

О.О. Галай^{1,2}, Б.Т. Білинський², С.Г. Бондаренко¹, О.Р. Дуда¹, О.В. Друзюк¹, С.Ю. Карп¹, В.Ю. Лудчак¹, І.М. Сендега¹, Р.Р. Сліпецький², М.Р. Шмідт¹, Т.Р. Цюлко¹

Метастази раку в лімфатичні вузли шії без встановленого первинного вогнища

¹Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Одержано 4.05.2023

Прийнято до друку 16.05.2023

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.50-2.30486

Мета. Вивчити результати лікування хворих з метастазами в лімфатичні вузли шії без первинного вогнища. **Об'єкт і методи.** Проведено ретроспективний аналіз даних про 86 пацієнтів, що знаходилися на лікуванні у Львівському онкологічному центрі. Виділено 8 груп залежно від методу лікування. У 13 (15,1%) хворих проведено хірургічне лікування, 12 (14,0%) пацієнтів — операція + ад'ювантна променева терапія, 15 (17,4%) — хіміопроменеве лікування після операції, а в 6 (7,0%) випадках — післяопераційну хіміотерапію. У 8 (9,3%) хворих проведено курс променевої терапії, в 4 (4,7%) випадках — лише хіміотерапію, а 25 (29,0%) пацієнтів відмовилися від лікування. Гістологічний розподіл, відповідно, був таким: плоскоклітинний рак — 67,4% (n=58), аденокарцинома — 17,4% (n=15), меланома — 7,0% (n=6), недиференційований рак і нейроендокринна пухлина — по 3 (3,5%) випадки. **Результати.** Середня тривалість життя у хворих з метастазами в лімфатичні вузли шії без первинного вогнища становила 21,34±3,33, а медіана — 7,0 міс. Найефективнішим було комбіноване лікування: операція з наступним курсом хіміопроменевої терапії — медіана виживаності становила 27 міс, а середня тривалість життя — 40,0±10,0 міс. Найнижчі показники виживаності отримано при монолікуванні: медіана виживаності після променевої терапії становила 8,0 міс, після хіміотерапії — 7,0 міс. Закономірно, що середня тривалість життя у хворих, які відмовилися від лікування, становила лише 4,33±0,9 міс, а медіана — лише 3,0 міс. Методом Пірсона отримано статистично достовірну різницю між групами, $p=0,0003$. Також низькі показники виживаності констатовано у пацієнтів з метастазами меланоми, де середня тривалість життя становила лише 3,3±0,7 міс. Якщо після проведення базових діагностичних обстежень первинне вогнище не верифіковано, недоцільно витрачати час на його пошуки. Згідно з отриманими даними, загальна виживаність мало залежить від ідентифікації джерела метастазування, тому слід розпочинати лікування, схеми та методи якого вже давно визначені. Само собою, це не означає відмови від детального контролю стану хворих з метою виявлення первинного вогнища в динаміці.

Ключові слова: лімфатичні вузли шії; метастази; без первинного вогнища; лікування; виживаність.

ВСТУП

Коли пацієнти звертаються з метастатичною пухлиною на шії і неможливо ідентифікувати первинне вогнище після відповідних обстежень, пухлина визначається як *окулярна*, або пухлина без первинного вогнища. Це нечасте захворювання, яке діагностується у близько 5% хворих, що звертаються у спеціалізовані медичні центри [1, 2]. Пацієнти й онкологи часто стурбовані, коли первинну пухлину неможливо виявити. Первинне джерело ідентифікується при житті лише у 25% випадків. У 15–20% пацієнтів первинне вогнище не знаходять навіть при аутопсії. Хоча метастази без виявленого первинного вогнища відрізняються за своїм походженням, біологічна поведінка їх приблизно однакова. Вони характеризуються випадковою, нетиповою локалізацією (часто ураженням нерегіонарних лімфатичних вузлів), швидким прогресуванням процесу на самих ранніх етапах розвитку, а також незвичайною комбінацією імуногістохімічних маркерів. У зв'язку з високою гетерогенністю пухлин зазвичай не вдається з'ясувати, який клон клітин став джерелом метастазів, оскільки втрачається набір морфологічних ознак, що дозволяє розрізнити клітини за приналежністю до того чи іншого органа. На практиці метастази без встановленого первинного вогнища можуть призвести до різноманітних інтенсивних, безплідних і дорогих діагностичних процедур, які інколи не приносять позитивного результату [3, 4].

