

М.И. Соколова¹, В.И. Павлова²

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ЛИМФОУЗЛЫ ШЕИ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

¹ГАУЗ ТО Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», г. Тюмень, Российская Федерация;

²ГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Российская Федерация

Резюме. Введение. Согласно имеющимся данным за последние 10 лет заболеваемость метастазами в лимфоузлы шеи без выявленного первичного очага (ВПО) достигла плато и составляет 5% злокачественных опухолей области головы и шеи. Усложнение диагностических методов, доступность ПЭТ-КТ привели к тому, что данная патология стала встречаться реже. Однако, как сообщается в литературе, до 43% первичных опухолей все же остаются рентгенологически не выявленными. В 15-20% случаев первичный очаг не находят даже на аутопсии. **Цель исследования** – изучить морфологические и иммуногистохимические особенности метастатических поражений лимфоузлов шеи без ВПО, оценить результаты различных методов диагностики и лечения пациентов. **Материалы и методы.** Выполнен анализ и обработка ретроспективных данных результатов диагностики и лечения 59 пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфоузлы шеи без ВПО. Доля пациентов мужского пола составила 86%. Средний возраст пациентов – 61 год. В структуре гистотипов преобладал плоскоклеточный рак – 79%. **Результаты.** При метастазах плоскоклеточного рака чаще встречалось одностороннее поражение шейных лимфоузлов – 92%, с локализацией в основном во II, III уровнях. Преобладали пациенты со стадией N2, N3, составили 55% (абс. 26), 32% (абс. 15) соответственно. Иммуногистохимическое исследование было выполнено в 70% (абс. 33) с оценкой частоты экспрессии суррогатного маркера вируса папилломы человека (ВПЧ) белка P-16, выявленного в 70%, PD-L1 (лиганд программированной клеточной смерти) – 48%, а также вируса Эпштейн-Барр (ВЭБ) – 6%. Ипсилатеральная диагностическая небная тонзиллэктомия внешне неизменной миндалины выполнена в 15% (9/59), что позволило выявить первичный очаг в 1 случае. Большинство пациентов получили специальное лечение – 94% (абс. 44) с преобладанием комплексного и комбинированного лечения – 55% (абс. 26). При комплексном лечении средняя продолжительность жизни составила 60 мес., (95% ДИ = 43,5/76,4), при паллиативной полихимиотерапии – 34 мес., (95% ДИ = 28,1/41,3), ($p=0.028<0.05$). **Заключение.** При метастазах плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО скрытая опухоль чаще всего обнаруживается в глоточных миндалинах и в области корня языка, может клинически проявляться спустя несколько лет от начала заболевания. Для совершенствования и оптимизации имеющихся алгоритмов диагностики и лечения данных пациентов необходимы проспективные многоцентровые исследования.

Ключевые слова: метастазы в лимфоузлы шеи без выявленного первичного очага, экспрессия P-16, PD-L1, плоскоклеточный рак, лечебно-диагностическая тактика, иммуногистохимия

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Соколова Мария Ивановна

mascha23.06@mail.ru

Дата поступления: 31.05.2024

Образец цитирования: Соколова М.И., Павлова В.И. Диагностика и лечение пациентов с метастазами в лимфоузлы шеи без выявленного первичного очага. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2024, Том 21, № 5, с. 516–527, DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-5-516-527

Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага (ВПО) – это гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся метастатическим поражением, при котором, проведя полное обследование, невозможно установить первичный очаг [1].

Данная патология чаще встречается в мужской популяции в возрасте 55–65 лет, может быть сочетанной или изолированной с локализацией в лимфатических узлах, костях, органах и тканях [2, 3]. Частота поражения периферических лимфоузлов составляет от 0,25 до 8% [4]. Примерно в 40% случаев симптомы заболевания представлены наличием безболезненных увеличенных лимфоузлов с локализацией в 30–50% во II и III уровнях и в 10–20% — IV, V уровнях шейных лимфоузлов (согласно классификации К. Robbins). 5-летняя выживаемость данных пациентов колеблется от 16% до 81% [1].

Самое раннее описание метастазов в шейные лимфатические узлы без первичного очага датируется 1944 годом Хейсом Мартином. С этого времени заболеваемость данной патологией по-прежнему входит в десятку наиболее распространенных причин смертности от рака. Известно, что данная патология занимает 7-8 место в структуре заболеваемости и 4 место в структуре смертности от злокачественных новообразований [5, 6, 7].

В определенных странах отмечается тенденция к снижению заболеваемости метастазирования без ВПО в течение последних десятилетий, что может быть связано с постепенным совершенствованием методов диагностики. Неизменным с этого времени остается лишь биологическое поведение данной опухоли и важность идентификации первичного очага, который чаще представлен небольшим инфильтративным опухолевым поражением в анатомически сложных структурах – в частности, у пациентов с опухолями головы и шеи в области рото-носоглотки [8, 9].

При анализе проблем диагностики у пациентов с метастазами в лимфатические узлы шеи без ВПО существуют различные точки зрения в отношении объема и алгоритма обследования. Одни авторы считают необходимым проведение полного обследования только тем пациентам, которым впоследствии можно провести специальное лечение, другие являются сторонниками комплексного обследования с целью поиска первичного очага.

