



С.В. ЗИНЧЕНКО

Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ
Казанская государственная медицинская академия

Результаты лечения пациентов с метастазами в лимфатические узлы шеи без первичного очага

Зинченко Сергей Викторович

кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения опухолей головы и шеи

Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ

420029, г. Казань, ул. Сибирский Тракт, д. 29, тел.: (843) 5192-740, 8-903-306-80-83, e-mail: zinchenkos.v@mail.ru

Изучены результаты лечения больных с метастазами в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага. Анализируя литературные данные, авторы пришли к выводу, что наилучшие показатели выживаемости получены у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака при комбинации лучевой терапии с лимфодиссекцией. При «неплоскоклеточных» морфологических подтипах метастазов, к которым относятся аденокарциномы различной степени дифференцировки, недифференцированные раки и неэпителиальные опухоли, средняя продолжительность жизни не превышает 6-10 мес.

Ключевые слова: шея, лимфатические узлы, метастазы, лечение.

S.V. ZINCHENKO

Republican Cancer Clinic MH RT
Kazan State Medical Academy

Results of treatment of patients with metastases to neck lymph nodes without primary site

Results of the treatment of patients with metastases to the lymph nodes in the neck without identifying the primary tumor was studied. Analyzing the literature data, authors concluded that the best survival rates were obtained in patients with metastatic squamous cell carcinoma with a combination of radiotherapy with lymph node dissection. When nonplanocellular morphological subtypes of metastases, which include adenocarcinoma of varying degrees of differentiation, undifferentiated carcinomas and nonepithelial tumors, the average life expectancy does not exceed 6-10 months.

Keywords: neck, lymph nodes, metastases, treatment.

Проблема лечения больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага (МЗОБПО), на долю которых приходится 3-6% больных с впервые зарегистрированным диагнозом злокачественного новообразования [1, 2, 3, 4], является весьма актуальной и не решенной на сегодняшний день. Несмотря на то, в структуре онкологической заболеваемости МЗОБПО входят в первую десятку злокачественных новообразований [2], отношение к ним большинства онкологов остается неоднозначным. На долю пациентов с метастазами в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага приходится до 20% пациентов этой разнородной группы [4]. Подавляющее большинство пациентов, 65-70% из этой категории,

имели метастазы плоскоклеточного рака, вероятный первичный очаг которых находится в области головы и шеи [6]. Несмотря на доступность визуального исследования органов головы и шеи, широкое распространение компьютерной и магнитно-резонансной томографии, эндоскопии, поиск первичной опухоли и на сегодняшний день остается нерешенной проблемой. Не менее важным и актуальным остается вопрос лечения пациентов с метастазами в лимфоузлы шеи без выявленного первичного очага. В отношении метастазов плоскоклеточного рака сложился определенный алгоритм лечения [7], при других морфологических подтипах метастазов единодушие в тактике лечения на сегодняшний день отсутствует.

Клинические проявления при метастатическом поражении лимфатических узлов шеи не являются специфическими. Увеличение лимфатических узлов шеи на начальных стадиях большинством пациентов и врачей первой линии воспринимаются как проявление респираторной инфекции. И лишь длительная персистенция увеличенных плотных лимфоузлов с тенденцией к росту заставляет предположить их специфическое поражение. Поэтому от начала заболевания до обращения пациента в специализированное онкологическое учреждение в среднем проходит 3-4 месяца. [8]. Патогномоничными для метастатического поражения лимфоузлов является их безболезненность, спаянность между собой и прилежащими тканями, отсутствие эффекта от противовоспалительной терапии. Любые сомнения клинициста в интерпретации лимфаденопатии у пациента должны быть направлены в сторону морфологического исследования измененных лимфоузлов (пункционная биопсия). При невозможности проведения данного вида исследования все пациенты должны быть направлены на консультацию онколога.

