

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-47-55>

Влияние объема лучевой терапии и факторов прогноза на результаты лечения метастазов плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага

А. В. Шейко

ГБУЗ ВО «Областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 600020 Владимир, ул. Каманина, 21

Контакты: Андрей Владимирович Шейко andreysheyko87@gmail.com

Обоснование: Вопросы объема облучения пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага (ВПО), остаются нерешенными ввиду дефицита клинических исследований. Эскалация или деэскалация лечения может иметь прямую зависимость от факторов прогноза.

Цель исследования: Сравнительная оценка результатов лечения при использовании ипсилатеральной (только пораженная сторона шеи) или тотальной (шея билатерально и слизистая глотки) лучевой терапии (ЛТ). Анализ влияния клинических факторов на общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Методы: Проведено ретроспективное нерандомизированное клиническое исследование. Двухлетние ОВ и ВБП были оценены у 26 больных с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО, которым было проведено комбинированное лечение, включающее лучевую терапию. Неоперабельным пациентам проводилась самостоятельная ЛТ (3,85%) или последовательная химиолучевая терапия (ХЛТ, 11,5%) или одновременная ХЛТ (3,85%). Оперативным пациентам проводилась неоадъювантная ЛТ с последующей лимфодиссекцией (34,6%) или лимфодиссекция с последующей адъювантной ЛТ (11,5%) или адъювантной последовательной ХЛТ (7,7%) или адъювантной одновременной ХЛТ (27%). У 50% пациентов доза от ЛТ превысила 60 Гр, в 50% — составила менее 60 Гр. У 54% пациентов в объем облучения были включены только ипсилатеральные шейные лимфатические узлы; 46% больных получили ЛТ на слизистую глотки и лимфатические узлы шеи билатерально (группа тотальной лучевой терапии).

Результаты: Медиана наблюдения составила 17 месяцев. Двухлетняя ОВ составила 71,5% (95% ДИ 49,3–85,3%), двухлетняя ВБП составила 72,1% (95% ДИ 44,5–87,6%). Значимых различий в двухлетней ОВ между группами ипсилатеральной и тотальной лучевой терапии выявлено не было ($HR = 1,08$ [0,29–4,06], $p = 0,904$). Статистически значимое влияние на ОВ оказал только такой фактор, как экстракапсулярное распространение (ЭКР) метастатической опухоли ($HR = 6,05$ [1,45–25,19], $p = 0,0134$).

Заключение: Статистически значимой разницы в двухлетней ОВ и ВБП между группами ипсилатеральной и тотальной ЛТ не выявлено. Фактор негативного прогноза — ЭКР метастатической опухоли. Необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований.

Ключевые слова: метастазы без выявленного первичного очага, шейные лимфатические узлы, лучевая терапия

Для цитирования: Шейко А. В. Влияние объема лучевой терапии и факторов прогноза на результаты лечения метастазов плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага. Злокачественные опухоли 2024;14(1):47–55. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-47-55>

Influence of the radiotherapy target volume and prognostic factors on the results of treatment of patients with cervical lymph nodes metastases of squamous cell carcinoma of unknown primary

A. V. Sheiko

Regional Clinical Oncology Center; 21 Kamanina St., Vladimir 600020, Russia

Contacts: Andrei Vladimirovich Sheiko andreysheyko87@gmail.com

Introduction: The issues of the radiotherapy target volumes in cases of cervical lymph nodes metastases of squamous cell carcinoma of unknown primary (SCCUP) remain unresolved due to the lack of clinical studies. Escalation or de-escalation of treatment may be directly related to prognostic factors.

Purpose of this study was to evaluate the results of treatment using ipsilateral (only involved side of the neck) or total (bilaterally neck and pharyngeal mucosa) radiation therapy (RT) and to analyze the influence of clinical factors on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

Methods: A retrospective non-randomized clinical trial was conducted. Two-year OS and PFS were assessed in 26 SCCUP patients, who underwent combined treatment, including radiation therapy. Inoperable patients received either definitive RT (3.85%) or sequential chemoradiation therapy (CRT, 11.5%), or concurrent CRT (3.85%). Operable patients underwent neoadjuvant RT with lymph node dissection (34.6%) or lymph node dissection with adjuvant RT (11.5%) or adjuvant sequential CRT (7.7%) or adjuvant concurrent CRT (27%); 50% of patients received RT in a dose of more than 60 Gy, in 50% it was less than 60 Gy. In 54% of patients, only the ipsilateral cervical lymph nodes were included in the irradiation volume while 46% of patients received RT to the pharyngeal mucosa and lymph nodes of the neck bilaterally (total radiation therapy group).

Results: The median follow-up was 17 months. The 2-year OS was 71.5% (95% CI 49.3–85.3%), the 2-year PFS was 72.1% (95% CI 44.5–87.6%). There were no significant differences in 2-year OS between the ipsilateral and total radiotherapy groups (HR = 1.08 [0.29–4.06], $p = 0.904$). Only a factor of extranodal extension (ENE) had a statistically significant impact on OS (HR = 6.05 [1.45–25.19], $p = 0.0134$).

