

Метастазы плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага

И.Г. Комаров, Д.А. Карселадзе, А.И. Сендерович, А.И. Карселадзе, К.В. Смирнова, М.А. Крыловецкая

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Дмитрий Аполлонович Карселадзе dima_karseladze@mail.ru

Цель исследования — выявить закономерности протекания метастазов плоскоклеточного рака (ПКР) в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага, а также оценить эффективность различных методов лечения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных о 45 больных с метастазами ПКР в шейных лимфатических узлах без выявленного первичного очага, лечившихся в разных отделениях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2005 по 2012 г. Источником сведений стали амбулаторные карты и истории болезней, гистологические препараты и парафиновые блоки.

Результаты. Метастазы ПКР без выявленного первичного очага наиболее характерны для узлов шеи и верхней части туловища, среди пациентов преобладают мужчины 50–59 лет. Для установления локализации первичного очага традиционные диагностические процедуры не всегда эффективны: при морфологическом исследовании первичный очаг может скрываться за воспалительными изменениями, кроме того, само опухолевое поражение может быть первичным очагом. Опухоли, схожие с лимфоэпителиомоподобным раком, также могли имитировать метастаз в лимфатическом узле. Рак миндалин очень часто даже при повторных биопсиях не обнаруживается, поэтому вполне оправданна диагностическая тонзиллэктомия. Выживаемость мало зависит от идентификации источника метастазирования. Круг методов лечения при ПКР ограничен, большую эффективность демонстрируют комбинированные и комплексные методы, химиотерапия менее целесообразна. Ведущим прогностическим фактором является степень распространенности метастатического поражения. Вирусологическое исследование позволяет лишь предположить локализацию опухолевого процесса в носоглотке у больных с экспрессией вируса папилломы человека и прогнозировать у них большую выживаемость, а число пациентов с экспрессией вируса Эпштейна–Барр слишком незначительно для обоснованных предположений.

Выводы. При метастазах ПКР в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага скрыто протекающая опухоль чаще всего обнаруживается в глоточных миндалинах и в области корня языка. В отдельных случаях метастатический узел сам может быть первичным очагом. Наиболее эффективна комплексная терапия — хирургическое вмешательство с последующей лучевой терапией в сочетании с химиотерапией. Спектр диагностических процедур может включать двустороннюю тонзиллэктомию и мукозэктомию области корня языка.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, метастазы без выявленного первичного очага, лимфатические узлы шеи

Для цитирования: Комаров И.Г., Карселадзе Д.А., Сендерович А.И. и др. Метастазы плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага. Опухоли головы и шеи 2018;8(1):38–47.

DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-1-38-47

Metastases of squamous cell carcinoma in the lymph nodes of the neck without the revealed primary focus

I.G. Komarov, D.A. Karseladze, A.I. Senderovich, A.I. Karseladze, K.V. Smirnova, M.A. Krylovetskaya

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective is to identify regularity of metastases distribution of the squamous cell carcinoma (SCC) in the lymph nodes of the neck without revealed primary focus, as well as to evaluate the effectiveness of various methods of treatment.

Materials and methods. Performed the retrospective 45 patients data analysis with metastases of SCC in cervical lymph nodes without the revealed primary focus treated in different departments of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology from 2005 to 2012. The source of information were outpatient studies and medical histories, histological preparations and paraffin blocks.

Results. Metastases of SCC without revealed primary focus are most typical for nodes of a neck and upper part of the body, there are among the patients mostly males aged 50–59 years. To establish the localization of the primary focus, traditional diagnostic procedures are not always effective: in morphological analysis, the primary focus can be hidden behind inflammatory changes, in addition, the tumor lesion can be of a primary focus. Tumors, similar to lymphoepithelioma-like carcinoma, could also simulate metastasis in the lymph node. Tonsil can-

cer is very often not detected even with repeated biopsies, therefore diagnostic tonsillectomy is justified. Survival depends slightly on the identification of the source of metastasis. The range of treatment methods for SCC is limited, combined and complex methods demonstrate greater efficiency, chemotherapy is less reasonable. The leading prognostic factor is the degree of distribution of metastatic lesion. Virologic analysis allows only to assume localization of the tumor process in the nasopharynx in patients with human papillomavirus and predict their greater survival, and the number of patients with Epstein–Barr virus is too small for reasonable hypotheses.

Conclusion. With metastases of SCC in the lymph nodes of the neck without the revealed primary focus, the hidden distributing tumor is most often appears in the pharyngeal tonsils and in the root region of the tongue. In some cases, the metastatic node can be the primary focus. The most effective complex therapy is surgical intervention with followed radiation therapy in combination with chemotherapy. The spectrum (range) of diagnostic procedures can include bilateral tonsillectomy and mucosectomy of the root region of the tongue.

Key words: squamous cell carcinoma, metastases without identified primary focus, lymph nodes of the neck

For citation: Komarov I.G., Karseladze D.A., Senderovich A.I. et al. Metastases of squamous cell carcinoma in the lymph nodes of the neck without the revealed primary focus. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2018;8(1):38–47.

Введение

Термином «метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага» обозначают онкологическое заболевание, которое проявляется метастатическими опухолями и при котором первичный очаг невозможно установить ни на основании анамнеза, ни при обследовании. По данным различных авторов, этот диагноз получают 3–5 % онкологических больных, обратившихся за медицинской помощью. Опухоли без выявленного первичного очага занимают 7-е место по частоте и 4-е место по уровню смертности среди всех злокачественных новообразований. У мужчин опухоли без выявленного первичного очага встречаются несколько чаще, особенно при изолированном поражении шейных лимфатических узлов, костей и средостения. С увеличением возраста кривая заболеваемости резко идет вверх, достигая пика к 65 годам [1–4].

