

---

---

# ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ

---

---

## ОБСЛЕДОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ РАКА В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ШЕИ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинические рекомендации подготовлены на основании материалов научной конференции от 25 апреля 2013 года (г. Санкт-Петербург), представленных в Проблемную комиссию «Опухоли головы и шеи» Научного совета по злокачественным новообразованиям Российской академии медицинских наук и Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Разработчики:** Р.И. Вагнер, С.О. Подвизников, Е.Л. Чойнзонов, М.А. Кропотов, И.Г. Комаров, А.И. Пачес, А.М. Мудунов, А.Е. Михнин, В.О. Ольшанский, Л.Г. Кожанов, И.Н. Пустынский, О.А. Саприна.

### Введение

Представленные рекомендации отражают мнение членов Проблемной комиссии по актуальным вопросам диагностики и лечения метастазов рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага. Рекомендации включают анализ состояния диагностики и лечения данной патологии ведущими специалистами научно-исследовательских институтов и крупных онкологических учреждений Российской Федерации. Рекомендации разработаны с учетом применения в онкологических лечебных учреждениях нашей страны, имеющих различный уровень технической оснащенности и лечебных возможностей, и предназначены для онкологов, занимающихся лечением опухолей головы и шеи, и специалистов общей лечебной сети, к которым, как правило, на первом этапе обращаются больные. В то же время представленные рекомендации не претендуют на полное изложение всех аспектов проблемы, не заменяют руководства для практических врачей, учебные пособия и научно-исследовательские работы в этой области. Основной целью рекомендаций является улучшение диагностики и результатов лечения больных с метастазами рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага.

Лимфатические коллекторы шеи являются одной типичной локализацией метастазов опухолей скрытой первичной локализации. У большинства больных с метастазами в шейных лимфатических узлах бессимптомно протекающая первичная опухоль также располагается в области головы и шеи. Несмотря на постоянное совершенствование диагностических технологий, среди пациентов с опухолями головы и шеи частота опухолей скры-

той первичной локализации многие годы остается стабильной и составляет около 3 %, поскольку большинство таких новообразований представлено метастазирующими микрокарциномами, размеры которых находятся за пределами разрешения современной аппаратуры. Некоторая часть «скрытых» опухолей находится в труднодоступных для осмотра зонах, но все же может быть обнаружена при целенаправленном обследовании. Возможен также и вариант спонтанной регрессии первичной опухоли, чаще наблюдающийся при меланоме. Преобладающей морфологической формой среди опухолей скрытой первичной локализации является плоскоклеточный рак, доля которого достигает 45–60 %. На втором месте находится недифференцированный рак (12–14 %), далее следуют аденокарцинома (8–9 %), меланомы (5–6 %), и различные опухоли другого строения (18 %).

Метастазы могут наблюдаться во всех шейных лимфатических коллекторах, однако при опухолях головы и шеи чаще всего поражаются лимфоузлы I, II, III уровней. При первичных опухолях, локализованных ниже уровня ключиц, обычно вовлекаются лимфатические узлы IV–V уровней.

Больные с метастазами в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага представляют собой чрезвычайно разнообразную группу как по локализации и распространенности опухолевого процесса, так и по морфологическому строению метастатической опухоли. Для всех злокачественных опухолей, за исключением метастазов без выявленного первичного очага, характерны: терминологическая определенность, наличие общепризнанных классификаций, как отечественных, так и по системе TNM. При метастазах без первичного очага

аналогичных классификаций нет, как нет и общепринятого алгоритма обследования пациентов.

Невозможность выявления первичного очага не позволяет выработать оптимальную лечебную тактику на основе стереотипных решений, где во главу угла ставится локализация первичной опухоли. Внедрение в клиническую практику ультразвуковой, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, широкое применение иммунодиагностики, успехи эндоскопии улучшили показатели выявляемости первичной опухоли, но решить задачу полностью пока не удалось. Проблема метастазов злокачественной опухоли без выявленного первичного очага до настоящего времени остается нерешенной, несмотря на ее серьезное изучение и поиск закономерностей метастазирования.

#### Диагностика

При обращении больного по поводу увеличения шейных лимфатических узлов на диагностическом этапе перед специалистом встают две основные задачи: установить природу заболевания и выявить первичный очаг при наличии метастазов. Предлагается разработанный алгоритм диагностического поиска для пациентов с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага, отличающийся тем, что определена статистическая связь между локализацией метастатического поражения и результатами инструментальных, биохимических, морфологических методов диагностики, используемых для выявления первичного очага, с учетом их диагностической значимости.

Алгоритм диагностического поиска включает четыре основных этапа:

1. Предварительный отбор и оценка общего состояния.
2. Оценка распространенности опухолевого поражения.
3. Морфологическая верификация диагноза.
4. Поиск первичного очага.

