-магнитният резонанс (ЯМР) и позитронно-емисионната томография с компютърна томография (ПЕТ/КТ) са методи на изследване, които се използват предимно за локализация на първичната туморна находка, но са също много рационални при откриването както на локални, така и на далечни огнища на метастатичната болест (16,18).

Най-достоверният метод за верификация на метастатично огнище или първичен туморен процес в лимфните възли е цитохистологичното и хистологичното изследване. Тънкоиглената аспирационна биопсия (ТАБ) е значително удачен метод за цитологично потвърждаване на заболяването и отдиференцирането му от други неонкологични. Методът е бърз, атравматичен и икономически изгоден (19). При трудно достъпни и дълбоко разположени суспектни туморни формации се прилага т. нар. ултразвукова-водена ТАБ (19).

В редица случаи обаче при ТАБ се получава фалшиво диагностициране. При изследване, публикувано през 2009 г. от Z. Tatomirovic и съавтори, се установява, че при 3 на брой (2%) случая е налице фалшиво позитивен резултат и при 9 на брой (6,1%) случая - фалшиво негативни резултати при извършен ТАБ за доказване на малигнени формации (20). Фалшиви резултати също се отчитат и при използването на ТАБ при диагностиката на първични онкологични процеси на лимфните възли и съответно тяхната диференциация (13).

Въпреки по-ниската чувствителност на метода той остава с висока точност, отново установена от Tatomirovic и съавтори - 91,89% (20), и намира широко приложение в диагностика на онкологичните и неонкологичните заболявания в

областта на главата и шията, включително и при тези на лимфните възли.

Метастазирането се определя като процес на пренасяне на първичния туморен процес към близки или далечни органни структури, които анатомично и физиологично са свързани по определен начин (21,22). Процесът на метастазиране е комплексен, недоизяснен напълно и изключително важен за преживяемостта на болните с онкологична патология. Основно дисеминацията на първично туморно огнище се извършва по два пътя - лимфен и хематогенен. Лимфният път на дисеминация е по-характерен за малигнените процеси от епителен произход, а хематогенният - за тези от мезенхимен произход (21). За малигнените процеси в областта на главата и шията е по-характерна близката дисеминация в регионалния лимфен басейн (сентинелните, стражевите лимфни възли), като в зависимост от първоначалната находка далечната метастатична болест обикновено достига най-често до бял дроб, кости и главен мозък (23,24,25).

ИЗВОД

Познаването на устройството, функционирането, точната локализация и лимфоотток на лимфните възли на главата и шията, както и на зоните на лимфен дренаж в същите части на човешкото тяло са от съществено значение за поставянето на правилната диагноза и определянето на плана на лечение при пациентите с лимфаденомегалия. Методите на изследване на лимфните възли при правилното им осъществяване са от голяма полза в тази нелесна задача за медика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Banjar FK, Wilson AM. Anatomy, Head and Neck, Supraclavicular Lymph Node. [Updated 2022 Aug 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544300/>
2. Mukherji, Suresh K.; Gujar; Londy, Frank J. (2002). „A Simplified Approach to the Lymph Nodes of the Neck“. Neurographics (2).
3. Haberal I, Celik H, Göçmen H, Akmansu H, Yörük M, Ozeri C. Which is important in the evaluation of metastatic lymph nodes in head and neck cancer: palpation, ultrasonography, or computed tomography? Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Feb;130(2):197-201. doi: 10.1016/j.otohns.2003.08.025. PMID: 14990916.
4. Rottey S, Petrovic M, Bauters W, Mervillie K, Vanherreweghe E, Bonte K, Van Belle S, Vermeersch H. Evaluation of metastatic lymph