Первичный источник идентифицируется при жизни только у 25 % больных. В 15–20 % случаев первичный очаг не находят даже на аутопсии [3, 4]. Хотя метастазы без выявленного первичного очага отличаются своим происхождением, биологическое поведение их приблизительно одинаково. Они характеризуются случайной, нетипичной локализацией (т. е. поражением нерегионарных лимфатических узлов), быстрым прогрессированием процесса на самых ранних этапах развития, а также необычной комбинацией иммуногистохимических (ИГХ) маркеров. В связи с большой гетерогенностью опухоли обычно не удается выяснить, какой клон клеток стал источником метастазов, так как теряется набор морфологических признаков, позволяющих различить клетки по принадлежности к тому или иному органу [5]. На практике метастазы без выявленного первичного очага требуют проведения разнообразных диагностических процедур, порой не приносящих положительного результата.

Цель исследования — выявить закономерности протекания метастазов плоскоклеточного рака (ПКР) в лимфатических узлах шеи без выявленного пер-

вичного очага, а также оценить эффективность различных методов лечения.

Материалы и методы

Учитывая нерешенность целого ряда вопросов клинического и клинико-морфологического плана, мы провели ретроспективный анализ данных о 45 больных с метастазами ПКР в шейных лимфатических узлах без выявленного первичного очага, прошедших лечение в разных отделениях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) с 2005 по 2012 г. Источником сведений стали амбулаторные карты и истории болезней, а также изучены гистологические препараты и парафиновые блоки. Наряду с традиционными морфологическими методами применяли ИГХ и в отдельных наблюдениях молекулярно-генетические (флуоресцентная гибридизация *in situ*).

Для выявления влияния вирусов папилломы человека (ВПЧ) и Эпштейна–Барр (ВЭБ) на течение и прогноз заболевания, а также для изучения возможной диагностической ценности определения суррогатного маркера p16 в опухолевых клетках исследовали ДНК, выделенную из парафиновых срезов 34 больных с последующей постановкой полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для детекции ВПЧ использовали коммерческий набор «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Результаты оценивали с помощью прибора Rotor-Gene 6000 (Qiagen, Германия). Для диагностики ВЭБ применяли специфические праймеры по описанной ранее методике [6]. В 20 случаях проводили ИГХ исследование суррогатного маркера p16 (DB Biotech, клон R19-D, в разведении 1:100). Реакция считалась положительной, если ее продукт темно-коричневого цвета откладывался в ядре или в ядре и цитоплазме, а число окрашенных клеток превышало 5 %. Изолированная цитоплазматическая окраска расценивалась как отрицательная реакция.

Распределение больных с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи по полу и возрасту
Distribution of patients with metastases of squamous cell carcinoma in the lymph nodes of the neck by gender and age

Пол Gender	Число больных, абс. Number of patients, abs.					
	в зависимости от возраста, лет depending on the age, years					Всего Total
	30–39,9	40–49,9	50–59,9	60–69,9	70–79,9	
Мужчины Male	2	5	19	8	2	36
Женщины Female	—	1	5	2	1	9

Оценка выживаемости проводилась с помощью анализа кривых методом Каплана–Майера.

Результаты

Среди пациентов с метастазами ПКР в лимфатических узлах шеи преобладали мужчины. В 26 случаях поражение было правосторонним, в 16 — левосторонним, в 3 — двусторонним. Наибольшее число пациентов было в возрасте 50–59 лет (см. таблицу).

При объективном обследовании констатировано наличие узла в разных отделах шеи: у 8 — в верхней трети, у 6 — в средней трети, у 4 — в нижней трети. В ряде случаев в медицинской документации фигурировал более общий термин «на шее». У 2 пациентов поражение шейных лимфатических узлов сочеталось с диссеминацией по другим группам периферических узлов и забрюшинным лимфатическим узлам. В 21 случае имелись указания на локализацию узлов в проекции слюнных желез.

При сравнении доступных пальпации лимфатических узлов установлено, что у 17 больных максимальный диаметр узла не превышал 4 см, у 11 — 6 см, у 7 — 10 см; у 10 пациентов контуры конгломератов были плохо очерченными. Почти у всех больных узлы имели плотную консистенцию (изредка — плотноэластическую), были неподвижными (в отдельных наблюдениях — плотно спаянными с окружающими структурами), безболезненными или с незначительной болезненностью при пальпации. Сильные боли, иррадиирующие в затылок, были только у 1 пациентки с расположением узлов в заушной области. В 5 наблюдениях кожа над опухолью была гиперемирована, в 1 — имела багрово-синюшный цвет.

У 32 пациентов от появления опухоли до обращения за медицинской помощью прошло от 1 до 6 мес, у 13 больных — больше 6 мес. Основным проявлением заболевания был опухолевый узел, который медленно увеличивался со временем. Одна пациентка страдала системной красной волчанкой, поэтому увеличение лимфатических узлов первоначально расценили

как проявление коллагеноза. В 1 случае диагноз метастазов без выявленного первичного очага был установлен без учета анамнеза: 5 лет назад больная прошла радикальное лечение по поводу рака носоглотки.

До поступления в клиники НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина 37 пациентов не получали никакого специального противоопухолевого лечения, 8 больных с предположительными диагнозами подверглись противоопухолевой терапии, из них 4 — только химиотерапии (от 2 до 6 курсов), остальные 4 — химиотерапии в сочетании с лучевой терапией (от 40 до 70 Гр). Эффект терапии или полностью отсутствовал, или был незначительным.

