

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫЯВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ В РЕГИОНАРНОМ ЛИМФАТИЧЕСКОМ КОЛЛЕКТОРЕ

Фролова О.С.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. Тел.: (812) 596-8655.
Факс: (812) 596-8947. Эл.почта: oncl@rion.spb.ru

Резюме: Проблема выявления первичной опухоли у больных с метастазами в лимфатических узлах шеи имеет большую практическую значимость. Несмотря на постоянное совершенствование средств диагностики, доля карцином с невыявленной первичной локализацией среди опухолей головы и шеи многие годы остается неизменной. В исследовании изучена эффективность различных комбинаций последовательно применяемых диагностических методик. Показано, что при осмотре ЛОР-онколога удается идентифицировать 66,7% первичных опухолей головы и шеи. Показатель выявления для фиброфаринголарингоскопия, МРТ и КТ мягких тканей шеи после ЛОР-осмотра составляет 17,6%, 21,5%, и 15,6% соответственно.

Ключевые слова: метастазы в лимфатических узлах шеи, опухоли головы и шеи, показатель выявления, фиброфаринголарингоскопия, МРТ шеи, КТ шеи, ПЭТ.

EFFICIENCY OF DETECTION OF PRIMARY HEAD AND NECK TUMORS IN THE PATIENTS WITH CERVICAL LYMPH NODES METASTASES

Frolova O.S.

Summary: The problem of primary tumor detection in the patients with neck lymph nodes metastases is of a great practical importance. Despite the permanent progress in diagnostic technologies, the share of occult primary in head and neck tumors remains steady for many years. The study has evaluated the effectiveness of consequently applied combinations of different diagnostic technologies. It was shown that ORL-oncologist examination can identify 66.7% primary head and neck tumors. Detection rate of pharyngeal and laryngeal fiber-optic endoscopy, MRI and CT was respectively 17.6%, 21.5% and 15.6%.

Keywords: neck lymph nodes metastases, head and neck tumors, detection rate, pharyngeal and laryngeal fiber-optic endoscopy, neck MRI, neck CT, PET.

Введение

Проблема выявления первичной опухоли у больных с метастазами в лимфатических узлах шеи имеет большую практическую значимость, поскольку успех лечения заболевания для большинства больных определяется возможностью устранения первичного очага и санации вовлеченных лимфатических коллекторов [1, 2, 3, 4, 9, 11, 12, 13, 16]. Трудности диагностики первичной опухоли могут быть связаны как с «неудобной» для инструментального осмотра локализацией, так и с малым размером новообразования, который может не достигать порога разрешения используемых диагностических технологий. Несмотря на постоянное совершенствование средств диагностики, доля карцином с невыявленной первичной локализацией среди опухолей головы и шеи многие годы остается неизменной и составляет около 3% [5, 6, 7, 15].

Несомненный практический интерес представляет исследование эффективности различных комбинаций последовательно применяемых диагностических методик, которое позволило бы создать доказательно обоснованный алгоритм поиска скрытых первичных опухолей [6, 7]. Однако решение этой задачи сопряжено со следующими проблемами:

1. Гетерогенность патологии, проявляющейся метастазами на шее.
2. Отсутствие данных о чувствительности и специфичности рассматриваемых диагностических методов, полученных на однородных по локализации и характеру патологии выборках больных.
3. Субъективность оценки результатов исследований, связанная с опытом и квалификацией специалистов.

Материал и методы

Нами изучена эффективность методов выявления первичной опухоли у 88 больных, обратившихся в клинику НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова по поводу изолированного метастатического поражения лимфатических узлов шеи.

Наиболее часто были поражены лимфатические узлы III уровня (58 больных), реже II (15), IV (13), V (3) и I (1) уровня. У 4 пациентов размер узла составил более 10 см. У 14 пациентов было отмечено билатеральное и у 20 – множественное поражение лимфатических узлов шеи с одной стороны. У 14 больных данные об уровне поражения лимфатических узлов шеи отсутствовали. В нашем наблюдении вовлечения лимфатических коллекторов VI и VII уровней отмечено не было.

У всех пациентов было выполнено комплексное обследование, позволившее исключить первичную опухоль, локализованную вне головы и шеи, а также уточнить степень распространения заболевания. В исследование не вошли больные с метастазами рака щитовидной железы, поскольку источник метастазирования в этих случаях легко выявлялся по результатам пункционной биопсии и УЗИ.