На основании результатов имеющихся ретроспективных исследований обсуждаются оптимальные варианты лечения. Ряд исследователей считает, что при стадии N1 без экстракапсулярного распространения селективная лимфодиссекция шеи или лучевая терапия в самостоятельном варианте обеспечивают высокие показатели локорегионарного контроля. При N2-3 же требуется комбинированное лечение, либо химиолучевая терапия с последующей лимфодиссекцией шеи [9]. В то время как проведение двусторонней лучевой терапии на лимфоузлы шеи и слизистую глотки остается спорным, должно быть обосновано с точки зрения высокой токсичности, риска развития лучевых реакций, значительно ухудшающих качество жизни пациента. Chen et al. в своей работе подчеркнули, что селективное ипсилатеральное облучение лимфоузлов шеи и ротоглотки является более эффективным для локального контроля у пациентов с p16-положительным статусом. Двусторонняя лучевая терапия не показала преимуществ в отношении радиационно-индуцированных побочных эффектов и исходов [10, 11].

Напротив, существуют исследования, которые показали, что лучевая терапия с модуляцией интенсивности на лимфоузлы шеи с двух сторон и слизистую оболочку глотки приводит к улучшению местного контроля и выживаемости [12]. Следовательно, различие взглядов в стратегии лечения требует углубленного изучения данного вопроса в будущем. Детальное изучение факторов прогноза, вопросов диагностики и лечения при метастазах в лимфатические узлы шеи без ВПО подчеркивает актуальность данной проблемы. Кроме того, известно, что от своевременного выявления первичного очага зависит прогноз и успех лечения.

Цель исследования: изучить морфологические и иммуногистохимические особенности метастатических поражений лимфоузлов шеи без ВПО, оценить результаты диагностики и лечения.

Материалы и методы

Нами был проведен ретроспективный анализ данных, полученных из различных источников: электронная медицинская карта амбулаторного и стационарного пациента, выписного эпикриза, результатов лабораторно-инструментальных исследований, клинических рекомендаций 59 пациентов с

метастазами в лимфоузлы шеи без выявленного первичного очага, получивших лечение в условиях Государственного автономного учреждения здравоохранения Тюменской области Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», г. Тюмень.

Критерии включения в работу – наличие морфологически верифицированных метастазов в лимфатические узлы шеи и отсутствие первичной опухоли после первичного клинического обследования.

Эпидемиологические данные основывались на анализе «Извещений о больном с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования» (формы № 090/у), амбулаторной карты больного, архивного материала в Государственном автономном учреждении здравоохранения Тюменской области Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», г. Тюмень.

Для данной категории пациентов был рассчитан «грубый» (интенсивный) показатель заболеваемости метастазами в лимфатические узлы шеи без ВПО на 100 тыс. населения.

Всем пациентам независимо от гистологического типа метастатической опухоли выполнялся комплекс исследований, включающий в себя: сбор анамнеза и осмотр, общие клинические лабораторные исследования, фиброларингоскопию (ФЛС), фибробронхоскопию (ФБС), фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФГДС), фиброколоноскопию (ФКС), рентгенографию органов грудной клетки; ультразвуковые исследования (УЗИ) лимфатических узлов и мягких тканей шеи, органов брюшной полости и малого таза; компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), позитронно-эмиссионную томографию с 18-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-КТ с ФДГ).

При гистологическом исследовании проводилась стандартная микроскопия парафиновых срезов с окраской гематоксилин-эозином. При микроскопическом описании биоптата определялся гистологический тип метастаза и степень дифференцировки опухоли, операционного материала – дополнительные факторы риска, глубина инвазии, края резекции. ИГХ исследование проводилось с целью определения тканевой принадлежности метастаза.

Для нейроэндокринного метастатического рака использовались ИГХ-маркеры – хромогранин А (CgA) – один из наиболее характерных неспецифических маркеров нейроэндокринной дифференцировки, связанный с плотными эндокринными гранулами (LDCV), синаптофизин (Synaptophysin), CDX2 и TTF1. Для метастатической меланомы – p53, Ki-67, MelanomaAssociatedAntigen (MAA), S100, CD63, HMB-45, bcl-2. Для метастатической аденокарциномы – p40, MCK, CK7, TTF1, Herpar1. Для метастатического плоскоклеточного рака – CK 5, CK 6, CK 20, p53, Ki-67, CD-20, CD-3, CD-15.

ИГХ исследование суррогатного маркера ВПЧ инфекции – белка P-16 выполнялась на парафиновых срезах автоматизированным методом на иммуногистохимическом носителе ThermoScientific с использованием моноклональных антител, специфичных к P16 (клон INK4 BioGenex в разведении 1:25) и Ki67 (клон SP6, LabVision в разведении 1:400). Реакцию визуализировали с помощью системы детектирования UltraVisionQantoDetectionSystem HRP DAB (Термонаучная) система детектирования. ВПЧ-статус считался положительным, если более 70% опухолевых клеток включительно имели умеренное и сильное ядерное и цитоплазматическое P16-окрашивание. ИHC-окрашивание Ki67 менее 25% опухолевых клеток характеризовали как низкую степень экспрессии, интервал 25-50% рассматривали как умеренную пролиферацию и устанавливали высокий индекс пролиферативной активности, если более 50 % опухолевых клеток экспрессировали антиген Ki67.

Пациентам с наличием гиперэкспрессии суррогатного маркера ВПЧ инфекции белка P-16 по результатам биопсии метастатически пораженных шейных лимфоузлов выполнялась ипсилатеральная небная тонзиллэктомия.

Экспрессия PD-L1 (лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-1), трансмембранный белок, экспрессируемый на Т- и В-лимфоцитах, НК-клетках, дендритных клетках, макрофагах, мезенхимальных стволовых клетках) определялась методом иммуногистохимии. Для этого использовался диагностический набор Ventana PD-L1 (SP142) Assay (Ventana Medical Systems, Inc.). Реакция расценивалась отрицательной при уровне CPS (Combined Positive Score-количество окрашенных PD-L1 клеток (опухолевых и лимфоидных) по отношению к общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100) – менее 1%, положительной – при уровне экспрессии PD-L1 > 1, высокоположительной – при экспрессии PD-L1 > 50%.