Применяли разные диагностические методы: ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, биопсию или радикальное хирургическое вмешательство.

С помощью ультразвукового исследования уточняли размеры и распространенность поражения, выявляли небольшие отсевы от основного узла, а также другие очаги поражения. При компьютерной томографии решали те же задачи, а также уточняли локализацию пораженных узлов для последующего хирургического вмешательства (взаимоотношение опухоли с сосудами и окружающими органами).

В процессе обследования использовали эндоскопические методы. Гастроскопию провели у 7 больных, ларингоскопию — у 4 (у 1 — дважды).

У 2 пациентов удалены новообразования губы, которые расценены клинически как возможная первичная опухоль. Они оказались сосудистой мальформацией и пигментным невусом. У 3 больных исследовали частицы слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней челюсти и щеки. Рак выявлен в 1 из 4 биопсий глотки, безрезультатными были 5 биопсий гортани, причем у 1 больного дважды. Биопсию кожи выполняли 2 раза (у 1 больного диагностировали первичный рак), биопсию языка — 5 раз, у 1 пациента дважды и у 1 — четырежды (обнаружен рак корня языка). Наконец, 14 пациентов подверглись биопсии

глочной миндалины, причем 3 — дважды, а 1 — четырежды. В 1 случае при биопсии молочной железы выявлена первичная опухоль.

Хирургическое вмешательство различного объема было проведено у 31 больного: операция Крайля — у 14, в сочетании с паротидэктомией — у 2, фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи — у 12, удаление слюнной железы — у 1, удаление конгломерата узлов в средней и верхней трети шеи — у 1 (повторное вмешательство после нерадикальной операции, выполненной в другом учреждении), у 1 — тиреоидэктомия (гистологически — узловой зоб).

Полученный тканевый материал исследован микроскопически, в 1/3 случаев гистологическое исследование дополнялось ИГХ.

При микроскопическом исследовании структуры опухолевого поражения больных условно разделили на 2 группы. В 1-ю группу вошли пациенты с бесспорным ороговевающим ПКР, диагностика которого не потребовала никаких дополнительных методов. Во 2-ю группу включены больные, для верификации поражения у которых применяли ИГХ метод.

Среди метастазов ПКР без выявленного первичного очага были случаи высокодифференцированных новообразований, в том числе опухоли, представленные целиком эпидермоидными структурами (16 случаев).

В 9 случаях выявлен сравнительно слабо дифференцированный рак, лишь на ограниченных участках вызревающий в эпидермизированные структуры. В остальных случаях из-за терапевтического патоморфоза степень дифференцировки не определена. Почти в 1/2 случаев отмечались значительных размеров очаги некроза, кистозной дегенерации, миксоматоза и абсцедирования. В отдельных случаях, также без предшествующей терапии, наблюдались поля фиброза и ангиоматоза. Чрезвычайно характерная черта — гнездная диссеминация в клетчатке, реже наблюдалось прорастание в прилежащие к узлу поперечно-полосатые мышцы. В 6 наблюдениях лимфоидная ткань узлов была сильно редуцирована, а в отдельных случаях отсутствовала, что порой ставило патоморфолога перед диагностической дилеммой: считать изучаемый материал метастазом или первичным опухолевым поражением.

В послеоперационном материале по поводу поражения шейной области очень часто содержалась ткань слюнной железы. Обычно признаков прорастания в железу не наблюдалось, за исключением 7 случаев, когда степень распространения по слюнной железе была настолько значительной, что вставал вопрос о том, является ли опухоль первичным новообразованием слюнной железы (ПКР, исходящим из протоков) или метастазом с обширной инвазией структур, окружающих лимфатический узел. Кроме типичного эпидермоидного рака мы встретили несколько опухолей особой структуры, из которых отметим следующие случаи.

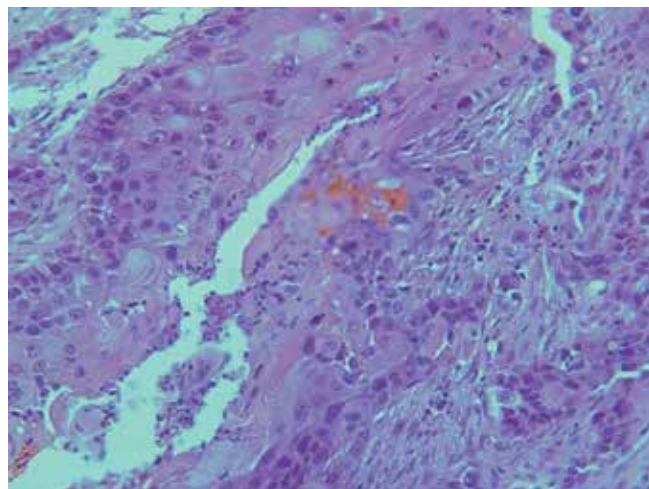


Рис. 1. Метастаз плоскоклеточного компонента метатипического варианта рака молочной железы у больной В. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 1. Metastasis of the squamous cell component of the metatypical variant of breast cancer in patient B. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

Больная В., 37 лет, при морфологическом исследовании шейного лимфатического узла верифицирован метастаз ПКР (рис. 1). При дообследовании было выявлено поражение шейных, аксиллярных, забрюшинных, паховых лимфатических узлов и узел в молочной железе с вовлечением кожи. При гистологическом исследовании биопсийного материала молочной железы диагностирован инфильтративный протоковый рак с распространенными процессами плоскоклеточной метаплазии (рис. 2). В метастатических очагах, по-видимому, преобладали структуры плоскоклеточ-

