

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Г.С. Єфимова

*Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва
АМН України,
м. Харків*

Метастатичне ураження шийних лімфатичних вузлів з невиявленого первинного осередку

Metastatic involvement of cervical lymph nodes
from an unknown primary focus

Ураження шийних лімфатичних вузлів (ШЛВ) метастазами злоякісної пухлини з невиявленого первинного осередку — рідкісна патологія, що не перевищує 2–3 % усіх нових випадків раку голови та шиї (РГШ). Та незважаючи на те, що така захворюваність зустрічається нечасто, її обговоренню в літературі, з огляду на суперечливість поглядів щодо оптимальної тактики лікування, приділяється значна увага.

З'ясовано, що понад 70 % пацієнтів з метастазами в ШЛВ мають первинний осередок у ділянці голови та шиї. За даними Р. Fitzpatrick та J. Kotalik, у 98 % хворих з установленим діагнозом раку носоглотки збільшення ШЛВ було першим проявом цього захворювання [3].

Найчастіше приховані осередки раку розташовуються в носоглотці, мигдалику, корені язика [4]. Як правило, ураження групи верхніх і середніх ШЛВ починається з первинного осередку, прихованого в ділянці голови та шиї, а нижньошийна група частіше уражується раком, що виходить з осередку нижче ключиць [5, 6].

Найбільша кількість спостережень стосовно проблеми, що розглядається, належить 5 онкологічним центрам Данії, де, за звітами 1975–1995 рр., виявлено 352 випадки метастазування плоскоклітинного та недиференційованого раку в ШЛВ із нез'ясованого первинного осередку. Загалом у базі даних вміщено інформацію про 491 пацієнта з метастазами пухлини різної гістологічної структури в лімфатичні вузли, розташовані вище ключиць [7].

За даними клініки Інституту онкології та відділу оториноларингології і шийно-лицевої

хірургії університету м. Любляна, в 2 млн популяції Словенії за 20-річний період було зареєстровано, а згодом піддано ретроспективному аналізу 234 випадки метастатичного ураження ШЛВ із прихованого первинного осередку [8].

В огляді R. Glynne-Jones et al. з Princess Margaret Hospital проаналізовано 233 таких випадки, зафіксованих у провінції Канади Онтаріо за 19 років [9].

Переважаюча більшість досліджень базувалася на ретроспективному аналізі клінічного матеріалу. Основними критеріями включення пацієнтів у дослідження були: наявність гістологічної верифікації діагнозу, відсутність віддалених метастазів за межами голови та шиї, а також попереднього лікування до біопсії, відсутність у анамнезі онкологічного захворювання. Пацієнти з ізольованим метастатичним ураженням надключичної групи лімфовузлів також стали учасниками деяких досліджень. Виявлено, що в цій групі хворі зазвичай мали первинний осередок нижче рівня ключиць, а їх стан характеризувався ще гіршим прогнозом [7, 10–13].

Найглибші, 30-річні (1958–1970 рр. та 1970–1986 рр.) спостереження провів колектив канадських медиків (Р. Fitzpatrick і J. Kotalik, L. Weir et al.) [3, 14]. Терміни спостереження становили 4–15 років з медіаною 8,6 р. для тих пацієнтів, які вижили. Співвідношення чоловіків і жінок дорівнювало 3:1 відповідно. Середнім віком для цієї категорії хворих зареєстровано 56–60 р.: 61 р. — для чоловіків, 56 р. — для жінок.

У працях, що аналізуються в цьому огляді, при ретроспективному аналізі була використана Міжнародна клінічна класифікація пухлин TNM для оцінки анатомічного поширення хвороби та класифікація Shan et al. для оцінки топографічного розташування метастатичних лімфатичних вузлів. Отже, розрізняють такі групи ШЛВ: піднижньощелепна, верхня яремна, середньояремна, нижньояремна, група заднього трикутника [15].

Під час дослідження виявляли 20–30 лімфовузлів з кожного боку впродовж від основи черепа до ключиць, що дрениують поверхневі й глибокі структури в ділянці голови та шиї [3, 16].

За даними L. Weir et al., розподіл робили залежно від частоти ураження лімфовузлів: 75 % — передньошийні; 14,5 % — передня і задня групи шиї; 10,5 % — задньошийні. Однобічне ураження верхньої третини шийного лімфатичного колектора відзначено в 54 % випадків, верхньої та середньої третини — в 20,8 %, нижньої або нижньої та середньої — 19,4 %, двобічне ураження — 5,5 %. Однаково часто відзначали ураження шиї з обох боків і майже в 1/4 пацієнтів — фіксовані лімфовузли. При збільшенні надключичних лімфовузлів лівий бік був уражений вдвічі частіше [14].

Залежно від гістологічного типу пухлини розподіл виглядав таким чином: плоскоклітинний рак — 53 %, аденокарцинома — 15 %, анапластична карцинома — 6 %, недиференційована карцинома — 20 %, анапластична та низькодиференційована карцинома — 29,8 [8].