Проведен анализ общей выживаемости пациентов с метастатическим поражением лимфоузлов шеи без ВПО с момента начала лечения в зависимости от методов специального лечения – лучевая тера-

пия в самостоятельном варианте, противоопухолевая лекарственная терапия, паллиативная химиотерапия, комбинированное лечение (лучевая терапия, хирургическое лечение), комплексное лечение (хирургическое лечение, химиолучевая терапия), иммунотерапия.

Результаты и обсуждение

Согласно эпидемиологическим показателям пик заболеваемости метастазами в лимфоузлы шеи без ВПО в Тюменской области в 2016 г был самым высоким, составил – 1,75 на 100 тыс. населения (Рис. 1). Далее в 2017 г отмечается небольшая тенденция к снижению заболеваемости до 0,73. С 2020 г по 2023 г снижение заболеваемости с 0,77 до 0,6 на 100 тыс.

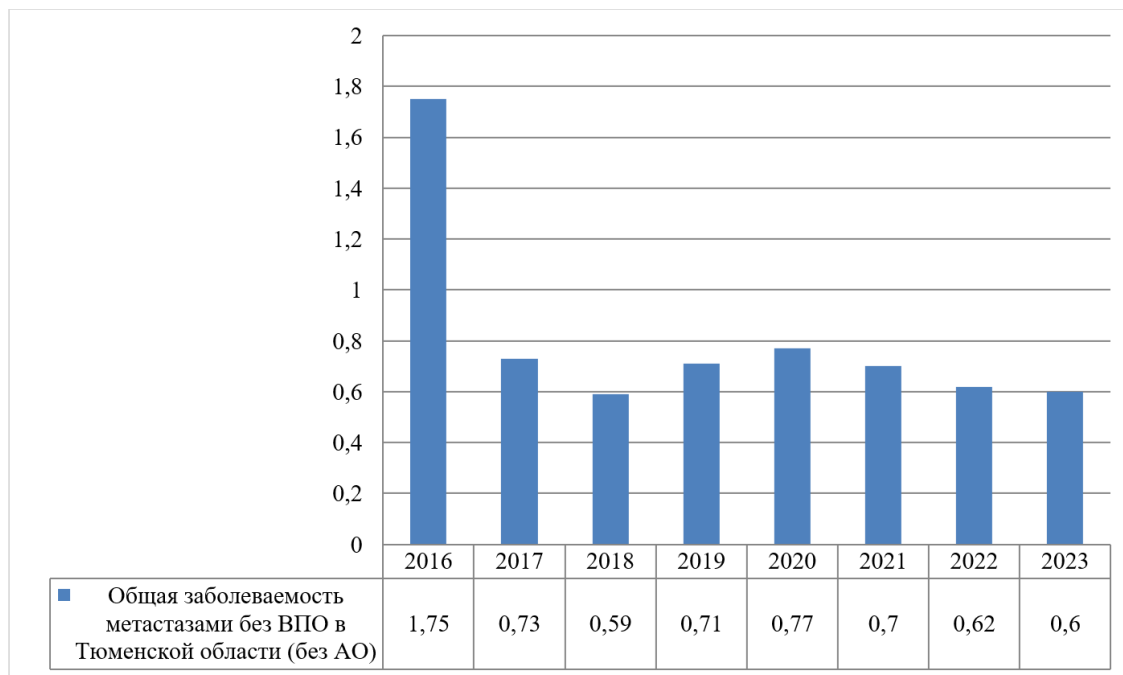


Рисунок 1. Динамика заболеваемости метастазами в лимфоузлы шеи без ВПО в Тюменской области с 2016 по 2023 гг.

Figure 1. The dynamics of the incidence of metastases to the lymph nodes of the neck without VPO in the Tyumen region from 2016 to 2023.

Средний возраст пациентов при постановке диагноза составил 60 лет с преобладанием лиц мужского пола, что составило 86%. Основным проявлением заболевания была шейная лимфаденопатия, что являлось основным поводом к обращению за медицинской помощью, реже дисфагия, дисфония, осиплость голоса, болевой синдром, нарушение носового дыхания. В 86% случаев пациенты обращались в сроки от 1 до 3 месяцев от появления первых симптомов.

Функциональное состояние пациентов с метастазами в лимфатические узлы шеи без ВПО оценивалось с использованием шкалы ECOG-ВОЗ и по Карновскому, в 83% пациенты находились в удовлетворительном состоянии (ECOG 1, по Карновскому – 90-80%), 17% в состоянии средней степени тяжести (ECOG 2-3, по Карновскому 70%).

Для локализации пораженных лимфоузлов шеи использовалась общепринятая классификация по K.Robbins, согласно которой выделяют 6 уровней и 6 подуровней лимфатических узлов.

Как правило, цитологическое исследование является основным и начальным этапом диагностики лимфаденопатии. В данном исследовании оно было выполнено всем пациентам, при этом отмечено преобладание доли тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) – 69% (абс.41), тонкоигольная аспирационная биопсия под УЗ- контролем (FNA) выполнялась в 31% (абс.18).

По результатам цитологического исследования метастатическое поражение лимфоузлов было подтверждено более чем в половине случаев (59%, 35 пациентов). В 45% цитологическое заключение было неинформативным ввиду малого диагностического объема, скудности клеточного состава. Этой категории пациентов верификация проводилась путем инцизионной/эксцизионной биопсии лимфоузла (73%, абс.21) или трепан-биопсии (28%, абс. 8).