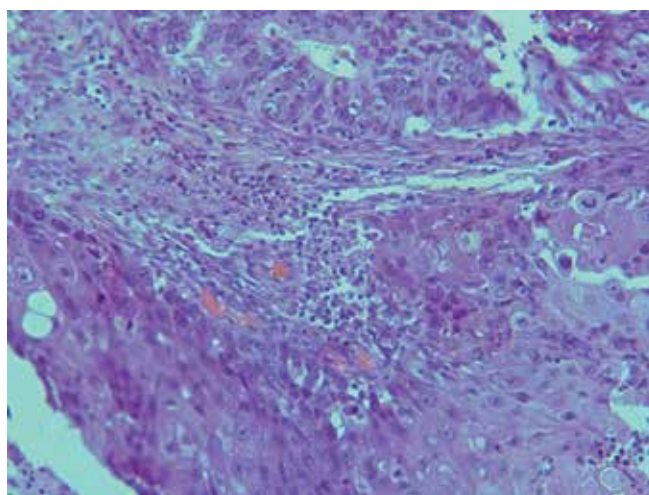


Рис. 2. Первичный рак в молочной железе больной В. с сочетанием плоскоклеточных структур (левая нижняя часть рисунка) и структур рака неспецифической морфологии (верхняя часть рисунка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 2. Primary cancer in the mammary gland of patient B. with a combination of squamous cell structures (the lower left part of the figure) and cancer structures of non-specific morphology (the upper part of the figure). Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

ного типа. Это клиническое наблюдение напоминает о наличии многокомпонентных новообразований, каждый компонент которых может давать самостоятельные метастазы.

У пациентки Т., 40 лет, в околоушном лимфатическом узле выявлен метастаз веретенноклеточной опухоли, иммуногистохимически соответствующей веретенноклеточному ПКР. Очаг в легком у этой больной при биопсии имел идентичную структуру, что позволило расценить картину как первичный рак легкого.

У 1 больного метастатический очаг в подчелюстной области имел строение базалоидного эпидермоидного рака, поражающего слюнную железу на значительной площади, и еще у 1 больного поражение лимфатического узла было зарегистрировано вблизи слюнной железы с плеоморфной аденомой. В слюнной железе, прилежащей к метастатическому узлу, обнаружена плеоморфная аденома с пролиферацией клеточных структур. Генез плоскоклеточного метастаза из слюнной железы был высоковероятным. В этих наблюдениях незначительные морфологические детали в опухолевой ткани помогли сузить нозологический спектр ПКР.

Терапевтический патоморфоз в тех случаях, когда хирургическому вмешательству предшествовали курсы химиотерапии и/или лучевой терапии, определен в 8 наблюдениях. У 5 больных был выраженный лечебный патоморфоз IV степени. С большим трудом после многократных дополнительных морфологических исследований материала были обнаружены единичные дистрофически измененные опухолевые клетки. В остальных 3 случаях проявления патоморфоза были незначительно выражены и заключались в формировании полостей распада кист и дистрофических изменениях опухолевых клеток.

Нехирургическое лечение заключалось в химиотерапии и лучевой терапии или в сочетании обоих методов. Изолированная лучевая терапия проводилась у 8 больных в суммарных дозах 40–70 Гр. Для химиотерапии применялось сочетание платиносодержащих препаратов с фторурацилом. Лечение назначалось как до, так и после операции. При этом течение болезни весьма отличалось в разных группах больных. Только химиотерапию получали 22 больных, из них 1 — с гипертермическим компонентом. Непосредственный эффект этого вида терапии оценить трудно, поскольку большая часть больных была недоступна для динамического контрольного обследования, однако зарегистрированы случаи полного терапевтического патоморфоза (3 пациента). В то же время у небольшого числа больных, наоборот, наблюдалось прогрессирование процесса. В целом создается впечатление, что непосредственные результаты гораздо лучше при сочетании химиотерапии с лучевой терапией (обычно от 40 до 60 Гр).

У 26 больных сведений об эффективности лечения к моменту окончания терапии в клиниках НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина не было. Два пациента отказались от химиотерапии, 4 больным не назначалась никакая терапия, осуществлялось только наблюдение. У 9 развился рецидив вскоре после окончания курса химиотерапии. У 5 наблюдалась частичная или полная микроскопическая регрессия. У 5 наступила ремиссия длительностью от 1 до 7 лет (2 больных), но у 1 больной из последней группы ремиссия сменилась быстрым прогрессированием с фатальным исходом.

Для пациентов, у которых метастазирование является единственным клиническим проявлением процесса, существенным является поиск первичного очага. Больные обследованы очень тщательно с использованием широкого арсенала диагностических процедур, за исключением тех из них, кто отказался от дальнейшего обследования из-за тяжести состояния, семейных обстоятельств и других причин.

В отдельных случаях первичный очаг выявлен в процессе постклинического наблюдения. Из 45 больных первичный очаг клинически был выявлен и гистологически подтвержден у 10 (22,22 %) пациентов, у 4 он был локализован в миндалинах, из них у 3 диагноз был установлен при первой же госпитализации, а у 4-го больного первичный очаг выявлен в процессе динамического наблюдения спустя 2 года. Все первичные опухоли были небольших размеров и верифицированы при биопсиях, чаще многократных.