Зрідка визначали мукоепітеліому, а найчастішою гістологічною формою одностайно визнавали плоскоклітинний рак (до 61,8 %). Втім у дослідженнях, куди ввійшли також хворі з метастазами в надключичних лімфовузлах, превалював такий гістотип, як аденокарцинома. Тканину з ШЛВ для гістологічного аналізу отримували шляхом інцизійної чи ексцизійної біопсії, стовпчикової біопсії (1–2 %) або тонкоголкової аспірації (12 %). У незначній кількості хворих з метою діагностики виконували шийну лімфодисекцію (2–6 %) [17, 18].

У світовій онкологічній практиці існує загальноприйнятий певний обсяг діагностичних

процедур, який дає можливість виключити наявність первинної пухлини передусім у ділянці голови та шиї і таким чином кваліфікувати цей випадок як метастатичне ураження ШЛВ з невизначеного первинного осередку. Автори численних публікацій підкреслюють, що повне діагностичне обстеження з метою виявлення первинного осередку було суттєвим для ухвалення тактики лікування.

При виявленні метастатично уражених ШЛВ застосовують стандартне діагностичне обстеження, що охоплює клінічний огляд, традиційні гематологічні та біохімічні тести, УЗД шиї й органів грудної порожнини, рентгеноскопію легень, радіологічне дослідження ділянки голови та шиї і так зване дослідження під загальною анестезією (EUA — evaluation under anaesthesia). У 1950–60-х рр. замість EUA використовували термін «квадроскопія» для позначення комбінованої процедури: назофарингоскопія, ларингоскопія, бронхоскопія, езофагоскопія. У наш час EUA виконують за допомогою гнучкої волоконної оптики для визначення стану глотки, гортані, трахеї, головних бронхів і стравоходу з біопсією підозрілих ділянок слизових. У літературі використовують також синонімічний термін — пряма панендоскопія [2]. Біопсію слизових деякі автори пропонують доповнювати тонзилектомією на боці ураження. З ними згодні, зокрема, V. Davidson et al. [18].

У разі відмови пацієнтів від EUA чи протипоказань до її проведення через тяжкість стану хворого обстеження обмежують непрямою ларинго-, фарингоскопією та дослідженням стравоходу з барієм.

Проаналізувавши 144 випадки метастатичного ураження ШЛВ з невизначеного первинного осередку, L. Weir et al. встановили, що EUA проведено в 133 пацієнтів (92,4 %), а біопсію принаймні однієї ділянки слизової виконано в 98 з них (73,6 %). Відзначено, що найчастіше біопсію робили зі слизової носоглотки — 67,6 % випадків [14].

Аналогічні дані наведені в S. Grau et al. [7]. Так, ретроспектива історій хвороби 352 пацієнтів, які перебували на обліку в онкоцентрах Данії, свідчить, що EUA застосовано в 94 % пацієнтів, а біопсію з потенційного місця субклі

нічної пухлини у глотці та гортані виконано в 55 % випадків.

Стандарти діагностичного обстеження змінювалися з плином часу. Якщо за останнє десятиріччя рентгенівську комп'ютерну томографію (КТ) застосовували майже як рутинний метод, то раніше широко використовували лише рентгенографію і конвенційну томографію, на чому наголошують у своїх працях L. Weir et al. та J. Keyes et al. [14, 19].

При аналізі методів візуалізації ділянки голови та шиї з'ясувалося, що рентгенівська КТ була застосована в 30 %, сцинтиграфія щитоподібної залози — в 26 %, УЗД — в 16 %, МРТ — в 7 %, РЕТ — в 1 %, до того ж КТ і МРТ — не систематично, оскільки тоді ці методи не були так розповсюджені [7, 14, 20]. Роль КТ особливо підкреслюють K. Sinathamby et al. Серед 69 обстежених ними пацієнтів маніфестація первинного осередку відбулася протягом перших двох років винятково в осіб, яким на етапі первинного діагностичного обстеження це дослідження не було виконано [21].

Відомі публікації щодо застосування звичайної фотонної емісійної КТ (SPECT) для пошуку невідомого первинного осередку у верхніх відділах дихального і травного тракту. Відзначається, що чутливість цього методу становить 81 %, специфічність — 38 %, рівень позитивної вірогідності — 64 %, негативної — 60 % [5, 22].

Щоб виключити недиференційовану назофарингеальну карциному, пропонувано визначення вірусу Епштейна—Бара, зокрема за допомогою ланцюгової полімеразної реакції [23, 24], а також методики *in situ* гібридизації [25].

Первинний осередок у носоглотці можна підозрювати з більшою ймовірністю за наявності гістологічної картини лімфоепітеліоми чи низькодиференційованої карциноми, при ураженні задньошийного ланцюжка лімфовузлів, підвищеному серологічному титрі до вірусу Епштейна—Бара, а також за приналежності хворого до китайської раси [26].

Найзначніші дослідження оцінювали групи пацієнтів, що були гетерогенними відносно мети лікування та його методик. Низка звітів включала пацієнтів тільки з хірургічним мето-

дом лікування [26] або первинною шийною дисекцією та радіотерапією [1, 27–33].