Conclusion: There was no statistically significant difference in 2-year OS and PFS between the ipsilateral and total radiation therapy groups. A negative prognostic factor is the extranodal extension (ENE) of a metastatic tumor. Prospective randomized trials are needed.

Keywords: metastases of unknown primary, cervical lymph nodes, radiation therapy

For citation: A. V. Sheiko. Influence of the radiotherapy target volume and prognostic factors on the results of treatment of patients with cervical lymph nodes metastases of squamous cell carcinoma of unknown primary. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2024;14(1):47–55. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-47-55>

ВВЕДЕНИЕ

Метастазы рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага (ВПО) составляют 3–9% в структуре онкологической заболеваемости. При этом гистологическая принадлежность метастаза к плоскоклеточному раку встречается в 53–77% всех случаев метастатического поражения лимфатических узлов шеи без ВПО. Основной контингент больных — мужчины в возрасте 55–65 лет с табакокурением и алкогольной аддикцией в анамнезе. Такой прогностически благоприятный фактор, как ассоциация метастатической опухоли с вирусом папилломы человека (ВПЧ), встречается по разным литературным данным в 22–91% случаев. В 30–50% случаев наблюдается поражение II уровня лимфатических узлов шеи. Частота последующей манифестации первичного очага на слизистой органов головы и шеи колеблется от 4% до 21%. Примечательно, что средний срок от первичного обнаружения метастатического поражения шейных лимфатических узлов до постановки окончательного диагноза «метастазы плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО» по данным мировой статистики составляет не менее 2–5 месяцев, что, в первую очередь, обусловлено длительным этапным диагностическим поиском первичного очага. При этом до 90% всех клинических случаев с первичной интерпретацией в качестве «метастазов в лимфатических узлах шеи без ВПО» заканчиваются верификацией первичного очага в области миндалин или корня языка. [1,2].

В современную эпоху прецизионной онкологии существует две равноправные гипотезы биологии метастазов

рака без ВПО. Согласно классической гипотезе, основанной на модели параллельной прогрессии, первичный опухолевый очаг совершенно точно присутствует, но остается нераспознанным ввиду своего малого размера. Диссеминация первичной опухоли при этом является ранним событием, а последующая клональная эволюция метастазов существенно отличается от эволюции первичной опухоли. Согласно второй гипотезе, гипотезе так называемого «истинного рака без первичного очага», отсутствие первичного очага является достоверным фактом и будет сохраняться в течение всего хода болезни, скорее всего, из-за ранней и длительно сохраняющейся регрессии или покоя («сна») первичного очага. Независимая клональная эволюция под дифференциальным давлением отбора может объяснить раннюю регрессию первичного очага (которая также может быть иммуноопосредованной) наряду с прогрессирующими метастатическими поражениями. Предполагаемый канцерогенез «истинного рака без первичного очага» основывается на сочетании таких факторов, как интенция опухоли к ранней диссеминации, параллельная прогрессия и ранняя хромосомная нестабильность в метастатических клонах, обладающих биологической устойчивостью, на фоне «спящего» или частично редуцированного первичного очага [3,4].

Метастазы плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи относятся к группе благоприятного прогноза метастатических опухолей без ВПО, имеют медиану общей выживаемости (ОВ) порядка 36 месяцев и гипотетически должны быть пролечены по принципам метастатических опухолей, схожих гистологических и иммуногистохимиче-

ских характеристик. От 30% до 60% пациентов при этом достигают длительной выживаемости без прогрессирования [4,5].

Наиболее полный комплекс диагностических и лечебных мероприятий в отношении метастазов плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО в настоящее время описаны в клинических рекомендациях Американского общества клинической онкологии (ASCO), опубликованных в 2020 году [6], и в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), опубликованных в 2022 году [7]. Диагностика включает в себя сбор анамнеза, полный физикальный осмотр, панэндоскопию (в т. ч. в режиме узкого спектра), тонкоигольную аспирационную биопсию или трепан-биопсию, исследование ВПЧ-статуса при поражении лимфатических узлов шеи II и III уровней (или прочих уровней при высоком риске ВПЧ-инфицирования), исследование наличия вируса Эпштейн-Барр (ВЭБ) при ВПЧ-негативном статусе, компьютерную томографию (КТ) органов шеи с внутривенным контрастированием, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), а также полную оперативную оценку участков слизистой оболочки высокого риска (полость рта, носоглотка, ротоглотка, гортаноглотка и гортань) с прицельной биопсией любых подозрительных участков (в т. ч. с использованием эндоскопии в режиме узкого спектра). Роль ПЭТ в обнаружении первичного очага при этом остается сомнительной. У метастазов плоскоклеточного рака — наименьшая частота обнаружения первичного очага (всего 10%) при высокой частоте ложноположительных результатов (до 39%) [8,9]. Поэтому ПЭТ целесообразна лишь для исключения генерализованного метастатического поражения при планировании радикальных методов локального лечения. В случае неудачи в обнаружении первичного очага ASCO рекомендует выполнять второй этап диагностики — хирургический. При одностороннем метастатическом поражении лимфатических узлов шеи рекомендуется выполнять ипсилатеральную небную тонзилэктомию. При отсутствии первичного очага в небной миндалине — ипсилатеральную язычную тонзилэктомию. При двустороннем метастатическом поражении лимфатических узлов шеи рекомендуется выполнять язычную тонзилэктомию со стороны наиболее массивного метастатического поражения. При отсутствии первичного очага в язычной миндалине — контралатеральную язычную тонзилэктомию. При повторном неуспехе в обнаружении первичного очага — небную тонзилэктомию со стороны наиболее массивного метастатического поражения. Роль тонзилэктомий в обнаружении первичного очага особенно значительна у ВПЧ-положительных пациентов (59% тонзилэктомий при ВПЧ-положительных метастазах заканчиваются верификацией первичного очага) [10]. В целом значение трансоральной хирургии в обнаружении первичного очага крайне высоко. В крупном мета-анализе Al-Lami с соавт. [11] частота выявления первичного очага с применением методов трансоральной хирургии (язычная и небная тонзилэктомия, трансоральная роботизированная хирургия, трансоральная лазерная микрохирургия, транс-