Для оценки эффективности методов диагностики обычно используют показатель чувствительности (sensitivity), характеризующий долю больных с положительным тестом среди имеющих заболевание, и показатель специфичности (specificity), представляющий собой долю больных с отрицательным тестом среди не имеющих заболевания [8]. Поскольку у всех больных с метастазами априори мы предполагаем наличие первичной опухоли, показатель специфичности при общей постановке вопроса утрачивает смысл. При более конкретной формулировке задачи, т.е. при поиске первичной опухоли вполне определенной локализации (например, носоглотки) показатель специфичности обретает смысл. Помимо чувствительности, мы использовали показатель выявления DR (detection rate), который представляет собой долю полученных дополнительно положительных результатов в последнем тесте по отношению ко всем положительным результатам во всех проведенных тестах [10, 14]. Очевидно, что этот показатель зависит не только от чувствительности изучаемого метода, но и от чувствительности ранее проведенных тестов. При использовании двух последовательных методов с чувствительностью S_1 и S_2 соответственно, показатель выявления DR равняется:

$$DR = (S_2 - S_1) / S_2 = 1 - S_1 / S_2$$

Результаты

При ЛОР-осмотре и осмотре ротовой полости, которые являлись первым этапом обследования для всех больных, обратившихся по поводу увеличенных шейных лимфатических узлов, у 60 из 88 ($68,2 \pm 5,0\%$) пациентов удалось выявить первичную опухоль, выполнить биопсию и установить морфологический диагноз. При осмотре ротовой полости выявлено 4 опухоли: 2 из них располагались на боковой поверхности языка, и по одной - на губе и в области дна полости рта. Эти опухоли не вызывали каких-либо диагностических затруднений и не требовали дополнительной аппаратной визуализации, в связи с чем из дальнейшего анализа были исключены. У 84 больных в ходе комплексного обследования удалось выявить первичную опухоль, при этом чувствительность ЛОР-осмотра как стартового метода диагностики для всех локализаций составила 66,7% (Табл. 1).

Таблица 1

Эффективность выявления первичной опухоли головы и шеи при ЛОР-осмотре

Локализация опухоли	Выявлено всеми методами	Выявлено при ЛОР-осмотре	Чувствительность метода S, %
Небная миндалина	22	19	$86,4 \pm 7,5$
Другие отделы ротоглотки	6	5	$83,3 \pm 16,7$
Гортань	21	16	$76,2 \pm 9,5$

Корень языка	6	4	66,7±21,1
Гортаноглотка	10	6	60,0±16,3
Носоглотка	19	6	31,6±11,0
ВСЕГО	84	56	66,7±5,2

Следует отметить, что, несмотря на доступность небных миндалин, часть карцином этой локализации все же не удастся обнаружить при осмотре, выполняемом квалифицированным ЛОР-онкологом. Существенно ниже процент выявления опухолей гортани и корня языка, а наибольшие затруднения для диагностики представляют новообразования носоглотки. У 2 пациентов удалось определить локализацию первичной опухоли только при осмотре оториноларинголога в специализированном онкологическом учреждении после безрезультатного ЛОР-обследования в других ЛПУ (нейроэндокринный рак носоглотки, рак небной миндалины).

60 пациентам с выявленной первичной локализацией опухоли и 29 больным с неустановленной локализацией до начала лечения было выполнено УЗИ мягких тканей шеи. Примечательно, что средний объем наиболее крупного метастатического узла в случаях с установленной локализацией новообразования был значительно меньше, чем в группе больных с невыявленным первичным очагом (15,6 см³ и 56,0 см³ соответственно, $p < 0,05$).

38 пациентам была выполнена фиброфаринголарингоскопия (ФЛС). У 14 больных определялась первичная опухоль (у 7 – гортани, у 1 – ротоглотки, у 3 – гортаноглотки, у 3 – носоглотки). При этом для 3 пациентов ФЛС стала первым методом выявления опухоли в диагностической цепочке (1 – новообразование носоглотки, 1 – гортаноглотки, 1 – гортани). Ещё у 3 больных при ФЛС было подтверждено наличие опухолевого очага после отрицательных результатов ЛОР-осмотра и выявления его с помощью МРТ и КТ мягких тканей шеи (Табл. 2).