Деякі дослідники включали пацієнтів, яким проводили паліативне лікування або хемотерапію [1, 12, 13, 30, 34, 35].

Coster et al. зробили огляд літератури щодо масиву опублікованих до 1992 р. відомостей стосовно метастазів анонімної пухлини в ШЛВ. Автори проаналізували 3 групи хворих відповідно до методики лікування: тільки хірургічне втручання — 211 пацієнтів, радіотерапія на ділянку шиї з чи без операції — 323, радіотерапія на обидві сторони шиї та слизові, з операцією чи без неї, — 489 осіб [26].

Результати комбінованого методу лікування (операція плюс радіотерапія) уявляються найбільш переконливими. У численних працях перевагу віддають хірургічному методу лікування з післяопераційною радіотерапією в усіх випадках, коли це можливо. І такий підхід аргументований. По-перше, попереднє видалення масиву пухлини та мікрометастазів дозволяє зменшити дозу опромінення, яка підводиться, і тим самим запобігти ускладненням променевої терапії. По-друге, гістологічне дослідження резектованого зразка забезпечує додаткову інформацію щодо поширення та агресивності хвороби, а саме pN стадії, ступеня диференцировки пухлини, стану капсули лімфовузла, наявності неопластичних емболів у лімфатичних судинах і периневральній пухлинній інвазії. По-третє, застосування комбінованого методу дає можливість досягти поліпшення шийного контролю, тобто зменшення кількості місцевих рецидивів [6, 8, 11, 17, 27, 31, 36–41].

Найчисленніша група — це хворі з комбінованим лікуванням із приводу метастазів плоскоклітинного раку в ШЛВ, представлена у звіті Maulard et al. За 15-річний період автори проаналізували історії хвороб 113 пацієнтів, яким проводили післяопераційне опромінювання шиї та зони гіпотетичного первинного осередку. Загальна 5-річна виживаність склала 38 %; на жаль, відсутні дані щодо виживаності за 10 років. Первинна пухлина на слизових у межах голови та шиї виявлена в 7 % випадків, рецидив на шиї розвинувся в 14,1 %, віддалені метастази — в 16 % [42].

У звіті J. Lefebvre et al. проаналізовано когорту з 84 пацієнтів, що отримали комбіноване лікування. В цій групі відзначено 5-річну виживаність 35 %, а 10-річну — 19 % хворих. Рецидив на шиї виник у 20 % випадків. На жаль, у даній серії, що є другою за кількістю хворих, немає даних про виживаність відповідно до захворювання (DSS — disease-specific survival) [39].

Однорідну за складом групу хворих, що отримали комбіноване лікування, представив Інститут онкології й Університетська клініка оториноларингології та шийно-лицевої хірургії м. Любляна, Словенія. Типовим об'ємом хірургічного втручання в 56 пацієнтів із метастазами плоскоклітинного раку в ШЛВ з невиявленого первинного осередку була шийна лімфодисекція. Післяопераційний курс дистанційної променевої терапії проводили на ділянку можливого прихованого осередку з середньою поглинутою дозою 59 Гр і на ділянку шиї з обох боків у сумарній поглинутій дозі 55 Гр.

Незначна частина пацієнтів отримувала опромінювання лише відповідного боку шиї. Підсумки лікування показали, що виживаність, пов'язана із захворюванням, склала за 5 років 66 %, за 10 — 52 %. Загальна виживаність (OS — overall survival) становила 55 та 22 % відповідно [8].

У повідомленні B. Davidson et al. серед 73 пацієнтів, 50 з яких отримували комбіноване лікування, відзначено помітне зменшення частоти рецидиву в ділянці шиї порівняно з хворими після хірургічного лікування. Локальний контроль становив 74 та 50 % відповідно, різниця статистично вірогідна [18].

Такі результати були опубліковані в інших порівнюваних дослідженнях. Так, J. Bataini et al. відзначали 17 % шийних рецидивів у групі комбінованого лікування і 43 % у групі хворих після самої радіотерапії [27].

За даними R. Jesse et al., 14 % рецидивів зареєстровано при комбінованій терапії, 24 % — при суто хірургічному лікуванні, 21 % — лише при радіотерапії [11]. У дослідженні P. Stojan та A. Anicin у 18 % пацієнтів діагностовано місцевий рецидив після операції з наступною променевою терапією [8].

Таким чином, за даними літератури, частота розвитку локального рецидиву після комбінованого лікування метастазів у ШЛВ із невідзначеного первинного осередку складає 14–26 %.

Найобширніший клінічний матеріал відносно радіотерапії підготували C. Grau et al.: 277 пацієнтам з метастазами плоскоклітинного та недиференційованого раку в лімфовузлах шиї проведена променева терапія, в 249 з них — за радикальною програмою. Об'єм опромінення при цьому включав обидва боки шиї та вибіркове опромінювання ділянок слизових назофаринксу та гортані (81 %) чи опромінювання тільки відповідного боку шиї (9 %) [7].