У 1 больного установлен диагноз веретенноклеточного варианта ПКР легкого.

В 1 наблюдении, у больной 53 лет, метастатическое поражение шейных лимфатических узлов сопровождалось ростом опухоли в щитовидной железе и наличием опухолевых клеток в материале биопсии корня языка, в основном в просвете сосудов и кистозноподобных структурах. При этом при неоднократных биопсиях этой области сформированного пласта опухоли не обнаружено. Процесс был расценен как вариант рака корня языка.

У 1 больной метастаз ПКР оказался метастазом плоскоклеточного компонента метатипического рака молочной железы многокомпонентного строения.

В 1 случае была доказана тесная топографическая связь опухоли со слюнной железой, ее расценили как базалоидный плоскоклеточный рак слюнной железы протокового генеза.

У 1 больной из-за плохо собранного анамнеза не учли того факта, что она 5 лет назад лечилась по поводу рака носоглотки. Гистологически при пересмотре препаратов был установлен низкодифференцированный ПКР.

У 1 пациента 5 лет спустя после первичной госпитализации развилась клиническая картина дисфагии. При обследовании был выявлен ПКР пищевода.

У 35 больных источник метастазирования не был установлен в сроки, в течение которых больной контактировал с НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, и на основании документов, присланных с места проживания больных. Эти сроки варьировали от 1 до 7 лет, в 1 случае — до 14 лет.

Пять пациентов представляли собой своеобразную группу, у которой гистологически верифицировать процесс не удалось, но возникли те или иные предположения, которые целесообразно разобрать более детально.

У 2 больных при биопсии были заподозрены опухолевые клетки в миндалинах и слизистой оболочке корня языка. Отсутствие окончательной морфологической верификации диагноза было обусловлено деформированным видом небольшого количества опухолевых клеток. Повторную биопсию не проводили.

У 1 пациента по макроскопическому виду экзофитной опухоли в носоглотке можно было заподозрить рак, но от операции в объеме иссечения опухоли больной отказался.

Кроме упомянутого выше случая рака слюнной железы, у 2 больных ПКР либо имел некоторые черты лимфоэпителиомоподобного рака, либо был сопряжен с наличием в ткани рядом лежащей слюнной железы плеоморфной аденомы с фокусами анаплазии эпидермоидного компонента. К сожалению, тканевого материала в этих случаях было недостаточно для детализации микроскопической структуры процессов в слюнной железе.

Ретроспективно мы оценили значение коэкспрессии ВПЧ и ВЭБ в геноме опухолевых клеток. Основная цель заключалась в определении возможности использовать результаты вирусологических исследований в топографической диагностике и прогнозировании процесса. Вирусологическому исследованию подверглась ДНК, выделенная из парафиновых блоков 33 больных (29 мужчин, 4 женщины). Из них в 8 случаях возникли методические проблемы (небольшое количество ДНК, отсутствие внутреннего контроля, St = 35,16 или 35,21). У 11 из оставшихся 23 больных реакция была положительной, а у 12 — отрицательной. Во всех случаях речь шла о 16-м генотипе ВПЧ, хотя исследовались и остальные наиболее онкогенные генотипы (18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-й). Реакция на все последние была отрицательной. Предшествующая терапия значения не имела. Вирус обнаруживался как до, так и после лечения. Из 11 случаев метастазов в шейных лимфатических узлах в 3 был рак миндалин, в 1 — рак корня языка, а в остальных установить первичный очаг не представлялось возможным. Максимальный срок выживаемости составил 9–10 лет, минимальный — 5 лет. Один больной умер на 7-м году от сепсиса.

При отрицательной реакции на ВПЧ больные пережили 7-летний период (2 пациента), 6-летний (1 больной) и 5-летний (2 больных); 2 пациента умерли через 2 года, 2 — через 1 и 7 лет от неопухолевой патологии. Сведения о первичном очаге у 5 больных отсутствуют.

ИГХ исследование суррогатного маркера p16 было проведено в 19 случаях (в отличие от 23 случаев, исследованных с помощью ПЦР). Это количественное расхождение было обусловлено техническими причинами — отсутствием соответствующих блоков. Как уже было указано выше, за положительную реакцию принимали темно-коричневую ядерную или ядерно-цитоплазматическую окраску не менее чем в 5 % опухолевых клеток. Принципиально результаты применения обоих методов сопоставимы. Положительной была ИГХ реакция в 9 случаях — 47 % (против 48 % ПЦР), а отрицательной у 10 больных — 53 % (против 52 % ПЦР). В целом ИГХ метод позволяет более детально анализировать популяции опухолевых клеток, выявлять незначительное количество положительно реагирующих элементов, но при этом условия учета результатов реакции (не менее 5 % положительно реагирующих клеток) в определенной степени нивелируют эти преимущества.