оральная эндоскопическая электрокоагуляция) составила 82% у ВПЧ-положительных больных и 12% у ВПЧ-негативных.

В качестве первого этапа лечения метастазов плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО в условиях отсутствия отдаленного метастазирования и небольшого объема поражения шеи ASCO и ESMO [6,7] рекомендуют либо хирургическое лечение в объеме лимфодиссекции с последующей адъювантной лучевой терапией (ЛТ) (при подтвержденном множественном поражении лимфатических узлов) или химиолучевой терапией (ХЛТ, при выявленном экстракапсулярном распространении (ЭКР), либо ЛТ в монорежиме с облучением или уровней пораженных лимфатических узлов, ипсилатерального ложа миндалины, ипсилатеральной стороны мягкого неба и слизистой всего основания языка (в случае статуса N1-N2b), или уровней пораженных лимфатических узлов и всей слизистой ротоглотки билатерально (в случае статуса N2c). При двустороннем массивном метастатическом поражении или в случае ЭКР рекомендуется проведение ХЛТ (облучение уровней пораженных лимфатических узлов билатерально, суспициозных регионов слизистой глотки билатерально на фоне химиотерапии цисплатином при отсутствии противопоказаний).

При проведении адъювантной ЛТ или ХЛТ рекомендуемая суммарная очаговая доза (СОД) составляет 60 Гр на уровне резецированных метастатических лимфатических узлов (60–66 Гр при ЭКР) и 50 Гр на электроактивные уровни. При проведении ЛТ или ХЛТ в самостоятельном варианте рекомендуемая СОД составляет 70 Гр на ложе резецированных метастатических лимфатических узлов, 50 Гр на слизистую глотки высокого риска наличия первичного очага и 40–50 Гр на электроактивные уровни. При обоснованном подозрении на первичный очаг в носоглотке (при отрицательном ВПЧ, но положительном ВЭБ) ЛТ может проводиться на всю слизистую носоглотки, II–V уровни лимфатических узлов и ретрофарингеальные лимфатические узлы билатерально. При множественном одностороннем поражении (даже без ЭКР) облучение рекомендовано проводить билатерально. При солитарном одностороннем поражении без ЭКР и без подозрения на поражение носоглотки возможно рассмотреть только ипсилатеральную ЛТ. При статусе N3 и/или двустороннем поражении и/или выявленном ЭКР ЛТ проводится билатерально.

Несмотря на весьма категоричные рекомендации ASCO, отношение к этапной диагностике, СОД и объемам облучения у данной категории больных остается предметом непрекращающейся десятилетиями дискуссии. Насколько травматична и избыточна этапная тонзилэктомия в качестве априорного диагностического метода, насколько достаточен или избыточен объем облучения при том или ином статусе N, насколько туморцидна СОД в 50 Гр на зоны слизистых оболочек так называемого высокого риска, где находится сомнительная граница ипсилатеральной стороны слизистых оболочек глотки, насколько все эти факторы значимы в достижении приемлемых показателей ОВ и ВБП — вот лишь некоторые вопросы, убедительных ответов на которые нет. Примечательно, что 25% экс-

пертов, опрошенных после выхода рекомендаций ASCO, отнеслись к ним негативно [6]. В условиях непреодолимого дефицита рандомизированных проспективных исследований подход к диагностике и лечению пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО остается достаточно условным (почти 85% рекомендаций ASCO для данной категории больных имеют среднее качество доказательств).