Література, присвячена ефективності вибіркового опромінювання потенційного первинного осередку в ділянці голови та шиї, суперечлива. Чимало радіаційних онкологів відстоюють думку, що опромінювання тільки шиї є необхідним і достатнім у випадках із низькою ймовірністю наявності первинної пухлини впродовж осі, а саме при наявності аденокарциноми, ураженні підщелепних або підборідкових лімфовузлів чи в пацієнтів із незадовільним загальним станом [37].

У звіті Fitzpatrick et al. представлена друга за чисельністю когорти хворих, які отримували радіотерапію як самостійний метод лікування. Останнє проведено 200 з 233 пацієнтів, чий історії хвороб були піддані ретроспективному аналізу. У 83 пацієнтів вона мала радикальний характер [3].

Методика радіотерапії передбачала включення до опромінюваної зони від основи черепа до ключиць і медіально до середньої лінії шиї. Цим досягали впливу на метастази в ділянці шиї та найтипівіше місце розташування первинного осередку. Радикальна програма терапії передбачала підведення дози до пухлини 45–60 Гр за 4–6 тижнів. Паліативне опромінення проводили в дозі 20 Гр за 5 фракцій щоденно. Локальний рецидив після реалізації радикальної програми радіотерапії зареєстровано в 26 % пацієнтів. Показники 3- та 4-річної виживаності в усій серії загалом склали 28 і 18 %, а серед пацієнтів, яких лікували радикально, — 44 та 32 % відповідно. Окремо проаналізували групу хворих з

ураженням ШЛВ без залучення надпідключичних ЛВ. Відповідні показники виживаності в пацієнтів, що отримали принаймні 45 Гр на ділянку шиї, склали 59 та 43 %. Результати променевого лікування у хворих з ураженням надключичних лімфовузлів були вірогідно гіршими: 2-річна виживаність становила 10,7, 5-річна — 6,7 % [3].

Група авторів із Princess Margaret Hospital зробила звіт про 144 пацієнтів, яких лікували єдиним методом — променевою терапією.

Ретроспективному аналізу були піддані два лікувальні підходи: опромінювання лише зони залучених лімфовузлів, а також лімфовузлів і потенційного первинного осередку в ділянці голови й шиї. Загальна актуральна 3- та 5-річна виживаність для всієї когорти загалом склали відповідно 53 та 41 %. При порівнянні віддалених результатів у двох лікувальних групах показники 3- та 5-річної виживаності були вищими у тій, де більшим було обширне опромінення: 63 та 48 % проти 46 та 37 % відповідно. При цьому в групі з ізольованим опромінюванням шиї виявлено більш поширене ураження лімфатичних колекторів. Проте отримані дані були статистично невірогідні навіть із коректним урахуванням дисбалансу між групами ($p = 0,07$) [14].

Аналізуючи серію з 93 пацієнтів, Carlson et al. повідомляють про кращу виживаність у групі, де проводили опромінення всієї фарингеальної осі та шиї, порівняно з пацієнтами, яким опромінювали тільки носоглотку та шию або тільки шию. При цьому 5-річна DSS склали 47,26 та 20 % відповідно. Однак автори застерігають, що низька виживаність у двох останніх групах відбиває вищу питому вагу пацієнтів з поширеним місцевим процесом [28].

Деякі спеціалісти, спираючись на дані особистих досліджень, висновують, що широкопільна профілактична радіотерапія є високоефективною у зниженні ризику подальшого прояву первинного осередку [11, 27, 39, 40].

На основі ретроспективного аналізу різноманітного клінічного матеріалу Coster et al. рекомендують диференційований підхід при виборі об'єму радіаційної дії. На їх думку, двостороннє опромінювання шиї та носоглотки показано за наявності супутніх факторів ризику

прояву первинного осередку в носоглотці. У випадках, коли немає серйозної клінічної підозри на наявність первинного осередку, опромінювання тільки уражених лімфовузлів забезпечує порівнянну виживаність з обширною додатковою радіотерапією усіх можливих первинних осередків у ділянці голови та шиї [26].

Чимало вчених є противниками широкопільного методу променевого лікування. Основним аргументом на користь зменшення опромінюваного об'єму є зниження токсичності лікування за рахунок вірогідного зменшення радіаційних мукозитів та запобігання такому тяжкому її прояву, як тотальна ксеростомія. Для більшості пацієнтів обмеження радіаційного об'єму таким чином забезпечує високу якість життя. Не менш переконливим аргументом є відсутність вірогідних відмінностей у найближчих і віддалених результатах лікування [43]. За даними Weir et al., кількість виявлених у подальшому первинних осередків у ділянці голови та шиї в їх серіях була невірогідно нижчою в групі хворих, що отримували широкопільне опромінювання, ніж у групі з ізольованим опромінюванням шийних лімфовузлів. Не було одержано вірогідної різниці в загальній 5-річній виживаності [14]. Результати досліджень M. Mohit-Tabatabai et al., R. Glynne-Jones et al., V. Marcial-Vega et al. так само беруть під сумнів переваги широкопільного опромінювання [5, 9, 31].