Всем пациентам выполнялась инструментальная диагностика с целью поиска первичного очага, а также для оценки распространенности опухолевого процесса.

Из эндоскопических методов диагностики преобладали ФГС – 95% и ФКС – 92%, реже ФБС – 5%. Из лучевых методов визуализации чаще проводилась КТ орофарингеальной области и органов шеи – 93%, ПЭТ-КТ выполнялась у 89% пациентов.

Гистологически верифицировать метастаз злокачественной опухоли удалось в 61% случаев (39 пациентов), иммуногистохимическое исследование потребовалось в 76% случаев (45 пациентов).

По данным морфологического заключения в структуре метастазов в лимфоузлы шеи превалировала доля плоскоклеточного рака – 79% (абс.47), что соответствует имеющимся литературным данным (Рис. 2).

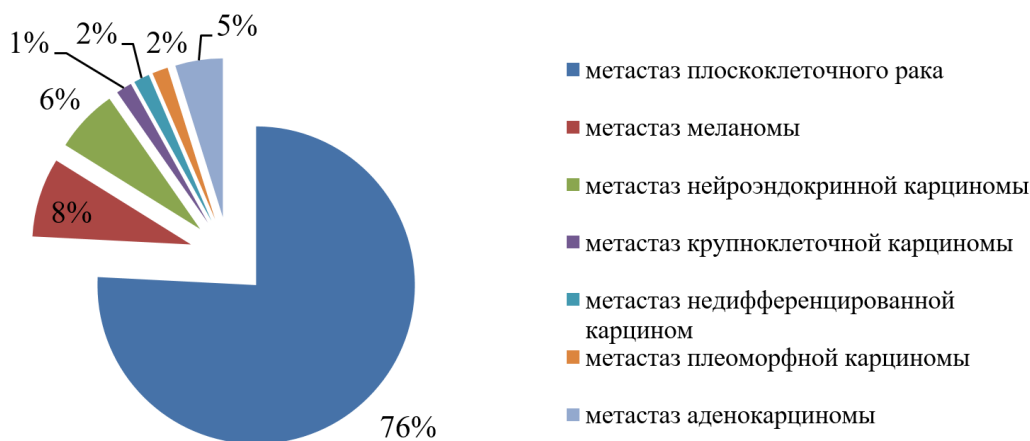


Рисунок 2. Морфологическая структура метастазов в лимфоузлы шеи.

Figure 2. Morphological structure of metastases to the lymph nodes of the neck.

С учетом преобладания доли метастазов плоскоклеточного рака – 76% (абс.47) для репрезентативности полученных данных нами были проанализированы и представлены результаты диагностики и лечения данной группы пациентов, отраженные в Таблице 1.

Степень дифференцировки метастазов плоскоклеточного рака чаще была умеренной и низкой, составила 77% (абс.36). Согласно результатам настоящего исследования заболеваемость у мужчин была выше (86%), диагноз устанавливался в 72% в возрасте старше 60 лет. Чаще имело место одностороннее поражение шейных лимфоузлов – 92%, с локализацией в основном во II, III уровнях, при этом у 69% (абс. 41) пациентов размеры лимфоузлов составили 3 и более см.

Иммуногистохимическое исследование было выполнено в 70% (абс.33) с оценкой частоты экспрессии суррогатного маркера белка P-16, выявленного в 70%, PD-L1 – 48%, а также вируса Эпштейн-Барр (ВЭБ) – 6% (абс.1)

Объем специального лечения определялся в рамках мультидисциплинарного консилиума с участием врача-онколога, врача-химиотерапевта и врача-радиотерапевта, принимая во внимание общее состояние пациента (в том числе с оценкой по шкале ECOG). Первичная системная полихимиотерапия (ПХТ) при общем состоянии ECOG 1-2б проводилась в основном по схемам PC (паклитаксел 175 мг/м² в/в кап., карбоплатин АUC 5-6 в/в кап.), PF (цисплатин 100 мг/м², 5-фторурацил 1000 мг/м²), DC – доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1 й день + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1 й день, каждые 3 недели. Иммунотерапия анти-PD1 – пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 нед. (30 минутная инфузия) или 400 мг 1 раз в 6 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности. При ECOG >2б проводилась паллиативная монотерапия – капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 2 приема в 1–14 й дни, перерыв 1 неделя или 2000 мг/сут. внутрь ежедневно в метронном режиме, метотрексат 40 мг/м² в/в еженедельно.

Лучевая терапия (ЛТ) при общем состоянии по шкале ECOG 1-2б в самостоятельном варианте проводилась на область носо-рото-гортаноглотки с РОД (разовая очаговая доза) 2 Гр СОД (суммарная очаговая доза) 60Гр и зону регионарного лимфоттока I-V уровни СОД 50 Гр, в традиционном режиме фракционирования (5 раз в неделю) на аппарате ЛУ «Varian Halcyon».

Рассматривалось проведение комбинированного лечения – ЛТ при рецидиве/прогрессировании за-

болевания у ограниченной категории пациентов, с учетом ранее проведенной ПХТ, общего состояния, осложнений заболевания.

Комплексное лечение при общем состоянии по шкале ECOG 1-2б включало в себя шейную лимфодиссекцию с послеоперационной ХЛТ (химиолучевой терапией) – ЛТ на область носо-рото-гортаноглотки с РОД (разовая очаговая доза) 2 Гр СОД (суммарная очаговая доза) 60Гр и зону регионарного лимфоттока I-V уровни СОД 50 Гр. Цисплатин в дозе 100 мг/м² на фоне гипергидратации в 1, 22 и 43-й дни ЛТ (суммарная доза во время ЛТ – 300 мг/м²).