Целью представленного исследования является оценка результатов, достигнутых с применением различных подходов к лечению пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО. Соответственно, основная цель фокусируется на влиянии характеристик лечения на онкологический исход, продемонстрированный двухлетней ОВ и двухлетней выживаемостью без прогрессирования (ВБП). Вторичные цели включали, среди прочего, оценку влияния N-статуса, ЭКР, курения и СОД от ЛТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включено 26 пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО, которым проведено комбинированное лечение, включающее ЛТ, на базе ГБУЗ ВО «Областной клинический онкологический диспансер» г. Владимира в 2015–2021 гг. Критериями включения в исследование являлись: гистологически и/или иммуногистохимически подтвержденная принадлежность метастазов в лимфатических узлах шеи к плоскоклеточному раку, отсутствие отдаленных метастатических очагов, функциональный статус 0–2 по шкале ECOG, наличие в плане лечения ЛТ, отсутствие манифестации первичного очага во время лечения, проведенный на догоспитальном этапе мультидисциплинарный онкологический консилиум. Пациенты с гистологическим типом метастатической опухоли, отличным от плоскоклеточного рака, и пациенты с обнаруженным и верифицированным в ходе обследования первичным очагом исключены из исследования. Диагноз метастазов плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО поставлен всем пациентам на основании цитологического, гистологического и/или иммуногистохимического исследования материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии, трепан-биопсии или удалении суспициозного лимфатического узла. Для поиска первичного очага и исключения отдаленного метастазирования применялись панэндоскопия с биопсией всех суспициозных участков слизистой, КТ органов шеи и грудной клетки с внутривенным контрастированием, УЗИ или КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Рутинного применения диагностической тонзилэктомии со стороны максимального объема поражения не было. ПЭТ-диагностика была использована лишь у семерых пациентов. Исследование ВПЧ-статуса выполнено шестью больным, ВЭБ-статуса — четверым. Неоперабельным пациентам проводилась самостоятель-

ная ЛТ или последовательная ХЛТ (3 курса полихимиотерапии (ПХТ) с последующей ЛТ до СОД = 60–70 Гр) или одновременная ХЛТ до СОД = 60–70 Гр. Операбельным пациентам проводилась неoadъювантная ЛТ в СОД = 40 Гр с последующей лимфодиссекцией или лимфодиссекция с последующей адъювантной ЛТ или ХЛТ (последовательной или одновременной). Химиотерапевтический компонент одновременной ХЛТ включал в себя препараты платины: цисплатин 100 мг/м² внутривенно один раз в 21 день или карбоплатин AUC2,0 внутривенно 1 раз в семь дней.

Конечные точки и методики оценки

Конечные точки исследования: двухлетняя ОВ и двухлетняя ВБП. Формулирования статистической гипотезы не проводилось. Оценка ОВ и ВБП выполнена методом Каплана–Мейера. Для анализа влияния клинических факторов на ОВ и ВБП использована модель пропорциональных рисков Кокса. Статистическая обработка результатов выполнена в программах EasyMedStat (версия 3.21.5) и GraphPad Prism 9.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 61,6 лет (ст. откл. 12,6 лет). Подавляющее количество больных — мужчины (80,8%) с высоким индексом курения (более 10 пачка/лет). У 38,4% пациентов при ретроспективном анализе выявлен N3b-статус (в соответствии с классификацией UICC TNM 8). Низкая дифференцировка метастатической опухоли отмечена в 65,4% случаев. Подробная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Характеристика лечения

ЛТ в самостоятельном варианте получил только один пациент. Еще один больной пролечен методом одновременной ХЛТ (оХЛТ) без лимфодиссекции (ЛД). Последовательная самостоятельная ХЛТ (пХЛТ — 3 курса ПХТ с последующей ЛТ) выполнена троим пациентам (11,5%). Еще троим проведена ЛД с последующей адъювантной ЛТ (ЛД + ЛТ). Двое больных (7,7%) получили ЛД с последующей пХЛТ (ЛД + пХЛТ). Неoadъювантная ЛТ в СОД = 40 Гр с последующей ЛД (неоДЛТ + ЛД) выполнена девяти больным (34,6%). При этом у четверых пациентов при патоморфологическом исследовании после ЛД выявлен лечебный патоморфоз IV степени. ЛД с последующей оХЛТ проведена в семи случаях (27%). В 50% случаев СОД от ЛТ превысила 60 Гр, в 50% — составила менее 60 Гр. У 54% пациентов в объем облучения были включены только ipsilaterальные шейные лимфатические узлы; 46% больных получили ЛТ на слизистую глотки и лимфатические узлы

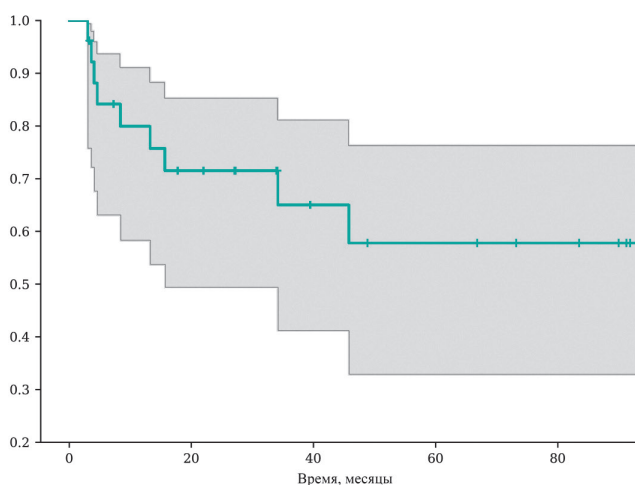
Таблица 1. Характеристика пациентов**Table 1. Patients' characteristics**