Таблица 2

Показатель выявления первичной опухоли (Detection Rate) при фиброфаринголарингоскопии, выполняемой после ЛОР-осмотра

Локализация опухоли	Выявлено опухолей		Показатель выявления DR, %	
	Всего	При первичном ЛОР-осмотре	При фиброфаринголарингоскопии после отрицательных результатов ЛОР-осмотра	
Носоглотка	8	6	2	25±16
Гортаноглотка	8	6	2	25±16

Гортань	18	16	2	11,1±7,6
ВСЕГО	34	28	6	17,6±6,6

Из таблицы следует, что при ФЛС удается выявить дополнительно около 25% случаев опухолей носоглотки и гортаноглотки и около 11% новообразований гортани. Наименьший размер выявленной при ФЛС опухоли, измеренной по МРТ мягких тканей шеи, в гортани, рото- и гортаноглотке составил 15 мм, в носоглотке – 25 мм. Было отмечено 4 ложно-отрицательных результата: найденные при МРТ опухоли носоглотки (в 3 случаях) и гортани (в 1 случае) не визуализировались при ФЛС. У 3 больных выявлены состояния, не связанные с опухолевым процессом (гиперплазия лимфоидной ткани в области корня языка и миндалин, инфильтрация слизистой межчерпаловидного пространства без атипии, крупнобугристая ригидная слизистая надсвязочного пространства неопухолевой природы).

68 пациентам была выполнена МРТ мягких тканей шеи с контрастированием. У 62 больных подтверждено наличие метастазов. У 38 пациентов при исследовании определялась первичная опухоль (14 – новообразование носоглотки, 7 – небной миндалины, 8 – гортани, 3 – гортаноглотки, 3 – корня языка, 3 – других отделов ротоглотки). При этом для 14 больных МРТ мягких тканей шеи стала первым методом выявления новообразования в цепочке обследования (8 – опухоль носоглотки, 2 – корня языка, 2 – небной миндалины, 1 – гортани, 1 – гортаноглотки) (Табл. 3, 4).

Таблица 3

Показатель выявления первичной опухоли (Detection Rate) при МРТ мягких тканей шеи, выполняемой после ЛОР-осмотра

Локализация опухоли	Выявлено опухолей		Показатель выявления DR, %	
	Всего	При ЛОР-осмотре	На МРТ при отрицательных результатах ЛОР-осмотра	
Носоглотка	14	6	8	57,1±13,7
Гортаноглотка	7	6	1	14,3±14,3
Гортань	17	16	1	5,9±5,9
Небная миндалина	21	19	2	9,5±6,6
Корень языка	6	4	2	33,3±21,1
ВСЕГО	65	51	14	21,5±5,1

Таблица 4

Показатель выявления первичной опухоли (Detection Rate) при МРТ мягких тканей шеи, выполняемой после ЛОР-осмотра и фиброфаринголарингоскопии

Локализация опухоли	Выявлено опухолей		Показатель выявления DR, %	
	В с е г о	При ЛОР-осмотре и фиброфаринго- ларингоскопии	На МРТ при отрицательных результатах ЛОР-осмотра и фиброфаринголарингоскопии	
Носоглотка	11	8	3	27,3±14,1
Гортань	19	18	1	5,3±5,3
ВСЕГО	30	26	4	13,3±6,1

Как следует из таблиц 3 и 4, показатель выявления первичной опухоли на МРТ в значительной степени зависит от локализации новообразования. МРТ мягких тканей шеи вносит наибольший вклад в выявление опухолей носоглотки (DR=57,1%) и корня языка (DR=33,3%) – зон, адекватный осмотр которых затруднен. Меньшее значение исследование имеет для выявления новообразований гортаноглотки, ротоглотки, небной миндалины и гортани. Наименьший размер выявленной опухоли в нашей серии наблюдений составил: в носоглотке – 5 мм, в гортаноглотке – 13 мм, в гортани – 15 мм, в корне языка – 27 мм, в небной миндалине – 15 мм, в других отделах ротоглотки – 15 мм. Отмечено 2 ложно-положительных и 2 ложно-отрицательных результата. В одном случае было выявлено утолщение задней стенки носоглотки до 12 мм, опухолевая природа которого при последующем обследовании и наблюдении не подтвердилась. У другого пациента определялось четко очерченное экзофитное образование в корне языка 19x10x10 мм, активно накапливающее контрастный препарат, которое позднее было верифицировано гистологически как гемангиома. У одного больного выявленная при ЛОР-осмотре и подтвержденная морфологически опухоль корня языка на МРТ не определялась. В другом случае на фоне массивного метастатического поражения лимфатических узлов шеи новообразование гортани не удалось визуализировать.