Таблица 1

Характеристика пациентов с метастазами плоскоклеточного рака без ВПО

Table 1

Characteristics of patients with metastases of squamous cell carcinoma without an identified primary focus

Возраст	Количество (абс.)	%
50-59	15	32
60-69	32	68
Пол		
Женский	16	34
Мужской	31	66
Локализация лимфоузлов		
Односторонняя	43	92
Двусторонняя	4	8
Уровень поражения		
II	15	32
III	23	49
IV	7	15
V	2	4
Размеры лимфоузлов		
1-3 см	6	13
3-6 см	26	55
>6 см	15	32
Экспрессия p-16		
Положительная	23	70
Отрицательная	10	30
Не определена	14	30
Экспрессия PD-L1		
CPS>1	16	48
CPS 0	17	52

По результатам МДК большинство пациентов получили специальное лечение – 94% (абс. 44) с преобладанием комплексного и комбинированного лечения – 55% (абс. 26), 6% (абс.4) пациентов по распространенности опухолевого процесса было рекомендовано симптоматическое лечение. В Таблице 2 представлены методы лечения пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в шейные лимфоузлы без ВПО (76% от общего числа пациентов, вошедших в исследование, абс. 47)

Методы лечения пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в шейные лимфоузлы без ВПО

Table 2

Methods of treatment of patients with metastases of squamous cell carcinoma to the cervical lymph nodes without an identified primary focus

Метод лечения	Абс.	%
Лучевая терапия в самостоятельном варианте	21	48
Паллиативная	32	68
(ECOG>2)	4	19
Радикальная		
(ECOG 1-2)	16	71
Полный курс	16	76
Неполный курс	6	24
Комплексное лечение		
(химиолучевая терапия, шейная лимфодиссекция)	11	25
Системная ПХТ в самостоятельном варианте		
(ECOG 1-2)	9	20
Паллиативная ПХТ		
(ECOG>2)	7	78
Иммунотерапия		
(CPS>20)	1	2
Комбинированное лечение		
(лучевая терапия, хирургическое лечение)	3	7
Симптоматическая терапия	4	6

Пациентам с наличием гиперэкспрессии суррогатного маркера ВПЧ инфекции белка P-16 по данным ИГХ исследования биоптата лимфоузлов в 15% (абс.9) была выполнена ипсилатеральная диагностическая небная тонзиллэктомия внешне неизменной миндалины. По результатам морфологического исследования операционного материала выявить первичный очаг удалось в 1 случае.

ДЛТ в самостоятельном варианте была проведена 48% пациентов, при этом полный курс получили – 76% (абс.16), 24% – завершили лечение на неполной дозе ввиду выраженности лучевых реакций (острый лучевой дерматит был выявлен в 5%, острый лучевой мукозит в 8%), декомпенсации соматической патологии, развития пневмонии, ассоциированной COVID инфекцией в период пандемии.

Комбинированное лечение (курс ДЛТ с последующей ПХТ) проводилось в 7% (абс.3), как правило, это пациенты, имеющие прогрессирование заболевания на фоне неполного курса ДЛТ. Полихимиотерапию получили 20% пациентов, в основном, у 70% пациентов это был паллиативный курс ввиду местно-распространенного процесса.

Паллиативную иммунотерапию (пембролизумаб 200 мг в/в – 5 курсов) получил 1 пациент при прогрессировании на фоне ПХТ платиносодержащими препаратами (6 курсов РС), полного курса ДЛТ до СОД 60 Гр на лимфоузлы шеи с двух сторон в формате 3D-конформного облучения, шейной лимфодиссекции.

Комплексное лечение (шейная лимфодиссекция с последующей ХЛТ на фоне радиомодификации с платиносодержащими препаратами, 3D-конформное двустороннее облучение шеи до СОД от 50 до 66 Гр.) было выполнено 25% пациентам, при этом среди шейных лимфодиссекций преобладала доля селективных – 82% (абс. 9), классические радикальные – 18% (абс.2)

Общая выживаемость с момента начала лечения у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфоузлы шеи без ВПО после полного курса ДЛТ в самостоятельном варианте составила 43 мес. (95% ДИ=23/63), медиана выживаемости 24 мес. При комплексном лечении – составила 60 мес. (95% ДИ = 43,5/76,4), медиана выживаемости равна 60 месяцев. При проведении паллиативной полихимиотерапии данный показатель оказался самым низким – 34 мес., (95% ДИ = 28,1/41,3). При этом есть

значимые различия между группами ($p = 0.028 < 0.05$). В группе пациентов после комбинированного лечения (ДЛТ, далее курс ПХТ) была выше, чем во всех остальных группах и составила 96 мес., (95% ДИ = 96/96), медиана выживаемости – 96 месяцев.

При ретроспективном анализе историй болезни было выявлено, что у 6% (абс.3) первичный очаг реализовался после окончания специального лечения.

В первом случае выявлен рак корня языка спустя 6 мес. после операции Крайля, при очередном динамическом осмотре при ФЛС с биопсией. Выполнена резекция корня языка, шейная лимфодиссекция. Гистологически – плоскоклеточный рак, G3. Пациенту был проведен курс ХЛТ с карбоплатином до СОД 60 Гр. В данный момент пациент находится в ремиссии 18 месяцев.