Критерий	Все пациенты (n = 26)
Пол (n, %)	
Мужчины	21/26 (80,8%)
Женщины	5/26 (19,2%)
Возраст средний \pm ст. откл. (мин-макс)	61,6 \pm 12,659 (37–85)
Состояние по ECOG (n, %)	
ECOG 0–1	23/26 (88%)
ECOG 2	3/26 (12%)
N-статус (n, %)	
N1	2/26 (7,7%)
N2a	4/26 (15,4%)
N2b	4/26 (15,4%)
N2c	2/26 (7,7%)
N3a	4/26 (15,4%)
N3b	10/26 (38,4%)
Индекс курения (n, %)	
Некурящие или < 10 пачка/лет	9/26 (35%)
> 10 пачка/лет	17/26 (65%)
Дифференцировка метастатической опухоли (n, %)	
G1–G2	4/26 (15,4%)
G3–G4	17/26 (65,4%)
Неизвестна	5/26 (19,2%)

шеи билатерально. Подробнее характеристика методов лечения представлена в таблице 2.

Онкологические результаты

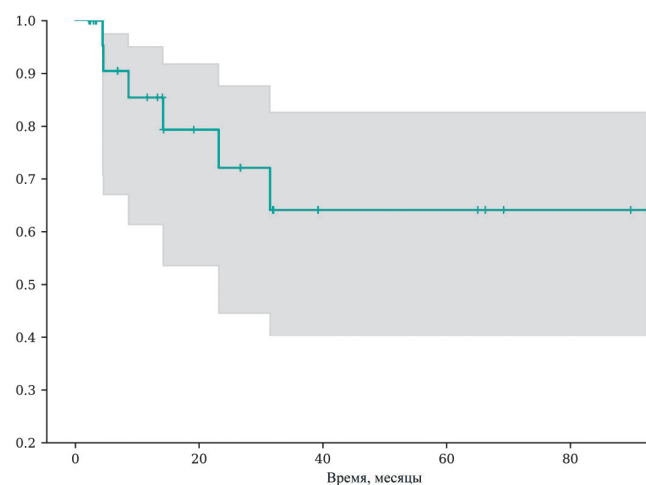
Медиана наблюдения составила 17 месяцев. Двухлетняя ОБ составила 71,5% (95%ДИ = 49,3–85,3%) (рис. 1).

**Рисунок 1. Кривая Каплана–Мейера для двухлетней общей выживаемости****Figure 1. Kaplan – Meier curve for 2-year overall survival****Таблица 2. Характеристика лечения****Table 2. Treatment characteristics**

Метод	Все пациенты (n = 26)
Самостоятельная ЛТ (n, %)	1/26 (3,85%)
Последовательная ХЛТ (n, %)	3/26 (11,5%)
Самостоятельная оХЛТ (n, %)	1/26 (3,85%)
Неоадъювантная ЛТ с последующей ЛД (n, %)	9/26 (34,6%)
ЛД с последующей ЛТ (n, %)	3/26 (11,5%)
ЛД с последующей пХЛТ (n, %)	2/26 (7,7%)
ЛД с последующей оХЛТ (n, %)	7/26 (27%)
Средняя СОД \pm ст. откл. (Гр)	51 \pm 13,6128
СОД < 60 Гр (n, %)	13/26 (50%)
СОД \geq 60 Гр (n, %)	13/26 (50%)
Объем облучения (n, %)	
Ипсилатеральные лимфоузлы шеи	14/26 (54%)
Тотально (вся слизистая глотки + лимфоузлы шеи билатерально)	12/26 (46%)

Двухлетняя ВБП составила 72,1% (95%ДИ = 44,5–87,6%) (рис. 2).

Манифестация первичного очага была выявлена в ходе наблюдения лишь у троих пациентов (11,5%): плоскоклеточный рак легкого у двоих больных и рак ротоглотки у одного пациента. Статистически значимой разницы в двухлетней ОБ и ВБП между группами ипсилатеральной и тотальной ЛТ не получено ($p = 0,9$ и $0,184$ соответственно). Однофакторный регрессионный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса продемонстрировал статистически значимое влияние на ОБ только такого клинического параметра, как ЭКР метастатической опухоли ($p = 0,00562$). Тот же параметр оказался статистически значимым для ОБ и при многофакторном анализе: риск смерти пациентов с ЭКР оказался в 6,05 раз выше, чем у больных без роста опухоли

**Рисунок 2. Кривая Каплана–Мейера для двухлетней выживаемости без прогрессирования****Figure 2. Kaplan – Meier curve for 2-year progression-free survival**