- nodes in head and neck cancer: a comparative study between palpation, ultrasonography, ultrasound-guided fine needle aspiration cytology and computed tomography. *Acta Clin Belg.* 2006 Sep-Oct;61(5):236-41. doi: 10.1179/acb.2006.039. PMID: 17240737.
5. Harry L. Ioachim, L. Jeffrey Medeiros MD - Ioachim's Lymph Node Pathology (2008, LWW).
6. Van den Brekel MW. Lymph node metastases: CT and MRI. *Eur J Radiol.* 2000 Mar;33(3):230-8. doi: 10.1016/s0720-048x(99)00145-x. PMID: 10699739.
7. Willard-Mack CL. Normal structure, function, and histology of lymph nodes. *Toxicol Pathol.* 2006;34(5):409-24. doi: 10.1080/01926230600867727. PMID: 17067937.
8. Illustrated Anatomy of the Head and Neck. 6th Edition - September 25, 2020 Authors: Margaret Fehrenbach, Susan Herring.
9. Paul Coulthard, Philip Sloane, Keith Horner, Elizabeth Theaker-Master Dentistry-Oral and Maxillofacial Surgery, Radiology, Pathology and Oral Medicine. Volume 1-Churchill Livingstone (2003).
10. Stell and Marans textbook of head and neck surgery and oncology (John C Watkinson Ralph W Gilbert P M Stell).
11. Benninger B, Barrett R. A head and neck lymph node classification using an anatomical grid system while maintaining clinical relevance. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Oct;69(10):2670-3. doi: 10.1016/j.joms.2011.02.058. Epub 2011 Jul 1. PMID: 21723019.
12. Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician.* 2016 Dec 1;94(11):896-903. PMID: 27929264.
13. Dzhabyan, K. Diagnostic Value of the Fine Needle Aspiration Biopsy of Head and Neck Neoplasms. 2016.
14. Sapkota S, Shaikh H. Non-Hodgkin Lymphoma. 2022 Dec 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32644754.
15. Atula TS, Varpula MJ, Kurki TJ, Kleini PJ, Grénman R. Assessment of cervical lymph node status in head and neck cancer patients: palpation, computed tomography and low field magnetic resonance imaging compared with ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *Eur J Radiol.* 1997 Sep;25(2):152-61. doi: 10.1016/s0720-048x(96)01071-6. PMID: 9283844.
16. Liao LJ, Lo WC, Hsu WL, Wang CT, Lai MS. Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck-a meta-analysis comparing different imaging modalities. *BMC Cancer.* 2012 Jun 12;12:236. doi: 10.1186/1471-2407-12-236. PMID: 22691269; PMCID: PMC3476985.
17. Shetty D, Jayade BV, Joshi SK, Gopalkrishnan K. Accuracy of palpation, ultrasonography, and computed tomography in the evaluation of metastatic cervical lymph nodes in head and neck cancer. *Indian J Dent.* 2015 Jul-Sep;6(3):121-4. doi: 10.4103/0975-962X.163032. PMID: 26392727; PMCID: PMC4558745.
18. Gor DM, Langer JE, Loevner LA. Imaging of cervical lymph nodes in head and neck cancer: the basics. *Radiol Clin North Am.* 2006 Jan;44(1):101-10, viii. doi: 10.1016/j.rcl.2005.08.006. PMID: 16297684.
19. Layfield LJ. Fine-needle aspiration of the head and neck. *Pathology (Phila).* 1996;4(2):409-38. PMID: 9238365.
20. Tatomirovic Z, Skuletic V, Bokun R, Trimcev J, Radic O, Cerovic S, Strbac M, Zolotarevski L, Tukic Lj, Stamatovic D, Tarabar O. Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of head and neck masses: accuracy and diagnostic problems. *J BUON.* 2009 Oct-Dec;14(4):653-9. PMID: 20148458.
21. Dudjak LA. Cancer metastasis. *Semin Oncol Nurs.* 1992 Feb;8(1):40-50. doi: 10.1016/0749-2081(92)90007-p. PMID: 1546218.
22. Riihimäki M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Clinical landscape of cancer metastases. *Cancer Med.* 2018 Nov;7(11):5534-5542. doi: 10.1002/cam4.1697. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30328287; PMCID: PMC6246954.
23. Bugshan A, Farooq I. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000Res.* 2020 Apr 2;9:229. doi: 10.12688/f1000research.22941.1. PMID: 32399208; PMCID: PMC7194458.
24. Welch DR, Hurst DR. Defining the Hallmarks of Metastasis. *Cancer Res.* 2019 Jun 15;79(12):3011-3027. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0458. Epub 2019 May 3. PMID: 31053634; PMCID: PMC6571042.
25. Capote-Moreno A, Naval L, Muñoz-Guerra MF, Sastre J, Rodríguez-Campo FJ. Prognostic factors influencing contralateral neck lymph node metastases in oral and oropharyngeal carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Feb;68(2):268-75. doi: 10.1016/j.joms.2009.09.071. PMID: 20116694.

Адрес за кореспонденция:

Янко Янков

Клиника по лицево-челюстна хирургия
бул. „Христо Смирненски“ 1

Варна, 9000

e-mail: yanko_1989@abv.bg