Во втором случае спустя 4 года после комплексного лечения (шейная лимфодиссекция, 6 курсов РР, паллиативный курс ДЛТ на область носо-рото-гортаноглотки до СОД 60Гр) по данным КТ шеи с контрастным усилением выявлена опухоль грушевидного синуса с инвазией в корень языка. Пациенту выполнена расширенная ларингэктомия с резекцией корня языка, тиреоидэктомия, шейная лимфодиссекция. Гистологически подтвержден плоскоклеточный рак, G2. Пациент погиб спустя 24 месяца после окончания лечения от декомпенсации сопутствующей патологии.

В третьем случае – спустя 2 года после операции Крайля при динамическом осмотре по причине дисфагии выполнена контрольная ФГС с верификацией опухоли в пищеводе до 12 мм.

Опыт выявления первичного очага в других медицинских учреждениях и особенности его реализации после завершения лечения представляют особый интерес. Проведен обзор имеющихся литературных данных о лечении данных пациентов. Так, в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) с 2005 по 2012 г ретроспективный анализ данных показал, что первичный очаг при постклиническом наблюдении пациентов с метастазами без ВПО был выявлен и морфологически подтвержден у 10 (22,22 %) из 45 пациентов [15]. Все первичные опухоли были небольших размеров и верифицированы при биопсиях. У 1 больного установлен диагноз веретенноклеточного варианта ПКР легкого. В 1 случае метастаз плоскоклеточного рака оказался метастазом плоскоклеточного компонента метатипического рака молочной железы многокомпонентного строения. У 1 пациента 5 лет спустя после первичной госпитализации развилась клиническая картина дисфагии. При ФГДС был выявлен рак пищевода.

По результатам исследования пациентов с метастазами в лимфоузлы шеи без ВПО в Рязанской области с января 2000 года по декабрь 2016 года первичный очаг выявлен в ходе динамического наблюдения в сроки от 4 до 96 месяцев от момента первичного обращения.

В большинстве случаев первичный очаг реализовался в области головы и шеи и выявлен при контрольном ЛОР осмотре. Причем, в 70 % наблюдений опухоль обнаружена спустя год и более после проведенного лечения. В 2-х случаях первичный очаг был выявлен во время проведения ХЛТ при повторном ЛОР осмотре и в обоих случаях локализовался в небных миндалинах. Лечение этим больным продолжено уже с учетом локализации первичного очага. В 3-х случаях ФЛС способствовала выявлению первичного очага во время лечения. Был диагностирован рак гортаноглотки, рак носоглотки и рак корня языка. До начала лечения, данные опухоли не были диагностированы в связи с небольшими размерами и наличием фоновых воспалительных процессов [16].

В большинстве изученных случаев метастазов плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи первичный очаг был выявлен в органах и тканях области головы и шеи. Следовательно, при поиске первичного очага в первую очередь необходимо уделять большее внимание органам головы и шеи, в частности, ротоглотке, что согласуется с данными литературы [13]. Так как небные миндалины остаются одним из наиболее распространенных скрытых источников метастатического поражения лимфоузлов шеи, предложение ряда авторов о целесообразности выполнения диагностической небной тонзиллэктомии является вполне обоснованным, что подчеркивается рекомендациями ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2019 г.

Тщательное обследование и выявление первичного опухолевого очага остается актуальной проблемой, так как позволяет снизить риск развития токсичности, радиационно-индуцированных побочных эффектов, возникающих при двустороннем облучении шеи, значительно ухудшающих качество жизни пациента на фоне лечения. Идентификация первичного очага создает возможность проведения «таргетной» терапии, а также прицельного динамического контроля локального статуса после завершения лечения.

Заключение

Таким образом, несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, метастазирование в лимфоузлы шеи без ВПО по-прежнему остается важной проблемой современной онкологии. Подход к лечению данной патологии вызывает многочисленные споры, так как большинство имеющихся алгоритмов носят рекомендательный характер, основаны на нерандомизированных исследованиях, зачастую на небольшой выборке пациентов [7].

Метастазы в лимфоузлы шеи без ВПО наиболее часто встречаются у мужчин, в возрасте 60 лет. В основном в структуре метастатических поражений лимфоузлов шеи преобладает плоскоклеточный рак, с преимущественной локализацией во II, III уровнях шейных лимфоузлов.

Как правило, данная топка лимфоузлов может свидетельствовать о возможном наличии «скрытой» первичной опухоли области головы и шеи, в частности, ротоглотки. Поэтому в случае наличия шейной лимфаденопатии, при отсутствии данных за первичный очаг при первичном клиническом обследовании, целесообразно рассмотреть выполнение ипсилатеральной небной тонзиллэктомии. При двусторонней лимфаденопатии – выполнение тонзиллэктомии на стороне большего поражения.

Суррогатный маркер P-16, косвенно указывающий на экспрессию генома ВПЧ, может быть использован как маркер органной принадлежности, позволяющий предположить вероятную локализацию первичного опухолевого очага.