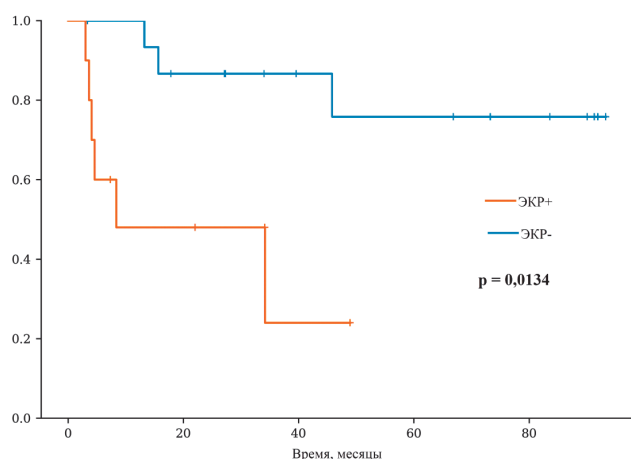


Рисунок 3. Зависимость общей выживаемости от ЭКР-статуса

Figure 3. Overall survival according to extracapsular extension status

за капсулу лимфатического узла (HR = 6,05 [1,45–25,19], $p = 0,0134$). На рисунке 3 представлены кривые Каплана–Мейера для ОВ в зависимости от наличия ЭКР.

Индекс курения, подходы к комбинации лечебных опций, СОД от ЛТ также не оказались статистически значимыми предикторами ОВ и ВБП. Однако тенденция к увеличению ОВ и ВБП отчетливо прослеживается у некурящих

пациентов или с индексом курения менее 10 лет, а также у больных, получивших после ЛД оХЛТ с СОД не менее 60 Гр. Подробные результаты оценки выживаемости методом Каплана–Мейера и влияния клинических факторов на ОВ и ВБП с использованием модели пропорциональных рисков Кокса представлены в таблице 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вопросы деэскалации или, наоборот, эскалации объема и интенсивности лечения пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО остаются нерешенными ввиду отсутствия крупных проспективных рандомизированных исследований. В ретроспективных исследованиях Strojan et al. (2016) и Berzenji et al. (2021), статистически достоверной разницы в ОВ между группами пациентов, получивших ипсилатеральную ЛТ после ЛД, и получивших тотальную ЛТ (билатеральную шейную ЛТ с захватом всей слизистой носо- и ротоглотки) после ЛД, не выявлено ($p > 0,05$). При этом в группах тотальной ЛТ в обоих исследованиях статистически значим оказался рост ранних и поздних лучевых повреждений ($p < 0,05$) [12,13]. В исследовании Platek et al. (2020) выполнение билатеральной ЛТ на основе ПЭТ-данных также не привело к статистически значимому преимуществу в ОВ и ВБП ($p = 0,5025$ и $0,6259$ соот-

Таблица 3. Результаты оценки выживаемости методом Каплана–Мейера и влияния клинических факторов на ОВ и ВБП с использованием модели пропорциональных рисков Кокса

Table 3. Kaplan – Meier survival estimates and the influence of clinical factors on overall survival and progression-free survival using the Cox proportional hazards model

	Метод Каплана–Мейера					Многофакторный регрессионный анализ Кокса для ОВ	
	п	2-летняя ОВ (%)	р	2-летняя ВБП (%)	р	HR [95%ДИ]	р
Объем облучения			0,9		0,184	1,08 [0,29–4,06]	0,904
Ипсилатерально	14	64,3		81,5			
Тотально/билатерально	12	80,8		61			
ЭКР			0,00562		0,145	6,05 [1,45–25,19]	0,0134
Да	10	48,0		71,4			
Нет	16	86,7		75,0			
Курение			0,0922		0,206	–	–
Некурящие или < 10 п/л	9	100,0		100,0			
> 10 п/л	17	57,4		56,8			
ЛД + оХЛТ			0,504		0,562	–	–
Да	9	88,9		85,7			
Нет	17	62,7		59,2			
СОД ≥ 60 Гр			0,434		0,746	0,574 [0,141–2,35]	0,44
Да	13	91,7		77,1			
Нет	13	53,8		66,7			
Подход к лечению			0,334		0,74	–	–
НеолТ 40–42 Гр + ЛД	9	55,6		68,6			
ЛД + ХЛТ 60–70 Гр	11	90,9		88,9			

ветственно) по сравнению с группой ипсилатерального объема облучения [14]. Полученные нами результаты также не продемонстрировали существенного положительного вклада в двухлетние ОВ и ВБП эскалации объема облучения ($p = 0,9$ и $0,184$ соответственно). Более того, по результатам исследования Kim et al. (2020) манифестация первичных очагов в ходе посттерапевтического наблюдения оказалась непредсказуемой (в т. ч. в «in-field» зонах облученной ранее слизистой глотки в группе тотального облучения) [15].