Диагностика должна начинаться с тщательного сбора анамнеза и клинического обследования пациента с оценкой вероятности расположения первичной опухоли ниже уровня ключиц. На первом этапе обследования следует исключить неопухольный характер заболевания. При обращении в поликлинику изучается документация, гистологические и цитологические препараты, а также снимки, имеющиеся на руках у больного, проводится общий осмотр, выполняется УЗИ мягких тканей шеи и

щитовидной железы. При неопухольном поражении лимфатических узлов больного следует направить в специализированное лечебное учреждение соответствующего профиля. Пациенты, у которых отсутствует информативная документация, снимки и морфологические препараты, позволяющие оценить истинный характер поражения, расцениваются как больные с неисключенным опухолевым процессом и подлежат дальнейшему обследованию. Углубленное обследование также проводится, если у больного были выявлены признаки опухолевого поражения или сохраняется подозрение на их наличие (за исключением инкурабельных пациентов в тяжелом состоянии).

К числу мероприятий базового обследования при метастатическом поражении лимфатических узлов шеи без выявленного первичного очага следует также отнести рентгенографию грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Если имеются основания подозревать первичную опухоль ниже уровня ключиц, выполняют соответствующие рентгенологические и эндоскопические исследования: КТ грудной клетки, брюшной полости, гастроскопию, бронхоскопию, колоноскопию и др.

При подозрении на локализацию первичной опухоли в области головы и шеи дальнейшее обследование включает осмотр всех органов головы и шеи, включая полость рта, глотку, верхние дыхательные пути, щитовидную и слюнные железы, кожные покровы, что позволяет выявить до 53 % первичных опухолей. Также всем больным выполняется фиброскопия верхних дыхательных путей, которая дает возможность дополнительно обнаружить ещё около 18 % опухолей. По показаниям выполняется МРТ головы и мягких тканей шеи с контрастным усилением. Если после осмотра органов головы и шеи и фиброскопии верхних дыхательных путей опухоль не найдена, МРТ позволяет обнаружить до 13 % опухолей. Особое значение имеет МРТ для диагностики назофарингеального рака, при котором удается дополнительно обнаружить до 27 % «скрытых» опухолей. При наличии противопоказаний к МРТ (металлоконструкции, кардиостимулятор) можно выполнить КТ головы и шеи, которая, однако, в данном случае обладает заметно меньшей чувствительностью по сравнению с МРТ.

Одновременно осуществляются мероприятия по получению материала для морфологического

исследования из наиболее доступной пораженной области (периферические лимфоузлы, мягкие ткани). Выполняется тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) увеличенного лимфатического узла с цитологическим исследованием полученного материала. По результатам пункционной биопсии с большой вероятностью может быть установлен характер опухолевого процесса: плоскоклеточный или низкодифференцированный рак, «скрытый» рак щитовидной железы, аденокарцинома, меланома и ряд других опухолей, что правильно ориентирует врача в направлении поиска первичного очага.

Предваряющая биопсию пункция позволяет исключить получение неинформативной для дальнейшего исследования ткани. В ряде случаев, когда нет уверенности в получении опухолевой ткани, целесообразно выполнение срочного гистологического исследования во время биопсии. Материал для морфологического исследования берется как из метастатического узла, так и из предполагаемой первичной опухоли в случае её выявления. Если признаки злокачественного роста не обнаружены, следует дополнительно взять материал в том же месте или произвести биопсию другого подозрительного патологического участка. В результате проведенных диагностических мероприятий опухоль идентифицируется по морфологическому строению, в соответствии с которым пациенты подразделяются на следующие группы:

1. Больные, у которых не выявлено признаков злокачественного роста. В этой группе могут оказаться пациенты с заболеваниями, симулировавшими опухолевое поражение (направляются для лечения в специализированные лечебные учреждения).

2. Больные, у которых выявлена лимфома (подлежат дальнейшему обследованию, лечению и наблюдению у гематолога).

3. Больные, у которых обнаружены метастазы меланомы (подлежат обследованию на очередном этапе для выявления первичного очага).

4. Больные, у которых обнаружены метастазы рака или злокачественной опухоли без уточнения гистогенеза (подлежат дальнейшему обследованию на очередном этапе для определения первичного очага).

Для составления плана обследования при метастазах меланомы важна их локализация. Следует подробно опросить пациента на предмет появления

или исчезновения пигментных образований на коже, иссечения либо другого воздействия на кожные образования, после чего необходимо провести тщательный осмотр кожных покровов и видимых слизистых оболочек. Если удалось установить локализацию первичной опухоли, проводится соответствующее лечение. При невозможности выявления первичной опухоли проводится лечение по поводу метастатического процесса, в зависимости от распространенности и локализации метастазов.

В группе больных раком поиск первичного очага осуществляется с учетом морфологической формы новообразования и локализации метастазов. Результаты морфологического исследования, включая иммуногистохимическое исследование, часто позволяют предположить локализацию первичной опухоли, однако далеко не всегда удается ее обнаружить. При изолированном поражении метастазами шейных лимфатических узлов проводятся следующие исследования: эпифарингоскопия, осмотр органов головы и шеи, включая риноскопию и ларингоскопию, КТ головы и шеи, обследование щитовидной железы, бронхоскопия, эзофагогастроскопия, маммография. При поражении медиастинальных лимфатических узлов в план обследования включают КТ грудной клетки, радиоизотопное исследование щитовидной железы, бронхоскопию, эзофагогастроскопию, маммографию, а также исследование тех органов, где, по данным морфологов, может располагаться первичная опухоль.