По результатам полученных данных, лучевая терапия как часть мультидисциплинарного подхода к лечению показала свою эффективность лечения метастазов в лимфоузлы шеи без ВПО, приводит к относительно высоким показателям локорегионарного контроля. Лучшие показатели выживаемости пациентов с метастазами плоскоклеточного рака без ВПО были получены при комбинированном и комплексном лечении, что соответствует данным литературы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pavlidis N., Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site: 20 questions to be answered. // *Ann Oncol.* - 2010. - Т.21. - №7. - P. 303-7. DOI: 10.1093/annonc/mdq278.
2. Гафур-Ахунов, М.А. Метастазы плоскоклеточного рака в лимфатические узлы без выявленного первичного очага / М.А.Гафур-Ахунов // *Здравоохранение Туркменистана.* - 1992. - № 6. - С.17-20.
3. Galloway T.J, Ridge J.A. Management of squamous cancer metastatic to cervical nodes with an unknown primary site. // *J Clin Oncol.* - 2015. Т.33. С.3328–3337.
4. Ахмедов Б.П. Метастатические опухоли // М.: Медицина.- 1984. С.187
5. Вологдин А.А. Диагностика и лечение злокачественных опухолей без выявленного первичного очага // *Клиническая медицина.* -2015. -Т.11.- №2.- С.64-69
6. Кропотов М.А. Общие принципы лечения больных первичным раком головы и шеи // *Практическая онкология.* - 2003.- Т4. -№1. - С.15-24.
7. Рудык А.Н. Определение локализации первичной опухоли у пациентов с метастазами в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага // *Онкохирургия.* - 2013.- №2.- С. 57-59.
8. Саприна О.А. Метастазы плоскоклеточного рака в лимфоузлы шеи без выявленного первичного очага. // *Опухоли головы и шеи.* -2012.- №4.- С. 53-58.
9. Varadhachary G. New Strategies for Carcinoma of Unknown Primary: The Role of Tissue-of-Origin Molecular Profiling. *Clin Cancer Res: Off J Am Assoc // Cancer Res.* - 2013.-Т19. -P. 4027–4033. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3030
10. Chen AM, Farwell DG, Lau DH, Li BQ, Luu Q, Donald PJ. Radiation therapy in the management of head-and-neck cancer of unknown primary origin: how does the addition of concurrent chemotherapy affect the therapeutic ratio? // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2011.-Т81.- № 2. - P. 346–52. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.031.
11. Chen AM, Meshman J, Hsu S, Yoshizaki T, Abemayor E, John MS. Oropharynx-directed ipsilateral irradiation for p16-positive squamous cell carcinoma involving the cervical lymph nodes of unknown primary origin. // *Head Neck.* - 2018. -№40. С227–232.
12. Le NS, Janik S, Simmel H, Erovic BM. 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 Neck.* – 2019. № 41. С.1785–1794.
13. Al Kadah B., Papaspyrou G., Linxweiler M. et al. Cancer of unknown primary (CUP) of the head and

neck: retrospective analysis of 81 patients// Eur Arch Otorhinolaryngol.- 2017. - T274. -№6. P. 2557–2266.

14. Mackenzie K., Watson M., Jankowska P. et al. Investigation and management of the unknown primary with metastatic neck disease: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. // J Laryngol Otol.- 2016. -T130. P. 170–175. DOI: 10.1017/S0022215116000591.

15. Комаров И.Г., Карсладзе Д.А., Сендерович А.И. и др. Метастазы плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага. // Опухоли головы и шеи.- 2018. -№8. С.38–47.

16. Куликов Е.П., Захаркина Т.В., Сашина Е.Л., Мануковская О.В., Редькин А.Н., Чевардов Н.И., Черницын К.И. Поиск первичного очага при метастатическом поражении лимфоузлов шеи.//Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2016. - № 24.-С.119-125.

Авторы

Соколова Мария Ивановна

ГАУЗ ТО Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»

Врач онколог отделения опухолей головы и шеи

Тюмень, Российская Федерация

mascha23.06@mail.ru

ORCID: 0000-0002-9026-1153

Павлова Валерия Игоревна

ГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет

К. м. н., доцент кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии

Тюмень, Российская Федерация

pavlova.valeria@mail.ru

SPIN-код автора: 8525-7207

AuthorID: 1173467

ORCID: 0000-0002-0899-0809

M.I. Sokolova¹, V.I. Pavlova²

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTASES TO THE LYMPH NODES OF THE NECK WITHOUT AN IDENTIFIED PRIMARY FOCUS

¹State Autonomous Institution of Health of the Tyumen Region Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City", Tyumen, Russian Federation;

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Tyumen State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tyumen, Russian Federation

Abstract. Introduction. According to available data over the past 10 years, the incidence of metastases in the cervical lymph nodes without an identified primary focus (UPF) has reached a plateau, accounting for 5% of malignant tumors in the head and neck region. The complication of diagnostic methods and the availability of PET-CT have led to a decrease in the frequency of this pathology. However, literature reports that up to 43% of primary tumors remain radiologically undetected. In 15-20% of cases, the primary focus is not found even during autopsy. **Objective** – to study the morphological and immunohistochemical features of metastatic lesions of the lymph nodes of the neck without VPO, to evaluate the results of diagnosis and treatment. **Materials and Methods.** Analysis and processing of retrospective data on the diagnosis and treatment results of 59 patients with squamous cell carcinoma metastases in the cervical lymph nodes without UPF were performed. The proportion of male patients was 86%. The average age of the patients was 61 years. In the histotype structure, squamous cell carcinoma predominated – 79%, melanoma metastases – 8%, neuroendocrine carcinoma – 6%, adenocarcinoma – 5%, undifferentiated carcinoma – 2%, pleomorphic carcinoma – 2%, large cell carcinoma – 1%. Results. In cases of squamous cell carcinoma metastases,

unilateral cervical lymph node involvement was more common – 92%, with localization mainly at levels II and III. Patients with stage N2 and N3 predominated, accounting for 55% (n=26) and 32% (n=15), respectively. Immunohistochemical study was performed in 70% (n=33), assessing the frequency of expression of the surrogate marker for human papillomavirus (HPV) protein P-16, detected in 70%, PD-L1 (programmed death-ligand 1) in 48%, and Epstein-Barr virus (EBV) in 6%. Ipsilateral diagnostic palatine tonsillectomy was performed in 15% (9/59), allowing the identification of the primary focus in one case. The majority of patients received special treatment – 94% (n=44), with a predominance of complex and combined treatment – 55% (n=26). With complex treatment, the average survival duration was 60 months (95% CI = 43.5/76.4), with palliative polychemotherapy – 34 months (95% CI = 28.1/41.3) ($p = 0.028 < 0.05$). **Conclusion.** With metastases of squamous cell carcinoma in the lymph nodes of the neck without VPO, a hidden tumor is most often found in the pharyngeal tonsils and in the area of the root of the tongue, it can clinically manifest several years after the onset of the disease. Prospective multicenter studies are needed to improve and optimize the available algorithms for diagnosis and treatment of these patients.