Совсем иные результаты были продемонстрированы в ретроспективном исследовании Li et al. (2022), в котором в ходе наблюдения был достигнут статистически значимый выигрыш в пятилетних ОВ и ВБП в группе пациентов тотальной ЛТ после ЛД по сравнению с группой селективной ЛТ (шея с пораженной стороны): 59% против 34% соответственно для ОВ и 45% против 22% соответственно для ВБП ($p < 0,01$) [16]. Попытка селективного подхода с деэскалацией объемов облучения была предпринята в канадском исследовании Ghatasheh et al. (2022): у 203 набранных пациентов применялась ЛТ только на вовлеченные пораженные и суспициозные стороны с исключением из облучения контралатеральных сторон шеи, миндалин, половины носоглотки, гортаноглотки и гортани. Пятилетняя ОВ при этом составила 79% с частотой поздней токсичности выше третьей степени всего 7% [17]. Иные результаты в отношении поздней токсичности опубликовали чешские авторы Pala et al. (2022), применявшие агрессивный подход в виде тотальной ЛТ на лимфатические узлы шеи билатерально и всю слизистую глотки: поздняя токсичность лечения составила 33% при достигнутой пятилетней ОВ в 55% [18]. Попытка деэскалации объемов облучения представляется наиболее успешной у ВПЧ-положительных пациентов в небольшом (набран всего 21 пациент) австралийском исследовании Tiong et al. (2018), в котором в 100% случаев была проведена унилатеральная ЛТ шеи без вовлечения в объем облучения слизистой глотки (при этом у 19% больных — даже без предшествующей ЛД). В данной группе ВПЧ-положительных пациентов пятилетняя ОВ достигла 90% [19].

Попытки оценить факторы прогноза среди пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО также предприняты в ряде исследований. Предикторами лучшего прогноза относительно пятилетних ОВ и ВБП оказались отсутствие ЭКР, наличие химиотерапевтического компонента в программе комбинированного лечения, индекс курения менее 10 пачка/лет, ВПЧ-положительный статус, возраст менее 60 лет, а также индекс лимфатического метастазирования (отношение количества метастатических лимфатических узлов к общему количеству удаленных в ходе лимфодиссекции лимфатических узлов) менее 0,1 [2, 20–22]. Результаты представленного нами исследования также продемонстрировали существенный положительный вклад в ОВ такого фактора, как отсутствие ЭКР. Двухлетняя ОВ в группе пациентов без ЭКР составила 86,7% против всего 48% в группе N3b-статуса ($HR = 6,05$ [1,45–25,19], $p = 0,0134$). Статистически

достоверной разницы в двухлетней ВБП между группами получено не было ($p = 0,145$). Тенденция к существенному увеличению ОВ также отчетливо прослеживается в нашем исследовании в группах некурящих пациентов или с индексом курения менее 10 пачка/лет, получивших адъювантную ХЛТ с СОД от ЛТ не менее 60 Гр.

До сих пор не существует единого мнения о подходах к объемам облучения пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО. Упомянутые ранее исследования носят ретроспективный характер, отличаются гетерогенностью исследуемых групп (например, в исследовании Kim et al. [15] только у 18% больных выявлено ЭКР, 18% — ВПЧ-положительные, 3% — ВЭБ-положительные, только в 68% случаев выполнена ЛД, 37% больных получили ЛТ на всю слизистую глотки, 50% — ХЛТ, 30% — индукционную ХТ перед ЛТ и т. д.) и небольшим количеством набранных пациентов (126 больных за 15 лет в исследовании Strojjan et al. [12], 62 пациента за 15 лет в исследовании Platek et al. [14] и т. д.). Крупных проспективных рандомизированных исследований пока не опубликовано. Разнородность и полярность результатов ретроспективных исследований может служить основанием полагать, что метастазы плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО — достаточно гетерогенная группа заболеваний, внутри которой имеют место случаи с полностью независимым от первичного очага агрессивным фенотипом с непредсказуемым характером метастазирования и, как следствие, неудовлетворительными ответами на лечение. Как продемонстрировало наше исследование, наиболее тяжелая в прогностическом плане группа пациентов — с наличием ЭКР метастатических лимфатических узлов.