Метою цього дослідження було вивчити результати лікування хворих з метастазами в лімфатичні вузли шії без первинного вогнища.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз даних про 86 пацієнтів, що знаходилися на обстеженні та лікуванні у Львівському регіональному онкологічному центрі з 2007 до 2017 р. З метою дообстеження застосовували фіброназоларингоскопію та гастроскопію. За допомогою ультразвукової діагностики (УЗД), комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) уточнювали розміри та поширеність ураження, визначали топографічне співвідношення пухлини з магістральними судинами шії та оточуючими структурами. У всіх випадках діагноз підтверджено морфологічно. Виділено 8 груп залежно від методу лікування. Комбіноване лікування отримали 30 хворих, 6 — хіміопроменеву терапію, у 25 випадках проведено лише монолікування, ще 25 осіб з різних причин відмовилися від будь-якого лікування (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл хворих на групи відповідно до методу лікування

Метод лікування	Кількість хворих	
	n	%
Хірургія+хіміопроменева терапія	15	17,4
Хірургія+променева терапія	12	14,0
Хірургія+хіміотерапія	3	3,5
Хіміопроменева терапія	6	7,0
Хірургія	13	15,1
Променева терапія	8	9,3
Хіміотерапія	4	4,7
Відмова від лікування	25	29
Разом	86	100

Хіміотерапія включала 4–6 курсів (цисплатин + флуороурацил), а променева терапія проводилася в дозі 60–70 Гр, обсяг хірургічного втручання залежав від поширеності процесу. Оцінку виживаності проводили шляхом аналізу кривих за методом Каплана — Майєра.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Більшість пацієнтів становили чоловіки — 80,2% (n=69), жінки — 19,8% (n=17). Середній вік хворих становив 58,3±1,2 року. Гістологічний розподіл виглядав наступним чином: плоскоклітинний рак — 67,4% (n=58), аденокарцинома — 17,4% (n=15), меланома — 7,0% (n=6), недиференційований рак і нейроендокринна пухлина — по 3 (3,5%) випадки.

У більшості пацієнтів з пухлинними масами на шії виявляють метастатичний рак. Джерело лімфаденопатії часто знаходять під час обстеження органів голови та шії. Якщо первинне вогнище не виявлено, необхідно провести детальне обстеження всіх органів і систем, включаючи шкірний покрив, легені, органи травлення та сечостатевої системи. Позитронно-емісійну томографію (ПЕТ)/КТ, МРТ або КТ з контрастуванням має бути зроблено до біопсії. Перевага надається корбіопсії над відкритою біопсією, оскільки цього часто достатньо, щоб отримати достовірну морфологічну верифікацію та розробити план лікування. Коли гістологічно підтверджено плоскоклітинний рак, аденокарциному або анапластичний/недиференційований епітеліальний рак і не виявлено первинної пухлини, необхідно провести додаткові обстеження. Тест на визначення вірусу папіломи людини (ВПЛ) 16-го типу та вірусу Епштейна — Барр рекомендовано проводити при плоскоклітинному або недиференційованому раку [5, 6]. Позитивний тест на ВПЛ вказує, що первинна пухлина може розташовуватися в мигдалику або в корені язика, що дозволяє скоригувати зону опромінення та мішені в цих ділянках [7, 8].

Також ретельно повинні бути перевірені й досліджені ділянки слизових оболонок. Рекомендовано відповідне ендоскопічне дослідження з цілеспрямованими біопсіями ділянок ймовірного розташування первинної пухлини, хоча це рідко дає можливість виявити первинну пухлину. Багато первинних видів раку виявляють після тонзилектомії. Однак терапевтична користь від цієї операції є невизначеною, оскільки коли пацієнти були проліковані без тонзилектомії, лише у деяких випадках виникала клінічно значима первинна пухлина в мигдаликах [9].

Серед інститутів — учасників NCCN (National Comprehensive Cancer Network) існують значні відмінності у лікуванні незроговілого плоскоклітинного, низькодиференційованого або анапластичного плоскоклітинного раку без первинного вогнища. Більшість членів панелі NCCN вважають, що таких пацієнтів слід лікувати хірургічно з лімфодисекцією шії (видалення лімфатичних вузлів I–V рівнів) з подальшою променевою або хіміопроменевою терапією. Іншими варіантами також можуть бути 1) хіміопроменево лікування при ураженні лімфатичних вузлів категорії N2 або більше (категорія 2B); 2) первинне опромінення у пацієнтів з ураженням лімфатичних вузлів менше N2 (категорія 2B) або 3) індукційна хімотерапія (категорія 3) з подальшим хіміопроменевим лікуванням або лише променевою терапією (табл. 2). Лімфодисекція шії також може бути рекомендована після іншого лікування залежно від клінічної відповіді [1].