21 пациенту была выполнена МРТ головного мозга. У 3 пациентов определялась первичная опухоль, которая была диагностирована ранее по сканам МРТ мягких тканей шеи (2 случая опухоли основной пазухи, 1 случай новообразования ячеек решетчатого лабиринта). У 1 пациентки определялось метастатическое поражение головного мозга. Ложно-положительных результатов при исследовании не отмечено.

32 пациентам была выполнена КТ мягких тканей шеи с контрастированием. У 22 больных подтверждено наличие метастазов. В 15 случаях при исследовании, выполненном до начала лечения, определялась первичная опухоль области головы и шеи (в 7 – новообразование гортани, 3 – небной миндалины, 2 – гортаноглотки, 2 – носоглотки, 1 – ротоглотки). При этом для 5 пациентов компьютерная томография мягких тканей шеи

стала первым методом выявления опухолевого очага в диагностической цепочке: у 2 – гортани, у 2 – носоглотки, у 1 – ротоглотки. (Табл. 5).

Таблица 5

Показатель выявления первичной опухоли (Detection Rate) при КТ мягких тканей шеи, выполняемой после ЛОР-осмотра

Локализация опухоли	Выявлено опухолей		Показатель выявления DR, %	
	Всего	При ЛОР-осмотре	На КТ при отрицательных результатах ЛОР-осмотра	
Носоглотка	8	6	2	25,0±16,4
Ротоглотка	6	5	1	16,7±16,7
Гортань	18	16	2	11,1±7,6
ВСЕГО	32	27	5	15,6±6,5

Из таблицы 5 следует, что КТ мягких тканей шеи позволяет дополнительно выявить до 25% опухолей носоглотки, что существенно меньше в сравнении с МРТ (57,1%). Относительно других локализаций показатель выявления при КТ значимо не отличался от такового при МРТ. По нашим данным наименьший размер выявленной опухоли в гортани составил 17 мм, в небной миндалине – 24 мм, в носоглотке – 10 мм, в гортаноглотке – 20 мм, в ротоглотке – 20 мм. При исследовании было отмечено 5 ложно-отрицательных результатов. Аденокарцинома, исходящая из ячеек решетчатого лабиринта, была расценена как гипертрофия слизистой оболочки. В 2 случаях не определялось новообразование носоглотки. У 2 больных диагностированная при ЛОР-осмотре опухоль небной миндалины на КТ не визуализировалась.

8 пациентам была выполнена ПЭТ с 18-FDG. Во всех 8 случаях определялось поражение шейных лимфатических узлов. Первичная опухоль обнаружена у 4 больных (у 1 – гортаноглотки, у 2 – ротоглотки, у 1 – ячеек решетчатой кости). Для 2 пациентов ПЭТ стала первым методом выявления опухоли (1 – ротоглотки, 1 – гортаноглотки). В обоих случаях это были пациенты, проходившие лечение по поводу метастазов в лимфатических узлах шеи. Первичная опухоль у них была выявлена в процессе лечения и наблюдения, до ПЭТ производился только периодический ЛОР-осмотр. У оставшихся 2 пациентов опухоль из ячеек решетчатого лабиринта подтверждалась при МРТ, опухоль ротоглотки – при ЛОР-осмотре, МРТ и ФЛС. Наименьший размер опухоли в ротоглотке при этом составил 27 мм, в гортаноглотке и решетчатом лабиринте – 15 мм. У 3 больных отмечены ложно-положительные результаты в виде гиперфиксации РФП в гортаноглотке и легких при отсутствии опухолевых изменений. В 1 случае выявлено метастатическое поражение ребер. У 1 пациента определялось повышенное накопление РФП в панкреато-

дуоденальной зоне, что соответствовало стенке кишки. Имеющиеся в нашем распоряжении данные не позволяют оценить эффективность метода.

38 пациентов из 126 подверглись различным методам обследования, получали лечение по поводу метастатического поражения шейных лимфатических узлов и оставались под наблюдением без выявленного первичного очага. Ещё у 5 пациентов первичная опухоль проявилась во время лечения и наблюдения в сроки от 1 года до 10 лет. Таким образом, к моменту начала лечения не удалось выявить первичную опухоль у $34,1 \pm 4,2\%$.