У дослідженнях учених Словенії проаналізовані історії хвороб 50 пацієнтів, яким була проведена променева терапія як самостійний вид лікування. У звіті детально описана методика опромінювання. Променева терапія здійснювалася випромінюванням ^{60}Co з двох протилежних бічних полів із включенням у зону радіаційної дії як лімфовузлів, так і потенційного первинного осередку в ділянці голови та шиї. Сумарні осередкові дози (СОД) склали 60–62 Гр. Медіана СОД дорівнювала 50 Гр. Режим опромінювання: по 1,8–2,0 Гр за фракцію 1 раз на день, 5 днів на тиждень. За показаннями застосовували спліт-курс з 2–3-тижневою перервою між етапами опромінювання. По досягненні дози 40 Гр первинне радіаційне поле зменшували з метою захисту спинного мозку. Нижньошийні та надключичні ділянки

опромінювали фотонним струменем з одного переднього поля СОД 50 Гр, підведеною за 25 фракцій по 2 Гр. За наявності резидуальної пухлини на шії та несприятливих патогістологічних характеристик пухлини проводили boost-терапію електронним струменем енергією 8–12 МеВ, що генерується лінійним прискорювачем електронів. Додатково опромінюваний об'єм був обмежений ложем уражених лімфовузлів, СОД доводили до 80 Гр [8].

У зазначеній роботі сформульовані показання для тотального опромінювання фарингеальної осі із захистом тільки гортані та гортаноглотки: молодий вік; ураження яремно-дигастральних або задньошийних лімфовузлів; підозра на ураження назофаринксу з негативними даними біопсії. Часткове опромінювання фарингеальної осі є доцільним при ураженні середньошийних вузлів у завязятих курців та осіб, що зловживають алкоголем.

Якщо підсумовувати позиції прибічників радіотерапії, можна зробити такі висновки. По-перше, лікування повинно мати індивідуальне клініко-дозиметричне забезпечення з використанням формувальних пристроїв. По-друге, важливим є вибір оптимальної програми радіотерапії для досягнення сприятливого результату. По-третє, оптимальним лікуванням для більшості пацієнтів з метастатичним ураженням, обмеженим верхньо- і середньошийною групою лімфатичних вузлів, є радикальна програма радіотерапії, що передбачає підведення СОД не менше 55 Гр за 5 тижнів. І нарешті, при ураженні нижньошийних і/чи надключичних лімфатичних вузлів методом вибору є паліативна програма радіотерапії, що передбачає підведення СОД 20 Гр за 1 тиждень.

Група хворих з хірургічним методом лікування представлена в огляді Coster et al. Ретроспективний аналіз історій хвороб 211 пацієнтів показав, що хірургічний метод порівняно з променевою терапією був ефективнішим при поширеному процесі (N_{2b} , N_{3a}). Ті самі автори наголошують, що різні комбінації відомих методів лікування при розгляданні патології давали порівнювані результати при низьких стадіях рN (N_x , N_1 , N_{2a}) [26].

Відома думка, що у випадках з поодиноким рухомим лімфовузлом менше 3 см у діаметрі або

за відсутності екстракапсулярного поширення пухлини (pN_1) застосування комбінованого методу необов'язкове, хірургічного втручання або тільки радіотерапії може бути достатньо [11, 17, 18, 31, 37, 38, 44].

Загальна актуральна 5-річна виживаність складала 55 % при аналізі 157 випадків у повідомленні R. Wang et al. [45]. Наведені у звіті С. Grau актуральні рівні 5- та 10-річної виживаності, однакові для групи хірургічного лікування (23 особи), становили 46 %, що було вірогідно гірше порівняно з групами радіотерапії та комбінованого лікування як щодо виживаності, так і щодо контролю прихованого осередку на слизових [7].

У звіті M.D. Anderson Hospital та Memorial Hospital (Канада) подано результати хірургічного лікування хворих із метастатичним ураженням лімфоколекторів шії з прихованого первинного осередку станом на 1966 та 1970 рр. відповідно. Проаналізовані групи у складі 123 та 127 пацієнтів. При хірургічному лікуванні 3-річна виживаність становила 30–34 %, 5-річна — 25 %. Застосування радіотерапії у Roswell Park (1963 р.), Royal Marsden (1968 р.), Middlesex (1970 р.), Puerto Rico (1971 р.), Princess Margaret Hospital (1972 р.) забезпечило показники 3- та 5-річної виживаності пацієнтів 25–26 % та 16–21 % відповідно. Зазначимо, що в масиві даних, отриманих до 1974 р., хірургічне лікування давало кращі результати, ніж опромінювання, що можна пояснити відсутністю прогресивної технології радіотерапії у той час [3].