Таблиця 2. Категорії доказовості та консенсусу NCCN

Категорія 1. На підставі високого рівня доказів, є єдина думка членів NCCN, що втручання є доцільним.

Категорія 2A. На підставі низького рівня доказів, є єдина думка членів NCCN, що втручання є доцільним.

Категорія 2B. На підставі низького рівня доказів, є думка членів NCCN, що втручання є доцільним.

Категорія 3. На підставі будь-якого рівня доказів, є великі розбіжності серед членів NCCN, що втручання є доцільним.

Дисекція шії рекомендується для всіх пацієнтів з тиреоїдно-інвазивною та кальцитоніннегативною аденокарциною. Якщо метастатична аденокарцинома розташовується високо на шії, доцільно проводити паротидектомію.

У нашому дослідженні в деяких випадках післяопераційний матеріал включав тканину слинної залози. Зазвичай ознак інвазії в тканину залози не відмічали, за винятком

7 випадків, коли ступінь проростання був значним і виникало питання диференціації: чи це первинна пухлина із слинної залози, чи метастаз з інвазією в тканину залози. Також при морфологічному дослідженні слід враховувати, що, по-перше, первинне вогнище може локалізуватися поряд, замасковане запальними змінами. По-друге, саме пухлинне ураження може бути первинним вогнищем. Належить дуже обережно оцінювати значення слинної залози, особливо малих слинних залоз, в яких може виникати плоскоклітинний рак.

Після лімфодисекції шії рекомендації варіюють залежно від кількості уражених лімфатичних вузлів, наявності або відсутності екстракапсулярного поширення. При захворюванні N1 без екстракапсулярного поширення учасники NCCN рекомендують опромінення, яке охоплює зону повного об'єму пухлини, або ретельне спостереження з регулярними обстеженнями голови та шії. Післяопераційне опромінення або конкурентна хіміопроменево терапія (категорія 2B для хіміопроменевого лікування) рекомендуються для лікування хворих з N2 або N3 без екстракапсулярного поширення. При екстракапсулярному поширенні конкурентна хіміопроменево терапія має рекомендацію категорії 1, а також варіантом може бути променево терапія в монорежимі [10–13].

Середня тривалість життя у хворих з метастазами в лімфатичні вузли шії без первинного вогнища становила 21,34±3,33, а медіана — 7,0 міс. Найефективнішим було комбіноване лікування: операція з наступним курсом хіміопроменевої терапії — медіана виживаності становила 27 міс, а середня тривалість життя 40,0±10,0 міс (рис. 1).

Також низькі показники виживаності констатовано у пацієнтів з метастазами меланоми, де середня тривалість життя становила лише 3,3±0,7 міс.

Методом Пірсона отримано статистично достовірну різницю між досліджуваними групами, $p=0,0003$.

Найнижчі показники виживаності зафіксовано при монолікуванні: медіана виживаності після променевої терапії становила 8,0 міс, після хімотерапії — 7,0 міс. Закономірно, що середня тривалість життя у хворих, що відмовилися від лікування, становила лише 4,33±0,9 міс, а медіана — 3,0 міс (рис. 2).

ВИСНОВКИ

Якщо після проведення базових діагностичних обстежень первинне вогнище не верифіковано, недоцільно витрачати час на його пошуки. Згідно з отриманими даними, загальна виживаність мало залежить від ідентифікації джерела метастазування, тому належить розпочати лікування, схеми та методи якого вже давно визначені. Само собою, це не означає відмови від детального контролю стану хворих з метою виявлення первинного вогнища в динаміці.