При оценке распространенности метастатического поражения лимфоузлов шеи в настоящее время большинство авторов используют международную классификацию TNM (пересмотр 2002 г.), а именно категорию **N** — **регионарные метастазы**, принятую для оценки регионарных метастазов опухолей головы и шеи [8]. Согласно этому делению различают:

N1 — метастазы в одном лимфатическом узле до 3 см в наибольшем измерении;

N2 — метастазы в одном (**N2a**) или нескольких лимфатических узлах (**N2b**) до 6 см в наибольшем измерении или метастазы в лимфоузлах шеи с обеих сторон (**N2c**);

N3 — метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении.

W.M. Klor и др. (2000) провел исследование у 39 пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи (**N1** — 6 человек, **N2** — 14, **N3** — 19). Всем больным была проведена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) с двухсторонним облучением лимфатических коллекторов шеи и орофарингеальной зоны; 37 из общего числа больных была выполнена шейная лимфодиссекция. 5-летняя выживаемость составила 52%, локорегионарный контроль по истечении 5 лет был достигнут у 66% больных. При этом у 5% (2 пациента) реализовался первичный очаг [9].

Yalin Y. и др. (2004) продемонстрировал сходные результаты у 13 пациентов с метастазами плоскоклеточного рака без учета распространенности метастазов, которым после предоперационной лучевой терапии до СОД 40Гр без облучения орофарингеальной зоны была выполнена шейная лимфодиссекция. Пять лет пережили 54% пациентов [10].

Напротив, С.С. Tong и др. (2002) на примере 32 пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфоузлы шеи без учета категории **N** показал, что при проведении химиолучевой и комплексной терапии совокупная 5-летняя выживаемость не превысила 34%. Автор также отметил, что разница в 5-летней выживаемости между облученными по радикальной программе (63%) и прооперированными после радикальной ДЛТ (75%) была статистически недостоверна ($p=0,711$) [11].

A. Argiris и др. (2004) при лечении 25 больных с метастазами в лимфоузлы шеи плоскоклеточного рака (**N2a** — 5 пациентов, **N2b** — 13, **N2c** — 1, **N3** — 5) указал на значительно лучшие результаты — пятилетняя выживаемость составила 84%. При этом пациенты получали одинаковую терапию: химиолучевая терапия до СОД 60Гр+5-ФУ с гидроксимочевинной, платиной или таксанами, затем 22 пациентам (88%) была выполнена радикальная шейная лимфодиссекция [7].

Наиболее репрезентативные данные были получены группой исследователей под руководством R.C. Mistry (2008). Была

изучена выживаемость 89 больных с метастазами плоскоклеточного рака (**N1** — 11%, **N2a** — 28,5%, **N2b** — 22,5%, **N3** — 35%, **Nx** — 3,4% пациентов). Всем пациентам первым этапом была выполнена шейная лимфодиссекция в соответствующих распространенности метастазов объемах. Вторым этапом 70 пациентов получили послеоперационную лучевую терапию на лимфоколлекторы с обеих сторон и орофарингеальную зону до СОД 40Гр. После проведенного лечения 5 лет пережили 55% пациентов (8 лет живы 51% больных). За период наблюдения первичный очаг в орофарингеальной зоне реализовался у 13 пациентов (14,6%). Исследователи отметили, что ДЛТ в дозе 40Гр не оказывала влияния на выживаемость. Рецидив возник у 29 (32,6%) пациентов, при этом у 19 (21%) на шее [12].

Как видно из представленных данных, показатели выживаемости значительно варьируют по результатам различных авторов. Так, при радикальном комплексном лечении метастазов в лимфатические узлы шеи (распространенность **N1-N3**) 5-летняя выживаемость находится в пределах от 32 до 84%.

S. Iganej, R. Kagan, P. Anderson и др. (2002), анализируя эффективность различных способов лечения метастазов плоскоклеточного рака в лимфоузлы шеи без выявленного первичного очага, отметили, что профилактическая лучевая терапия на область предполагаемого первичного очага значительно уменьшает вероятность проявления последнего, а, следовательно, и рецидива болезни с 32 до 3% ($p=0,006$). Также при метастазах **N1-N2a** лучевая терапия может быть рекомендована как основной и единственный метод лечения. При этом общая 5-летняя выживаемость в группе (**N1-N3**) составила 53% [13].