Ускладненням різноманітних видів лікувальних заходів з приводу метастазів злоякісної пухлини в ЛВ шії в літературі приділено значну увагу. Ускладнення радіотерапії, за даними більшості публікацій, мали переважно мінімальний ступінь вираженості. Токсичність променевого лікування оцінювали за шкалою RTOG (1995 р.). Місцеві променеві реакції — мукозити і дерматити превалювали у хворих з широкопільним опромінюванням. Частіше зустрічалися мукозити III ступеня — 50 % випадків; однакова частість мукозиту IV і дерматиту III ступеня була зареєстрована в 5,3 % випадків. Пізні променеві ускладнення проявлялися у вигляді стійкої ксеростомії підшкір-

но-м'язового фіброзу, а також супроводжувалися тризмом. Усі хворі, що перебували під наглядом і не мали місцевого рецидиву, демонстрували принаймні один із проявів пізньої токсичності [18, 29, 31, 36, 46].

Не так часто трапляється ускладнення, про яке йдеться у звіті Р. Fitzpatrick та J. Kotalik, коли в результаті використання комбінованої технології опромінювання (фотонне та електронне випромінювання) у 2 з 200 хворих розвинувся фатальний поперековий мієліт [3].

У дослідженнях Р. Stojan та А. Anicin описано хірургічні ускладнення — постійний больовий синдром і/чи зменшення рухомості шиї і плеча на оперованому боці. Виявлені різною мірою, вони спостерігалися в 58,9 % хворих після радикальної шийної лімфодисекції [8].

При аналізі факторів, що визначають прогноз захворювання, найчастіше вказують рN стадію. Більшість авторів відзначають щільний кореляційний зв'язок між рN стадією і частотою негативного безпосереднього результату, тобто первинною невиліковністю ($p = 0,01$). У пацієнтів з N_1 та N_2 відзначали вірогідно кращий прогноз порівняно з N_3 [29, 41]. Так, показники 3- та 5-річної виживаності становили при N_0 (одиничний метастатичний вузол, видалений при ексцизійній біопсії) 76 та 73 %, при N_1 — 55 і 19 %, N_2 — 51 і 36 %, N_3 — 24 і 21 % відповідно. На статистично невірогідну більш високу виживаність з іще нижчою стадією вказують у роботах R. Wang et al., C. Maulard et al., B. Davidson et al., C. Nguyen et al. [6, 18, 40–42].

Відзначено слабкий кореляційний зв'язок з кількістю залучених лімфовузлів ($p = 0,08$), але міцний кореляційний зв'язок з їх рухомістю, екстракапсулярним поширенням пухлини та інвазією пухлинних елементів у з'єднувальну тканину ($p = 0,01$).

Важливий прогностичний чинник — диференцировка пухлини. За наявності недиференційованого або низькодиференційованого метастазу раку вірогідно частіше визначали первинний осередок у ділянці голови та шиї. При цьому відзначалася також тенденція до поліпшення 5-річної DSS, на чому наголошував у своїй роботі С. Grau et al. [7]. Втім, за даними С. Maulard et al., ступінь диференцировки

плоскоклітинного раку не впливав ні на рівень локального контролю, ані на розвиток метастазів, ані на подальше виявлення первинного осередку [40].

Вірогідно негативним фактором для пацієнтів, що отримували радіотерапію, було збільшення загального терміну лікування на понад 50 діб. Слабкий кореляційний зв'язок відзначено між дозою опромінювання і віддаленими результатами лікування ($p = 0,05$) за умови, що поглинута доза була не меншою 35 Гр [14]. Деякі автори за прогностичний фактор вважають стать (жіноча має кращий прогноз), рівень гемоглобіну. Ознакою несприятливого прогнозу є ураження надключичних та нижньощийних лімфовузлів [1, 3, 12, 13, 47]. Так само несприятливо на прогноз впливає рання маніфестація первинної пухлини [17, 31, 46, 48].

У всіх випадках незалежними вірогідними прогностичними факторами були тільки гістологічно підтверджені об'єм ураження лімфатичної системи і поглинута доза опромінювання. Лікувальний об'єм радіотерапії не був прогностично значущим при комплексній оцінці з іншими факторами.

На можливості індивідуального прогнозу на підставі цитогенетичного аналізу тканин видаленого лімфовузла наголошують [10]. Оцінка плоідності та проліферативної активності пухлинних клітин, зокрема кількості клітин у S-фазі клітинного циклу, робить прогноз перебігу захворювання у сукупності з морфологічними характеристиками пухлинної тканини вірогідним. На основі дослідження матеріалу 20 пацієнтів з метастазами злоякісної пухлини в лімфатичні вузли без виявленого первинного осередку було показано, що при анеуплоїдних пухлинах вміст клітин у S-фазі понад 12 % свідчить про ймовірність загибелі близько 85 % пацієнтів упродовж 2 років [10].

Деякі дослідники намагалися розглянути проблему відносно розвитку метакронного раку в ділянці голови та шиї [22, 38, 49]. Найчастіше другою метакронною пухлиною виступала карцинома максиллярного синуса [45]. Частота виникнення другого раку за період подальших спостережень становить 3 % на рік. У випадку другого раку голови та шиї С. Harper et al. не знайшли вірогідних відмінностей між пацієн-

тами, в яких не виявлено первинний осередок і які отримали курс радіотерапії на шию і частину слизових, та з первинно підтвердженим осередком плоскоклітинного раку, що виходить з ділянки голови та шиї [38].