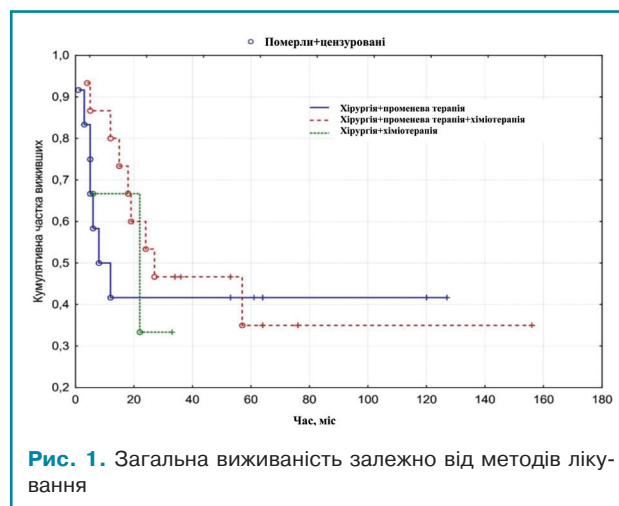


Рис. 1. Загальна виживаність залежно від методів лікування

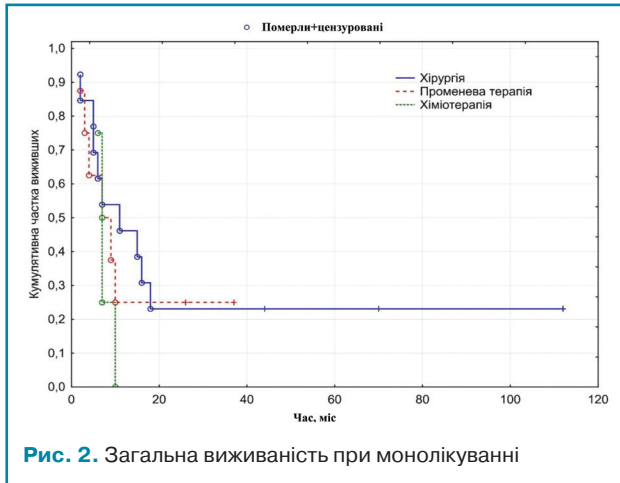


Рис. 2. Загальна виживаність при монолікуванні

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Head and neck cancers. Version 1. 2022. Retrieved from doi.org/10.6004/jnccn.2022.0016.
2. Zhou, M., Wu, Y., Wu, Y., Li, H., Ye, B., Yue, K., ... Wang, X. (2023). Clinical characteristics and outcomes of cervical lymph node metastasis from unknown primary sites: a single institution's 14-year experience. *European Journal of Medical Research*, 28(1), 5. doi: 10.1186/s40001-022-00957-9.
3. Arosio, A. D., Pignataro, L., Gaini, R. M., & Garavello, W. (2017). Neck lymph node metastases from unknown primary. *Cancer Treatment Reviews*, 53, 1–9. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.11.014.
4. Galloway, T. J., & Ridge, J. A. (2015). Management of squamous cancer metastatic to cervical nodes with an unknown primary site. *Journal of Clinical Oncology*, 33, 3328–3337. doi: 10.1200/JCO.2015.61.0063.
5. Mizuta, M., Kitamura, M., Tateya, I., Tamaki, H., Tanaka, S., Asato, R., ... Omori, K. (2018). Unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck: retrospective analysis of 80 cases. *Acta Oto-Laryngologica*, 138(6), 590–596. doi: 10.1080/00016489.2017.1422141.
6. Rudmik, L., Lau, H. Y., Matthews, T. W., Bosch, J. D., Kloiber, R., Molnar, C. P., & Dort, J. C. (2011). Clinical utility of PET/CT in the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma with an unknown primary: a prospective clinical trial. *Head and Neck*, 33, 935–940. doi: 10.1002/hed.21566.
7. Rassy, E., Nicolai, P., & Pavlidis, N. (2019). Comprehensive management of HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck of unknown primary. *Head and Neck*, 41(10), 3700–3711. doi.org/10.1002/hed.25858.
8. Baldassarri, R., Aronberg, R., Levi, A. W., Yarbrough, W. G., Kowalski, D., & Chheng, D. (2015). Detection and genotype of high-risk human papillomavirus in fine-needle aspirates of patients with metastatic squamous cell carcinoma is helpful in determining tumor origin. *American Journal of Clinical Pathology*, 143(5), 694–700. doi: 10.1309/AJCPGZA4PSZCFHQ4.
9. Wray, J., Amdur, R. J., Christopherson, K. M., Morris, C. G., Dziegielewska, P. T., Boyce, B. J., ... Mendenhall, W. M. (2018). Lingual tonsillectomy likely does not improve outcomes for squamous cell carcinoma of the head and neck from an unknown primary site. *American Journal of Clinical Oncology*, 41(12), 1216–1219. doi: 10.1097/COC.0000000000000461.
10. Pflumio, C., Troussier, I., Sun, X. S., Salleron, J., Petit, C., Caubet, M., ... Thariat, J. (2019). Unilateral or bilateral irradiation in cervical lymph node metastases of unknown primary? a retrospective cohort study. *European Journal of Cancer*, 111, 69–81. doi: 10.1016/j.ejca.2019.01.004.
11. Kamal, M., Mohamed, A. S. R., Fuller, C. D., Sturgis, E. M., Johnson, F. M., Morrison, W. H., ... Garden, A. S. (2018). Outcomes of patients diagnosed with carcinoma metastatic to the neck from an unknown primary source and treated with intensity-modulated radiation therapy. *Cancer*, 124(7), 1415–1427. doi: 10.1002/cncr.31235.
12. Le, N. S., Janik, S., Simmel, H., & Erovic, B. M. (2019). Bilateral vs ipsilateral adjuvant radiotherapy in patients with cancer of unknown primary of the head and neck: an analysis of the clinical outcome and radiation-induced side effects. *Head and Neck*, 41, 1785–1794. doi: 10.1002/hed.25637.
13. Yamazaki, T., Kodaira, T., Ota, Y., Akimoto, T., Wada, H., Hiratsuka, J., ... Uchida, N. (2017). Retrospective analysis of definitive radiotherapy for neck node metastasis from unknown primary tumor: Japanese radiation oncology study group study. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 47, 856–862. doi: 10.1093/jcco/hyx093.