В интактной опухолевой ткани четко прослеживалась зависимость степени экспрессии p16 от степени дифференцировки опухолевых клеток. Маркер p16 всегда экспрессировался в менее зрелых структурах и отсутствовал в дифференцированных эпидермоидных структурах (рис. 3–5). Проведенная предоперационная терапия мало меняла результаты ИГХ реакций, поскольку при отсутствии патоморфоза реакция была полноценной, а в случае выраженного патоморфоза ни один метод не позволял убедительно

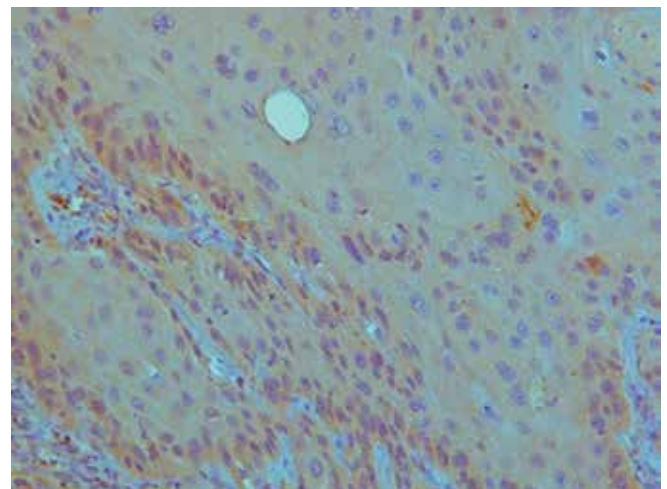


Рис. 3. Экспрессия p16. Отрицательная реакция в высокодифференцированных структурах. Иммуногистохимическая окраска, $\times 200$
Fig. 3. Expression p16. Negative reaction in highly differentiated structures. Immunohistochemical staining, $\times 200$

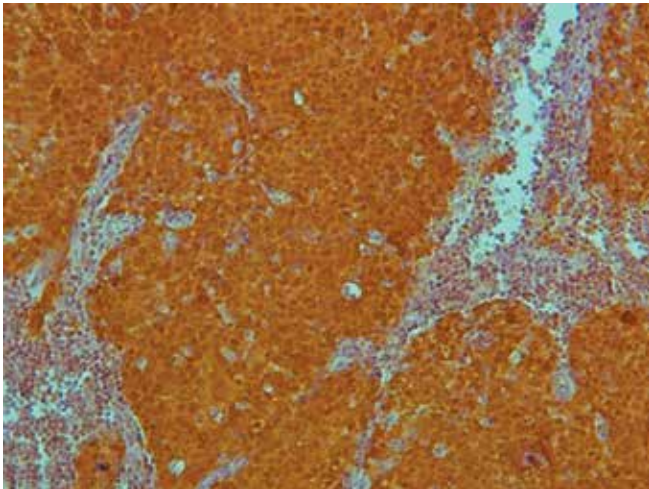


Рис. 4. Яркая положительная реакция в недифференцированных структурах того же рака. Иммуногистохимическая окраска, $\times 200$

Fig. 4. Bright positive reaction in the undifferentiated structures of the same cancer. Immunohistochemical staining, $\times 200$

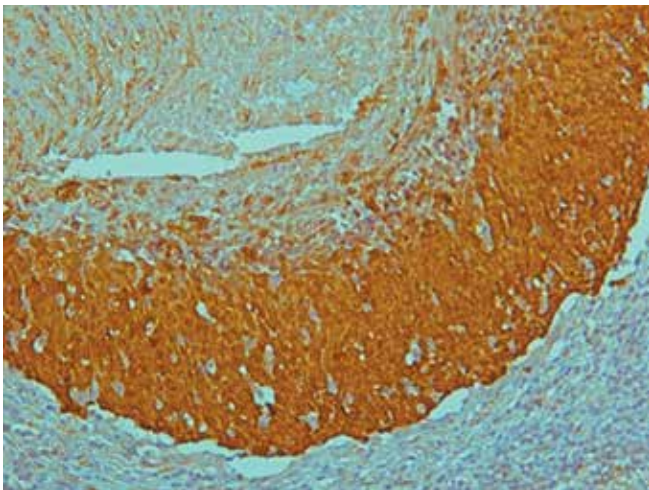


Рис. 5. Отрицательная реакция в зрелом компоненте (верхняя часть рисунка), положительная окраска в недифференцированном компоненте (нижняя часть рисунка). Иммуногистохимическая окраска, $\times 200$

Fig. 5. The negative reaction in the mature component (the upper part of the figure), the positive staining in the undifferentiated component (the lower part of the figure). Immunohistochemical staining, $\times 200$

продемонстрировать наличие p16 в разрушенной опухолевой ткани.

Что касается использования p16 для установления топик первичного очага, то из тех 4 больных, первичный очаг у которых был выявлен в процессе обследования в клинике, положительная реакция на p16 ассоциировалась с опухолевым поражением полости рта и ротоглотки. Однако материала для окончательных выводов мало, требуется накопление большего числа клинических случаев.

В пораженных тканях только у 2 пациентов был обнаружен геном ВЭБ. По разным локусам у этих больных выявлены совпадения по вариантам XhoI+, Bam

HI-/F, ВЭБ-1 и отличия по варианту LMP1. У 1 больного обнаруживался Med+, а у 2-го — B95.8/A. Больной 37 лет с вариантом Med+ не пережил 5-летнего периода, в то время как 2-й больной Б., 24 лет, наблюдается 10-й год. У 1-го больного был диагностирован рак миндалин, у 2-го же первичный очаг не найден. У обоих больных была также положительная реакция на ВПЧ.

При анализе характера выживаемости больных установлено следующее. Из всей выборки (имелись сведения о 39 пациентах) были исключены больные, смерть которых явно не была связана с основным заболеванием. Так, 4 пациента скончались от сопутствующей патологии или несчастного случая (инсульт, сепсис, асфиксия во время приема пищи и др.), из них 2 умерли в течение первых 2 лет, а 2 прожили 7 лет; 9 (26 %) из 35 больных умерли в первые 2 года после постановки диагноза, 1 (3,5 %) — на 3-м году, остальные 15 (70,5 %) живы 5 и более лет. Из них 1 пережил 30-летний период.