Частота виявлення первинного осередку у віддалені терміни невелика і становить 6–22 % [1, 11–13, 28, 32]. Відзначено, що у хворих із ураженням шийних лімфовузлів і виявленим первинним осередком було діагностовано епітеліальну карциному в ділянці голови та шиї. У популяції Словенії найтипівішим місцем прихованого первинного осередку виявлялася носоглотка [8], у популяції Данії — ротоглотка і корінь язика [7]. У дослідженнях Р. Fitzpatrick та J. Kotalik наведені результати аутопсії 51 пацієнта. Первинну пухлину виявили приблизно тільки в 16 % випадків і підозрювали в 13 % [22].

Поza зоною голови та шиї первинні осередки локалізувалися в легенях і стравоході [7]. Первинний осередок над ключицями виявлявся частіше в групі з ізольованим опромінюванням лімфовузлів (7 %) порівняно з тими, кому проводили додаткове опромінювання згодної зони первинного осередку (1,7 %). Ураження надключичних лімфовузлів найчастіше асоціювалося з первинним пухлинним осередком, розташованим нижче ключиць, і виглядало як аденокарцинома, що виходить з легень або шлунка [1, 12, 26, 47].

У звіті дослідників зі Словенії зареєстровано 5 пацієнтів з первинною пухлиною, що згодом розвинулася, у 4 з них — у ділянці голови та шиї. У 3/5 пацієнтів виявлення первинної пухлини відбувалося протягом перших 5 років після діагностики шийних метастазів [8]. За даними С. Wang, пізні рецидиви первинного осередку такого типу раку є добре відомим феноменом [45]. Існує думка, що низький відсоток виявлень первинного осередку (16 %) може свідчити про можливість деструкції пухлини імунологічними механізмами [3].

Частість віддаленого метастазування в когорті проаналізованих праць складала 12–25 % [6, 18, 27, 40]. За даними К. Sinnathamby et al., віддалені метастази розвинулися в 11 % пацієнтів у одній чи кількох ділянках у середньому через 7 міс. після встановлення діагно-

зу. Найпізніший термін їх появи — 39 міс. Зареєстровані метастази в печінку, кістки, легені, лімфовузлі іншої ділянки. В усіх цих пацієнтів метастатична пухлина на шії виходила за межі капсули лімфовузла. Відзначено, що частота розвитку віддалених метастазів вірогідно не корелювала ні з клінічними, ні з гістопатологічними характеристиками [21].

Незважаючи на досить тривалий період часу, який охоплюють опубліковані статті, представлених у них спостережень загалом небагато, і їх складно порівнювати через гетерогенність клінічних груп, патологічні характеристики пухлини, цілі лікування та використані методики. У зв'язку з цим дані відносно оптимальних лікувальних підходів не дозволяють зробити остаточний висновок щодо переваг того чи іншого виду лікування. Для розв'язання проблеми, розглянутої в цьому огляді, необхідне проведення проспективних рандомізованих досліджень [4, 6, 8–10, 26, 29, 33, 35, 41, 44, 47].

Література

1. Jacobsen J., Aschenfeldt P., Johansen J., Jorgensen K. // *Acta Oncol.* — 1992. — Vol. 31. — P. 653–655.
2. Mukherji S., Drane W., Mancuso A. et al. // *Radiol.* — 1996. — Vol. 199. — P. 761–766.
3. Fitzpatrick P., Kotalik J. // *Ibid.* — 1974. — Vol. 110, № 3. — P. 659–663.
4. Jones A., Cook J., Phillips D., Roland N. // *Cancer.* — 1993. — Vol. 72. — P. 1756–1761.
5. Mohit-Tabatabai M., Dasmahapatra K., Rush B., Ohanian M. // *Am. Surg.* — 1986. — Vol. 52. — P. 152–154.
6. Nguyen C., Shenouda G., Black M. et al. // *Head Neck.* — 1994. — Vol. 16. — P. 58–63.
7. Grau C., Johansen L., Jacobsen J. et al. // *Rad. Oncol.* — 2000. — Vol. 55. — P. 121–129.
8. Strojjan P., Anicin A. // *Rad. & Oncol.* — 1998. — Vol. 49. — P. 33–40.
9. Glynne-Jones R., Anand A., Young T., Berry R. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1990. — Vol. 18. — P. 289–294.
10. Комаров И.Г., Комов Д.В. *Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага.* — М.: Триада-Х, 2002. — 136 с.
11. Jesse R., Perez C., Fletcher G. // *Cancer.* — 1973. — Vol. 31. — P. 854–859.
12. McCunniff A., Raben M. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1986. — Vol. 12. — P. 1849–1852.
13. Yang Z., Hu Y., Cai W. et al. // *Acta Radiol. Oncol.* — 1983. — Vol. 22. — P. 17–22.
14. Weir L., Keane T., Cummings B. et al. // *Rad. & Oncol.* — 1995. — Vol. 35. — P. 206–211.
15. Shaw H.J. // *J. Laryngol. Otol.* — 1970. — Vol. 84. — P. 249–265.
16. Robbins K., Medina J., Wolfe G. et al. // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1991. — Vol. 117. — P. 601–605.
17. Coker D., Casterline P., Chambers R., Jacues D. // *Am. J. Surg.* — 1977. — Vol. 134. — P. 517–522.
18. Davidson B., Spiro R., Patel K. et al. // *Ibid.* — 1994. — Vol. 168. — P. 395–399.
19. Keyes J., Watson N., Williams D. // *Am. J. Roentgenol.* — 1997. — Vol. 169. — P. 1663–1669.
20. King A., Ahuja A., Leung S. et al. // *Head Neck.* — 2000. — Vol. 22, № 3. — P. 275–281.