Keywords: metastases in cervical lymph nodes without an identified primary focus, P-16 expression, PD-L1, squamous cell carcinoma, treatment and diagnostic tactics, immunohistochemistry

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Maria I. Sokolova

mascha23.06@mail.ru

Received: 31.05.2024

For citation: Sokolova M.I., Pavlova V.I. Diagnosis and treatment of patients with metastases to the lymph nodes of the neck without an identified primary focus. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2024, Vol. 21, no. 5, pp. 516–527. DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-5-516-527 (In Russ)

REFERENCES

1. Pavlidis N., Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site: 20 questions to be answered. // Ann Oncol.- 2010. –T.21.- №7.- P. 303-7. DOI: 10.1093/annonc/mdq278.
2. Gafur-Ahunov, M.A. Metastazy ploskokletochnogo raka v limfaticheskie uzly bez vyyavlennogo pervichnogo ochaga / M.A.Gafur-Ahunov // Zdravoohranenie Turkmenistana. - 1992. - № 6. - S.17-20. (In Russ)
3. Galloway T.J, Ridge J.A. Management of squamous cancer metastatic to cervical nodes with an unknown primary site. // J Clin Oncol.- 2015. T.33. C.3328–3337.
4. Ahmedov B.P. Metastaticheskie opuholi // M.: Medicina.- 1984. S.187 (In Russ)
5. Vologdin A.A. Diagnostika i lechenie zlokachestvennyh opuholej bez vyyavlennogo pervichnogo ochaga // Klinicheskaya medicina. -2015. -T.11.- №2.- S.64-69 (In Russ)
6. Kropotov M.A. Obshchie principy lecheniya bol'nyh pervichnym rakom golovy i shei // Prakticheskaya onkologiya. - 2003.- T4. -№1. - S.15-24. (In Russ)
7. Rudyk A.N. Opredelenie lokalizacii pervichnoj opuholi u pacientov s metastazami v limfaticheskie uzly shei bez vyyavlennogo pervichnogo ochaga // Onkohirurgiya. - 2013.- №2.- S. 57-59. (In Russ)
8. Saprina O.A. Metastazy ploskokletochnogo raka v limfouzly shei bez vyyavlennogo pervichnogo ochaga. // Opuholi golovy i shei. -2012.- №4. -S. 53-58. (In Russ)
9. Varadhachary G. New Strategies for Carcinoma of Unknown Primary: The Role of Tissue-of-Origin Molecular Profiling. Clin Cancer Res: Off J Am Assoc // Cancer Res. - 2013.-T19. -R. 4027–4033. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3030
10. Chen AM, Farwell DG, Lau DH, Li BQ, Luu Q, Donald PJ. Radiation therapy in the management of head-and-neck cancer of unknown primary origin: how does the addition of concurrent chemotherapy affect the therapeutic ratio? // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2011.-T81.- № 2. - R. 346–52. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.031.
11. Chen AM, Meshman J, Hsu S, Yoshizaki T, Abemayor E, John MS. Oropharynx-directed ipsilateral irradiation for p16-positive squamous cell carcinoma involving the cervical lymph nodes of unknown primary origin. // Head Neck. - 2018. -№40. C227–232.

12. Le NS, Janik S, Simmel H, Erovc BM. 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 Neck*. – 2019. № 41. C.1785–1794.

13. Al Kadah B., Papaspyrou G., Linxweiler M. et al. Cancer of unknown primary (CUP) of the head and neck: retrospective analysis of 81 patients// *Eur Arch Otorhinolaryngol.*- 2017. - T274. -№6. P. 2557–2266.

14. Mackenzie K., Watson M., Jankowska P. et al. Investigation and management of the unknown primary with metastatic neck disease: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. // *J Laryngol Otol.*- 2016. -T130. P. 170–175. DOI: 10.1017/S0022215116000591.

15. Komarov I.G., Karseladze D.A., Senderovich A.I. i dr. Metastazy ploskokletochnogo raka v limfaticeskikh uzlah shei bez vyyavlenogo pervichnogo ochaga. // *Opuholi golovy i shei.*- 2018. -№8. S.38–47. (In Russ)

16. Kulikov E.P., Zaharkina T.V., Sashina E.L., Manukovskaya O.V., Red'kin A.N., Chevardov N.I., Chernicyn K.I. Poisk pervichnogo ochaga pri metastaticheskom porazhenii limfouzlov shei.//*Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akademika I.P. Pavlova.* – 2016. - № 24.-S.119-125 (In Russ)

Authors

Maria I. Sokolova

State Autonomous Institution of Health of the Tyumen Region Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City"

Oncologist of the Department of head and Neck Tumors

Tyumen, Russian Federation

mascha23.06@mail.ru

orcid.org/0000-0002-9026-1153

Valeria I. Pavlova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

PhD, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy

Tyumen, Russian Federation

pavlova.valeria@mail.ru

orcid.org/0000-0002-0899-0809