Выводы

1. У больных опухолями головы и шеи с метастазами в регионарных лимфатических узлах ЛОР-осмотр позволяет обнаружить $66,7 \pm 5,2\%$ первичных опухолей.
2. Фиброфаринголарингоскопия, выполняемая после ЛОР-осмотра, дополнительно выявляет еще $17,6 \pm 6,6\%$ новообразований.
3. Показатель выявления для МРТ мягких тканей шеи, проводимой после ЛОР-осмотра, составляет $21,5 \pm 5,1\%$, что позволяет рекомендовать этот метод в качестве стандартной процедуры поиска первичной опухоли при метастазах в лимфатических узлах шеи.
4. При наличии противопоказаний к выполнению МРТ возможно использование КТ мягких тканей шеи как метода с показателем выявления $15,6 \pm 6,5\%$.
5. У $34,1 \pm 4,2\%$ больных с метастазами в лимфатических узлах шеи не удалось выявить первичную опухоль до начала лечения.

Литература

1. Вагнер Р.И., Валдина Е.А., Мушковская Ю.И. Метастазы в лимфатические узлы шеи рака невыявленной локализации // Вопросы онкологии.- 1972.- №2.- С. 9-13.
2. Вагнер Р.И., Мушковская Ю.И., Валдина Е.А. Возможности лечения метастазов скрыто протекающего рака органов головы и шеи в регионарные лимфатические узлы // Материалы 3-й итоговой научной конференции Научно-исследовательского института онкологии.- 1968.- С. 29-30.
3. Зинченко С.В. Современные подходы к диагностике и лечению больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. Автореф. дис. докт. мед. наук.- 2011.- 43 с.
4. Канаев С.В., Дьяченко А.Д. Лучевая терапия злокачественных опухолей головы и шеи // Практическая онкология.- 2003.- №1.- С. 15-24.

5. Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. М.- 2002 г.
6. Комаров И.Г., Комов Д.В., Гуртовая И.Б. Диагностическая тактика у больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага: методические указания // М.: Изд. группа ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2005. 18с.
7. Федорова Н.В. Оптимизация тактики, диагностики и лечения больных с метастазами злокачественных опухолей в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага // Автореф. дис. канд. мед. наук.- Уфа.- 2010.- 21с.
8. Altman D.G., Bland J.M. Statistics Notes: Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity // BMJ.- 1994.- Vol. 308.- P. 1552.
9. Benjamin E., Greenberg B.A. Cervical lymph node metastasis from unknown primary sites: An unresolved problem in management // Article first published online: 23 JUN 2006. DOI: 10.1002/1097-0142(196608)19:8<1091: AID CNCR2820190807>3.0. CO; 2-4. Cancer.- 1966.- Aug.- Vol. 19.- Issue 8.- P. 1091-1095.
10. De Bree R. The real additional value of FDG-PET in detecting the occult primary tumour in patients with cervical lymph node metastases of unknown primary tumour // Eur. Arch. Otorhinolaryngol.- 2010.- Nov.- Vol. 267(11).- P. 1653-1655.
11. Iganej S., Kagan R., Anderson P., Rao A., Tome M., Wang R., Dowlatshahi M., Cosmatos H., Morgan T. Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary: management options and patterns of relapse // Head Neck.- 2002.- Mar.- Vol. 24(3).- P. 236-246.
12. Jereczek-Fossa B.A., Jassem J., Orecchia R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary // Cancer Treat. Rev.- 2004.- Apr.- Vol. 30(2). P. 153-164.
13. Registrar M., Mohan C., Sharma M.L., Mahandru N.K., Kapoor H.L. Incidence of occult primary – their diagnosis and non surgical management // Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery.- October–December 1997.- Vol. 49.- Issue 4.- P. 350-352.
14. Rusthoven K.E, Koshy M., Paulino A.C. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph nodes metastases from unknown primary tumor // Cancer.- 2004.- Vol. 101.- P. 2642-2649.
15. [Strojan P.](#), [Ferlito A.](#), [Medina J.E.](#) et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck.-P. I. A review of diagnostic

approaches // [Head Neck](#). - 2011.- Oct.- №27.- doi: 10.1002/hed.21898. [Epub ahead of print].

16. Waltonen J.D., Ozer E., Hall N.C., Schuller D.E., Agrawal A. Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: Evolution and efficacy of the modern workup // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.- 2009.- Vol. 135(10).- P. 1024-1029. doi:10.1001/archotol.128.1.58.