Neck lymph node metastasis from unknown primary lesion

O.O. Halay^{1,2}, B.T. Bilynskyi², S.G. Bondarenko¹,
O.R. Duda¹, O.V. Druzuk¹, S.U. Karp¹, V.Y. Ludchak¹, I.M. Sendega¹,
R.R. Slipetsky², M.R. Shmid¹, T.R. Colko¹

¹Lviv State Oncological Regional Treatment and Diagnostic Center

²Danylo Halysky Lviv National Medical University

Abstract. Aim. To study the results of treatment of patients with metastases in the lymph nodes of the neck without a primary focus. **Materials and methods.** A retrospective analysis of data on 86 patients who were treated in the Lviv Cancer Center was performed. 8 groups were allocated depending on the method of treatment. Surgical treatment was performed in 13 (15.1%) patients, 12 (14.0%) patients underwent surgery + adjuvant radiation therapy, 15 (17.4%) underwent chemoradiotherapy after surgery, and 6 (7.0%) cases — postoperative chemotherapy. A course of radiation therapy was carried out in 8 (9.3%) patients, in only 4 (4.7%) cases chemotherapy, and 25 (29.0%) patients refused treatment. Histologically, the distribution was as follows: squamous cell carcinoma — 67.4% (n=58), adenocarcinoma — 17.4% (n=15), melanoma — 7.0% (n=6), undifferentiated cancer and neuroendocrine tumor — 3 each (3.5%) cases. **Results.** The average life expectancy in patients with metastases to the lymph nodes of the neck without a primary focus was 21.34±3.33, and the median was 7.0 months. Combined treatment was effective: an operation followed by a course of chemoradiotherapy — the median survival was 27 months, and the average life expectancy was 40.0±10.0 months. The lowest survival rates were obtained with monotherapy: the median survival after radiation therapy was 8.0 months, after chemotherapy — 7.0 months. It is logical that the average life expectancy in patients who refused treatment was 4.33±0.9 months, and the median was only 3.0 months. Pearson's method obtained a statistically significant difference between the groups, $p=0.0003$. Also, low survival rates were found in patients with melanoma metastases, where the average life expectancy was only 3.3±0.7 months. If, after conducting basic diagnostic examinations, the primary lesion is not verified, it is impractical to spend time searching for it. According to the data obtained, overall survival depends little on identifying the source of metastasis, so treatment should be started, the schemes and methods of which have long been identified. Of course, this does not mean abandonment of detailed monitoring of the condition of patients in order to identify the primary focus in dynamics.

Key words: neck lymph nodes; metastasis; unknown primary focus; treatment; survival.

Адреса для листування:

Галай Олег Орестович

79031, Львів, вул. Гашека, 2А

Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр

E-mail: ohalay@gmail.com

Correspondence:

Oleh Halay

2A Hashek str., Lviv, 79031

Lviv State Oncological Regional Treatment and Diagnostic Center

E-mail: ohalay@gmail.com