-
21. Sinnathamby K., Peters L., Laidlaw C., Hughes P. // *Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 9. — P. 322–369.
 22. Boysen M., Loven J. // *Acta Oncol.* — 1993. — Vol. 32. — P. 283–288.
 23. Feinmesser R., Miyazaki I., Cheung R. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 326. — P. 17–21.
 24. Walter M., Menarguez-Palanca J., Peiper S. // *Laryngoscope.* — 1992. — Vol. 102. — P. 481–485.
 25. Feinmesser R., Feinmesser M., Freeman J. et al. // *J. Laryngol. Otol.* — 1992. — Vol. 106. — P. 345–348.
 26. Coster J., Foote R., Olsen K. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1992. — Vol. 23. — P. 743–749.
 27. Bataini J., Rodriguez J., Jaulerry C. et al. // *Laryngoscope.* — 1987. — Vol. 97. — P. 1080–1084.
 28. Carlson L., Fletcher G., Oswald M. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1986. — Vol. 12. — P. 2101–2110.
 29. Colletier P., Garden A., Morrison W. et al. // *Head Neck.* — 1998. — Vol. 20. — P. 674–681.
 30. DeSanto L., Neel H. // *Clin. N. Am.* — 1985. — Vol. 18. — P. 505–513.
 31. Marcial-Vega V., Cardenas H., Perez C. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1990. — Vol. 19. — P. 919–928.
 32. Nordstrom D., Tewfik H., Latourette H. // *Ibid.* — 1979. — Vol. 5. — P. 73–76.
 33. Porto D., Firkins R., Dragstedt L. // *Iowa Med.* — 1985. — Vol. 75. — P. 261–262.
 34. Leipzig B., Winter M., Hokanson J. // *Laryngoscope.* — 1981. — Vol. 91. — P. 593–598.
 35. McGarry G., Mackenzie K., Periasamy P. et al. // *Clin. Otolaryngol.* — 1992. — Vol. 17. — P. 558–562.
 36. De Braud F., Heibrun L., Ahmed K. et al. // *Cancer.* — 1989. — Vol. 64. — P. 510–515.
 37. Freeman D., Mendenhall W., Parsons J., Million R. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1992. — Vol. 23. — P. 889–890.
 38. Harper C., Mendenhall W., Parsons J. et al. // *Head Neck.* — 1990. — Vol. 12. — P. 463–469.
 39. Lefebvre J., Coche-Dequeant B., Van J. et al. // *Am. J. Surg.* — 1990. — Vol. 160. — P. 443–446.
 40. Maulard C., Housset M. et al. // *Ann. Otolaryngol. Chir Cervicofac.* — 1992. — Vol. 109, № 1. — P. 6–13.
 41. Wang R., Goepfert H., Barber A., Wolf P. // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1990. — Vol. 116. — P. 1388–1393.
 42. Maulard C., Housset M., Brunel et al. // *Laryngoscope.* — 1992. — Vol. 102. — P. 884–890.
 43. Reddy S., Marks J. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997. — Vol. 37. — P. 797–802.
 44. Million R., Nicolas J., Mancuso A. *The unknown primary. In: Management of Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach, 2nd edn.* / Ed. by R.R. Million and N.J. Cassini. — J. B. Lippincott, Philadelphia, PA, 1994. — P. 311–320.
 45. Wang C. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1987. — Vol. 13. — P. 953–956.
 46. Johansen L., Overgaard J., Hjelm-Hansen M., Gadeberg C. // *Ibid.* — 1990. — Vol. 18. — P. 1307–1313.
 47. Fermont D. // *Clin. Radiol.* — 1980. — Vol. 31. — P. 355–358.
 48. Talmi Y., Wolf G., Hazuka M., Krause C. // *J. Laryngol. Otol.* — 1996. — Vol. 110. — P. 353–356.
 49. Jovanovic A., van der Tol IGH, Kostense P. et al. // *Oral Oncol. Eur. J. Cancer.* — 1994. — Vol. 30B. — P. 225–229.

Надходження до редакції 06.04.2004.

Прийнято 13.12.2004.

Адреса для листування:
Єфимова Галина Степанівна,
ІМП ім. С.П. Григор'єва АМНУ, вул. Пушкінська, 82,
Харків, 61024, Україна