Больные, пережившие 5 и более лет, имели такой прогностически благоприятный параметр, как локально ограниченный опухолевый процесс. Представляет интерес тот факт, что 10 больных этой группы получили лучевую терапию в стандартных дозах и при гистологическом исследовании послеоперационного материала выявлен хорошо выраженный постлучевой патоморфоз III–IV степени.

Обсуждение

Из множества результатов, полученных при изучении клинического материала, некоторые требуют более пристального внимания.

Можно отметить, что метастазы ПКР без выявленного первичного очага наиболее характерны для узлов шеи и верхней части туловища, что соответствует данным литературы [7, 8]. В паховой области такие случаи выявляются реже. Вероятно, это объясняется высокой частотой ПКР, локализующегося в органах и тканях головы и шеи. Объяснить преобладание пациентов мужского пола среди этого контингента больных можно высокой частотой заболеваемости ПКР органов и тканей головы и шеи в мужской популяции.

Для установления локализации первичного очага при метастазах ПКР традиционные диагностические процедуры не всегда эффективны в силу неспецифического характера самого эпидермоидного рака. При морфологическом исследовании нужно учитывать, что, во-первых, как показал анализ представленных случаев, первичный очаг может находиться рядом, завуалированный воспалительными изменениями, во-вторых, само опухолевое поражение может быть первичным очагом. Следует очень осторожно оценивать роль слюнной железы, в том числе и малых слюнных желез, в которых ПКР может возникать

и возникает достаточно часто. Кроме ПКР на нашем материале встречались опухоли, схожие с лимфоэпителиомоподобным раком, и они также могли имитировать метастаз в лимфатическом узле. Миндалины остаются одним из скрытых источников метастазов на шее. Рак миндалин очень часто даже при повторных биопсиях не обнаруживается в силу небольших размеров опухоли. Поэтому кажется вполне оправданным предложение ряда авторов о целесообразности диагностической тонзиллэктомии [4, 9].

Несколько слов скажем об озлокачествленных бранхиогенных кистах. В представленном материале случаев, достоверно относящихся к данной нозологии, мы не обнаружили, поскольку ни одно из наблюдений не удовлетворяло критериям, используемым для спецификации этой нозологии [7]. Отчасти трудности в объективной диагностике были обусловлены или поздними морфогенетическими стадиями процесса, что приводило к стиранию фоновых структур, или же тем обстоятельством, что в ряде случаев проводилась только биопсия, что исключало возможность определить пространственную характеристику процесса.

В большинстве изученных случаев метастазов ПКР в лимфатических узлах шеи первичный очаг был выявлен в органах и тканях головы и шеи, за исключением 2 пациентов, у которых диагностирован рак легкого и рак молочной железы. Следовательно, при поиске первичного очага у этого контингента больных в первую очередь нужно обследовать органы головы и шеи, что согласуется с данными литературы [8–10].

Что касается диагностических мероприятий, то после оценки общего состояния пациента, уточнения распространенности опухолевого поражения, получения морфологических характеристик опухоли в случае, если после базовых исследований первичный очаг не обнаружен, не следует тратить время на его поиски. По полученным данным, выживаемость мало зависит от идентификации источника метастазирования, поэтому следует начать терапию, круг методов которой при ПКР ограничен, а схемы довольно типичны. Сказанное, конечно, ни в коей мере не означает отказа от тщательного контроля состояния больных с целью выявления первичного очага в динамике. В нашем материале имеется случай, когда ПКР пищевода проявился на 5-м году наблюдения за пациентом, но откладывать лечение на неопределенное время, мотивируя это поиском первичного очага, недопустимо.

По нашим данным создается впечатление о большей эффективности комбинированных и комплексных методов лечения. Мнение это в основном совпадает с данными литературы [9, 11]. Химиотерапия, по нашим наблюдениям, менее целесообразна. И конечно же, ведущим прогностическим фактором является

степень распространенности метастатического поражения. В первые 2 года погибли именно те больные, которые имели выраженное местное проявление болезни, а живы (пережили 5-летний период) пациенты с минимальными проявлениями процесса, которым в комплексе лечебных мероприятий выполнено радикальное удаление патологического очага.

Остается открытым вопрос о том, можно ли использовать вирусологические исследования в диагностических целях [6, 10–13]. Именно в диагностических, потому что проблема вирусной этиологии опухолей головы и шеи в настоящее время интенсивно изучается, но пока еще ждет окончательного решения [12–14]. По данным наших исследований, как вирусологического, так и ИГХ (путем изучения суррогатного маркера p16, косвенно указывающего на экспрессию генома ВПЧ), складывается впечатление, что эти результаты могут быть использованы больше как прогностические маркеры, чем как маркеры органной принадлежности. Пока вирусологическое исследование дает лишь возможность предположить локализацию опухолевого процесса в носоглотке у пациентов с экспрессией вируса.

Что касается прогностической ценности вирусологического исследования, то в тех случаях, когда отдаленные результаты позволяют судить о выживаемости, можно констатировать, что инфицированные больные живут дольше, чем пациенты без экспрессии ВПЧ. Этот феномен, по всеобщему мнению, связан с более напряженным иммунитетом.

Число положительных случаев с экспрессией генома ВЭБ слишком незначительно (2 больных) для обоснованных предположений.

Выводы

При метастазах ПКР в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага скрытая опухоль чаще всего обнаруживается в глоточных миндалинах и в области корня языка и может клинически проявиться спустя несколько лет от начала заболевания.

В отдельных случаях метастатический узел сам может быть первичным очагом, в котором при росте опухоли произошло стирание предшествующих структур. Вероятнее всего, в таких случаях генез опухоли можно связать со слюнными железами, преимущественно малыми.