Несмотря на достижения в понимании биологии плоскоклеточного рака без ВПО, достижения диагностики, лучевой и лекарственной терапии, общая выживаемость пациентов так и не улучшилась с начала 1980-х годов [23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По-прежнему существует непреодолимый дефицит рандомизированных проспективных исследований, посвященных метастазам плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО. Объем ЛТ и отношение к тотальному облучению глотки остается предметом дискуссии, опирающейся на разнородные ретроспективные исследования с неоднозначными результатами. Некурящие ВПЧ-положительные пациенты в возрасте до 60 лет с малым объемом метастатического поражения — наиболее прогностически благоприятная группа больных, у которой деэскалация объемов ЛТ выглядит наиболее обоснованной. В любом случае, наилучшие онкологические результаты продемонстрировал комбинированный подход, включающий ЛД с последующей адъювантной ХЛТ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. von der Grün J.M., Tahtali A., Ghanaati S., et al. Diagnostic and treatment modalities for patients with cervical lymph node metastases of unknown primary site - current status and challenges. *Radiat Oncol* 2017;12(1):82 <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0817-9>
2. Balk M., Rupp R., Mantopoulos K., et al. Factors Influencing the Outcome of Head and Neck Cancer of Unknown Primary (HNCUP). *J Clin Med* 2022;11(10):2689 <https://doi.org/10.3390/jcm11102689>
3. Olivier T., Fernandez E., Labidi-Galy I., et al. Redefining cancer of unknown primary: Is precision medicine really shifting the paradigm? *Cancer Treat Rev* 2021;97:102204. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102204>
4. Losa F., Fernández I., Etzaniz O., et al. SEOM-GECCOD clinical guideline for unknown primary cancer (2021). *Clin Transl Oncol* 2022;24(4):681–692. <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02806-x>
5. Zarkavelis G., Mauri D., Pentheroudakis G. How I treat cancers of unknown primary. *ESMO Open* 2019;4(Suppl 2):e000502. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000502>
6. Maghami E., Ismaila N., Alvarez A., et al. Diagnosis and Management of Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary in the Head and Neck: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(22):2570–2596. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00275>
7. Krämer A., Bochtler T., Pauli C., et al. Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(3):228–246. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>
8. Nissan E., Amit U., Baron L., et al. The usefulness of [18F]FDG-PET/CT in detecting and managing cancers with unknown primary site depends on histological subtype. *Sci Rep* 2021;11(1):17732 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96451-z>
9. Ye W., Arnaud E.H., Langerman A., et al. Diagnostic approaches to carcinoma of unknown primary of the head and neck. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2021;30(6):e13459. <https://doi.org/10.1111/ecc.13459>
10. Podeur P., Mancini J., Delgrande J., et al. Role of Tonsillectomy in the Management of Carcinomas of Unknown Primary of the Head and Neck: A Retrospective Study Based on p16 Analysis. *Front Oncol* 2020;10:594168. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.594168>
11. Al-Lami A., Gao C., Saddiq M., et al. Reducing the unknowns: A systematic review & meta-analysis of the effectiveness of trans-oral surgical techniques in identifying head and neck primary cancer in carcinoma unknown primary. *Oral Oncol* 2022;126:105748. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.105748>
12. Strojan P., Kokalj M., Zadnik V., et al. Squamous cell carcinoma of unknown primary tumor metastatic to neck nodes: role of elective irradiation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(12):4561–4569. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4172-5>
13. Berzenji D., Monserez D.A., Verduijn G.M., et al. Treatment of head and neck carcinoma of unknown primary: Cracking a nut with a sledgehammer? *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2021;6(2):211–218. <https://doi.org/10.1002/lio2.539>
14. Platek A., Mix M., Chowdhry V., et al. Evaluation of radiation treatment volumes for unknown primaries of the head and neck in the era of FDG PET. *PLoS One* 2020;15(4):e0231042. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231042>
15. Kim D.Y., Heo D.S., Keam B., et al. Failure patterns of cervical lymph nodes in metastases of unknown origin according to target volume. *Radiat Oncol J* 2020;38(1):18–25. <https://doi.org/10.3857/roj.2020.00108>
16. Li R., Liao K., Wei Z., et al. The prognostic role of radiotherapy and radiotherapy target in cervical lymph node metastatic squamous cell carcinoma with unknown primary: a retrospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022;148(6):1437–1445. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03724-1>
17. Ghatasheh H., Huang S.H., Su J., et al. Evaluation of risk-tailored individualized selection of radiation therapy target volume for head and neck carcinoma of unknown primary. *Radiother Oncol* 2022;175:56–64. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.07.016>
18. Pala M., Novakova P., Pechacova Z., et al. Long-term results of radio(chemo)therapy in metastatic carcinoma to cervical lymph nodes from an unknown primary. Adult Comorbidity Evaluation 27 score as a predictor of survival. *Strahlenther Onkol* 2023;199(2):149–159. <https://doi.org/10.1007/s00066-022-01983-6>
19. Tiong A., Rischin D., Young R.J., et al. Unilateral radiotherapy treatment for p16/human papillomavirus-positive squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck. *Laryngoscope* 2018;128(9):2076–2083. <https://doi.org/10.1002/lary.27131>
20. Zhou M.J., van Zante A., Lazar A.A., et al. Squamous cell carcinoma of unknown primary of the head and neck: Favorable prognostic factors comparable to those in oropharyngeal cancer. *Head Neck* 2018;40(5):904–916. <https://doi.org/10.1002/hed.25028>
21. Hung Y.H., Liu S.A., Wang C.C., et al. Treatment outcomes of unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck. *PLoS One* 2018;13(10):e0205365. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205365>
22. Cho W.K., Roh J.L., Cho K. J., et al. Predictors of survival and recurrence after primary surgery for cervical metastasis of unknown primary. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020;146(4):925–933. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-03111-x>

23. Binder C., Matthes K.L., Korol D., et al. Cancer of unknown primary-Epidemiological trends and relevance of comprehensive genomic profiling. *Cancer Med* 2018;7(9):4814–4824. <https://doi.org/10.1002/cam4.1689>
24. Pinkiewicz M., Dorobisz K., Zatoński T. A Systematic Review of Cancer of Unknown Primary in the Head and Neck Region. *Cancer Manag Res* 2021;13:7235-7241. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S319179>.

ORCID автора

Андрей Владимирович Шейко
0000-0002-9914-8990

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 15.07.2023,
прошла рецензирование 02.11.2023,
принята в печать 07.12.2023

ORCID of an author

Andrei Vladimirovich Sheiko
0000-0002-9914-8990

Conflict of interest. The author declares that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.