В группе больных с морфологическим диагнозом «злокачественная опухоль» (без уточнения гистологической структуры) диагностическая тактика совпадает с таковой в предыдущей группе. Однако для уточнения тканевой принадлежности опухоли следует акцентировать внимание на иммунофенотипировании и иммуногистохимическом исследовании опухолевой ткани, иммунологическом исследовании крови, определении уровней АФП, СА-125, PSA, ХГ. Стернальная пункция и трепанобиопсия костного мозга могут оказаться полезными, если невозможно исключить лимфому. При выявлении первичного очага проводится соответствующее диагнозу специальное лечение.

Если при проведенном обследовании не выявлена первичная опухоль, показано выполнение ПЭТ, которая на сегодняшний день не является доступной процедурой и не может быть рекомендована в качестве стандарта обследования. По данным

литературы, ПЭТ, выполняемая после фиброскопии верхних дыхательных путей и МРТ, выявляет дополнительно 10–17 % первичных опухолей. Характерным для этого вида исследования является большое количество ложноположительных результатов, связанных с физиологической асимметрией метаболизма трейсера в области головы и шеи. Все обнаруженные зоны повышенного метаболизма должны быть повторно осмотрены эндоскопически с биопсией подозрительных участков.

Если весь комплекс проведенных исследований не привел к выявлению первичной опухоли, больному устанавливается диагноз: «метастазы рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага». В этом случае показана шейная лимфаденэктомия с синхронной тонзиллэктомией на стороне поражения в качестве лечебной и завершающей диагностической процедуры. Некоторые авторы считают показанным выполнение билатеральной тонзиллэктомии в связи с частым контралатеральным метастазированием. Если при плановом гистологическом исследовании серийных срезов миндалина первичная опухоль обнаружена, дальнейшее лечение, включая лучевую терапию, осуществляется в соответствии с рекомендациями по лечению тонзиллярного рака. Если опухоль не обнаружена, рекомендуется провести ИГХ исследование опухолевой ткани лимфатических узлов на экспрессию вирусного протеина p16, белок p53 и присутствие вируса Эпштейна – Барр (EBV). Высокая экспрессия p16 и p53 указывает на инфицированность онкогенными штаммами вируса папилломы человека (HPV) и наиболее вероятную локализацию скрытой первичной опухоли в ротоглотке. Выявление вируса Эпштейна – Барр свидетельствует о вероятной локализации первичного очага в носоглотке.

#### **Стратегия лечения больных с метастазами в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага**

В случае выявления первичной опухоли проводится соответствующее лечение, успех которого в значительной степени определяется возможностью радикального воздействия на область первичного очага и вовлеченные в процесс лимфатические коллекторы. Это положение остается справедливым и для опухолей скрытой первичной локализации.

При метастатическом поражении лимфатических узлов шеи опухолью скрытой первичной

локализации лечебное воздействие на область первичного очага осуществляется путем облучения всех отделов слизистых оболочек носоглотки, ротоглотки и гортаноглотки. При наличии операбельных метастазов плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи с локализацией в верхней и/или средней трети шеи рекомендовано проведение комбинированного лечения: операция на шее с пред- или послеоперационной лучевой терапией в СОД 50 Гр. При наличии метастазов в верхней и средней трети шеи низкодифференцированного или недифференцированного рака больному показано химиолучевое лечение с последующим решением вопроса о целесообразности выполнения операции по удалению остаточной опухоли.

Лечебные воздействия на область регионального лимфатического коллектора при метастазах из невыявленного первичного очага осуществляются по тем же стандартам, что и при известной локализации опухоли. При  $T_0N_1M_0$  выполняется фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи с последующей лучевой терапией. При  $T_0N_2M_0$  вначале проводится лучевое или химиолучевое лечение, после чего выполняется шейная лимфодиссекция. При выполнении операции на первом этапе мы рекомендуем дополнять операцию односторонней (на стороне поражения) или билатеральной тонзиллэктомией с целью выявления возможной скрытой первичной опухоли миндалина. Если на первом этапе проведено лучевое или химиолучевое лечение, тонзиллэктомию выполнять не следует, поскольку высока вероятность полной регрессии скрытой первичной опухоли.

#### **Прогноз**

После проведения лечебных мероприятий в полном объеме пациент подлежит динамическому наблюдению, в процессе которого возможно выявление первичной опухоли. В большинстве публикаций отмечается отсутствие различий в выживаемости у больных с метастатическим поражением лимфатических узлов шеи из невыявленного первичного очага по сравнению с пациентами при установленной локализации первичной опухоли. Однако в исследованиях, опубликованных в последние годы, ряд авторов указывают на лучшую выживаемость больных с метастазами опухолей скрытой первичной локализации, в особенности вирусиндуцированных карцином, при их радикальном удалении.