Наиболее эффективна комплексная терапия — хирургическое вмешательство с последующей лучевой терапией в сочетании с химиотерапией. Своевременно начатое лечение может привести к длительным безрецидивным срокам выживаемости.

Расширенный спектр диагностических процедур при соответствующих показаниях может включать двустороннюю тонзиллэктомию и мукозэктомию области корня языка.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Рак без выявленного первичного очага. В кн.: Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М.: Изд. группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. С. 348–353. [Cancer without detected primary focus. In: Minimal clinical recommendations of the European Society for Medical Oncology (ESMO). Moscow: Publ. group of the N.N. Blokhin ROSC, 2010. Pp. 348–353. (In Russ.)].
2. Pavlidis N., Fizazi K. Carcinoma of unknown primary (CUP). Crit Rev Oncol Hematol 2009;69(3):271–8. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2008.09.005.
3. Pavlidis N., Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site: 20 questions to be answered. Ann Oncol 2010;21 Suppl 7: vii303–7. DOI: 10.1093/annonc/mdq278.
4. Комаров И.Г., Слетина С.Ю. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. Онкогинекология 2015;(2):50–8. [Komarov I.G., Sletina S.Yu. Metastases of malignant tumor of unknown primary. Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology 2015;(2):50–8. (In Russ.)].
5. Nystrom J.S., Weiner J.M., Heffelfinger-Juttner J. et al. Metastatic and histologic presentation in unknown primary cancer. Semin Oncol 1977;4(1):53–8. PMID: 841350.
6. Гончарова Е.В., Сеньюта Н.Б., Смирнова К.В. и др. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена LMP1 у больных ВЭБ-ассоциированными патологиями и здоровых лиц. Вопросы вирусологии 2015;60(2):11–7. [Goncharova E.V., Senyuta N.B., Smirnova K.V. et al. Epstein–Barr virus (EBV) in Russia: infection of the population and analysis of the LMP1 gene variants in patients with EBV-associated pathologies and healthy individuals. Voprosy virusologii = Problems of Virology 2015;60(2):11–7. (In Russ.)].
7. Chauhan A., Tiwari S., Pathak N. Primary branchiogenic carcinoma: report of a case and a review of the literature. J Cancer Res Ther 2013;9(1):135–7. DOI: 10.4103/0973-1482.110380.
8. Choi J., Nahm J.H., Kim S.K. Prognostic clinicopathologic factors in carcinoma of unknown primary origin: a study of 106 consecutive cases. Oncotarget 2017;8(37):62630–40. DOI: 10.18632/oncotarget.16021.
9. 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;130(Suppl 2):170–5. DOI: 10.1017/S0022215116000591.
10. Al Kadh 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;274(6):2557–66.
11. Martell K., Mackenzie J., Kerney W., Lau H.Y. Management delays in patients with squamous cell cancer of neck node(s) and unknown primary site: a retrospective cohort study. J Otolaryngol Head Neck Surg 2017;46(1):39. DOI: 10.1186/s40463-017-0217-z.
12. Du C., Ying H., Zhang Y. et al. Treatment for retropharyngeal metastatic undifferentiated squamous cell carcinoma from an unknown primary site: results of a prospective study with irradiation to nasopharyngeal mucosa plus bilateral neck. Oncotarget 2017;8(26):42372–81. DOI: 10.18632/oncotarget.16344.
13. Axelsson L., Nyman J., Haugen-Cange H. et al. Prognostic factors for head and neck cancer of unknown primary including the impact of human papilloma virus infection. J Otolaryngol Head Neck Surg 2017;46(1):45. DOI: 10.1186/s40463-017-0223-1.
14. Schroeder L., Boscolo-Rizzo P., Dal Cin E. et al. Human papillomavirus as prognostic marker with rising prevalence in neck squamous cell carcinoma of unknown primary: A retrospective multicentre study. Eur J Cancer 2017;74:73–81. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.020. PMID: 28335889.

Вклад авторов

И.Г. Комаров: разработка дизайна исследования;

Д.А. Карселадзе: написание текста статьи;

А.И. Сендерович: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

А.И. Карселадзе: морфологическое исследование материала, анализ полученных данных;

К.В. Смирнова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

М.А. Крыловецкая: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

I.G. Komarov: developing the research design;

D.A. Karseladze: article writing;

A.I. Senderovich: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

A.I. Karseladze: morphological analysis, analysis of the obtained data;

K.V. Smirnova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

M.A. Krylovetskaya: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов

И.Г. Комаров: <https://orcid.org/0000-0002-3495-5521>

Д.А. Карселадзе: <https://orcid.org/0000-0002-9877-1078>

А.И. Сендерович: <https://orcid.org/0000-0003-2213-5785>

А.И. Карселадзе: <https://orcid.org/0000-0003-0524-6918>

М.А. Крыловецкая: <https://orcid.org/0000-0002-0868-3948>

ORCID of authors

I.G. Komarov: <https://orcid.org/0000-0002-3495-5521>

D.A. Karseladze: <https://orcid.org/0000-0002-9877-1078>

A.I. Senderovich: <https://orcid.org/0000-0003-2213-5785>

A.I. Karseladze: <https://orcid.org/0000-0003-0524-6918>

M.A. Krylovetskaya: <https://orcid.org/0000-0002-0868-3948>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 15.12.17. **Принята к публикации:** 08.02.2018

Article received: 15.12.17. **Accepted for publication:** 08.02.2018