S. Friesland и др. (2001) изучил выживаемость 51 больного с МЗОБПО в лимфоузлы шеи без учета морфологии метастаза. Все больные получили ДЛТ с ипсилатеральной обработкой лимфоузлов и слизистой по радикальной программе (до СОД 60Гр), 55% пациентов была выполнена шейная лимфодиссекция. Пять лет пережили 41% пациентов. У 6 пациентов (12% случаев) реализовался первичный очаг в легких и орофарингеальной зоне [14].

P. Koivunen и др. (2002) на примере 72 больных с метастазами в лимфоузлы шеи без учета морфологической структуры метастазов отметили, что совокупная 5-летняя выживаемость составила 32%. Средняя продолжительность жизни у пациентов, которым была проведена только лучевая терапия по радикальной программе, не превысила 16,8 мес., напротив, пациенты, которым в плане комбинации была дополнительно выполнена шейная лимфодиссекция, в среднем проживали 39,9 мес. ($p=0,01$). Первичный очаг реализовался у 21% пациентов: у 8% — в легком, у 7% — в орофарингеальной зоне, у 6% — в коже [15].

В отношении метастазов в лимфоузлы шеи плоскоклеточного рака достигнуто определенное понимание, невыясненным остается вопрос о приоритетности тотального превентивного облучения орофарингеальной зоны, потому как остается вероятность (25-30%) локализации первичного очага плоскоклеточного рака за пределами органов головы и шеи (легкое, пищевод, кожа) [16]. Отсутствуют достоверные данные зависимости локализации метастазов на шее (1-6 зоны) от местоположения выявленного позже первичного очага. Ряд авторов уже отмечали, что при локализации метастазов в 4-5 регионах шеи первичная опухоль, вероятнее всего, расположена ниже уровня ключиц [15].

Что же касается «неплоскоклеточных метастазов», то прогноз и выживаемость этой категории пациентов остаются противоречивыми. В эту группу входят аденокарциномы различной степени дифференцировки, недифференцированные раки и неэпителиальные опухоли. Средняя продолжительность жизни этих пациентов не превышает 6-10 мес. [13].



С.С. Tong и др. (2002) сообщил о 81% переживших 5 лет из 13 больных с метастазами недифференцированного рака в лимфатические узлы шеи, которым была проведена радикальная химиолучевая терапия [11]. С.Л. Zuur и др. (2002) изучали эффективность лечения 15 больных с МЗОБПО в лимфоузлы шеи, 6 из которых имели метастазы аденокарциномы, 9 — недифференцированного крупноклеточного рака. Всем больным была проведена радикальная лучевая терапия до СОД 60Гр с последующей селективной шейной лимфодиссекцией. Средняя продолжительность жизни данной категории больных без учета морфологии метастаза составила 25 мес. (ДИ 95% 21-29 мес.) [17].

У. Yalin и др. (2004) на примере 40 больных с метастазами недифференцированного рака в лимфоузлы шеи, которым была проведена только ДЛТ по радикальной программе, показал, что 5-летняя выживаемость у таких пациентов была 38% [10].

Исследовать в отдельности эффективность лечения в этих подгруппах из-за малого числа наблюдений в настоящее время весьма затруднительно.

Анализируя представленные в литературе данные, можно заключить, что подавляющее большинство исследований имели малочисленные группы, поэтому результаты их можно интерпретировать с осторожностью. При этом с большой долей вероятности можно предположить, что:

1. Большая часть метастазов в лимфоузлы шеи (70%) имели плоскоклеточную дифференцировку.
2. Средняя совокупная пятилетняя выживаемость пациентов с метастазами плоскоклеточного рака составляет 50-55%.
3. Профилактическое облучение орофарингеальной зоны как потенциального места расположения первичного очага увеличивает локорегиональный контроль над рецидивами.
4. Роль полихимиотерапии при метастазах плоскоклеточного рака остается спорной и мало изученной.
5. Выживаемость пациентов с метастазами в лимфоузлы шеи «неплоскоклеточного рака» остается низкой (средняя продолжительность жизни 10-25 мес.).
6. Схемы и режимы терапии при метастазах «неплоскоклеточного рака» остаются малоизученными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van de Wouw A.J., Jansen R.L., Griffioen A.W. et al. Clinical and immunohistochemical analysis of patients with unknown primary tumour. A search for prognostic factors in UPT // *Anticancer Research*. — 2004. Vol. 24. — N 1. — P. 297-301.
2. Pavlidis N., Briasoulis E., Hainsworth J. et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary // *European Journal Cancer*. — 2003. — Vol. 39. — N 14. — P. 1990-2005.
3. Penel N. Diagnostic management of inoperable metastases // *Presse Med*. 2003. — Vol. 32. — N 21. — P. 990-1004.

4. Van de Wouw A.J., Jansen R.L., Speel E.J. et al. The unknown biology of the unknown primary tumour: a literature review // *Annals of Oncology*. — 2003. — Vol. 14. — N 2. — P. 191-196.

5. Werner J.A., Dunne A.A. Value of neck dissection in patients with squamous cell carcinoma of unknown primary // *Onkologie*. — 2001. — Vol. 24. — N 1. — P. 16-20.

6. Nieder C., Gregoire V., Ang K.K. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. — 2001. — Vol. 50. — N 3. — P. 727-733.

7. Argiris A., Smith S.M., Stenson K. et al. Concurrent chemoradiotherapy for N2 or N3 squamous cell carcinoma of the head and neck from an occult primary // *Ann Oncol*. — 2003. — Vol. 14. — N 8. — P. 1306-1311.

8. Jereczek-Fossa B.A., Jassem J., Orecchia R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary // *Cancer. Treat. Rev*. — 2004. — V. 30 (2). — P. 153-164.

9. Klop W.M., Balm A.J., Keus R.B. et al. Diagnosis and treatment of 39 patients with cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of unknown primary origin, referred to Netherlands Cancer Institute/Antoni van Leeuwenhoek Hospital, 1979-98 // *Ned Tijdschr Geneesk*. — 2000. — Vol. 144. — N 28. — P. 1355-1360.

10. Yalin Y., Pingzhang T., Smith G.I. et al. Management and outcome of cervical lymph node metastases of unknown primary sites: a retrospective study // *Br J Oral Maxillofac Surg*. — 2002. — Vol. 40. — N 6. — P. 484-487.

11. Tong C.C., Luk M.Y., Chow S.M. et al. Cervical nodal metastases from occult primary: undifferentiated carcinoma versus squamous cell carcinoma // *Head Neck*. — 2002. — Vol. 24. — N 4. — P. 361-369.

12. Mistry R.C., Qureshi S.S., Talole S.D. et al. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary: Outcomes and patterns of failure // *Indian Journal of Cancer*. — 2008. — N 8. — P. 54-58.

13. Iganey S., Kagan R., Anderson P. et al. Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary: management options and patterns of relapse // *Head Neck*. — 2002. — Vol. 24. — N 3. — P. 236-46.

14. Friesland S., Lind M.G., Lundgren J. et al. Outcome of ipsilateral treatment for patients with metastases to neck nodes of unknown origin // *Acta Oncol*. — 2001. — Vol. 40. — N 1. — P. 24-28.

15. Koivunen P., Laranne J., Virtaniemi J. et al. Cervical metastasis of unknown origin: a series of 72 patients // *Acta Otolaryngol*. — 2002. — Vol. 122. — N 5. — P. 569-574.

16. Karahatay S., Thomas K., Koybasi S. et al. Clinical Relevance of Ceramide Metabolism in the Pathogenesis of Human Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC): Attenuation of C18-ceramide in HNSCC Tumors Correlates with Lymphovascular Invasion and Nodal Metastasis // *Cancer Lett*. — 2007. — V. 256 (1). — P. 101-111.

17. Zuur C.L., van Velthuisen M.L., Schornagel J.H. et al. Diagnosis and treatment of isolated neck metastases of adenocarcinomas // *Eur J Surg Oncol*. — 2002. — Vol. 28. — N 2. — P. 147-152.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848