

Przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy grupy 127 chorych z przerzutami raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyjnych z nieznanego ogniska pierwotnego, leczonych radykalnie w Centrum Onkologii w Krakowie w latach 1971–2001.

Leczenie skojarzone, tj. operacyjne z uzupełniającą radioterapią zastosowano u 63 chorych, pozostałych leczono samodzielnym napromienianiem. U 34 chorych ze znacznie zaawansowanym niskozróżnicowanym rakiem zastosowano chemioterapię indukcyjną: CDDP + 5FU. 41 chorych na raka o niskim stopniu zróżnicowania napromieniano na układ chłonny szyi i gardło, u pozostałych chorych teren napromieniany obejmował tylko układ chłonny szyi. Wiązkę fotonową zastosowano u 115 chorych, podając dawkę całkowitą średnio 5 850 cGy, 12 chorych napromieniano neutronami, dawka całkowita wynosiła średnio 1 274 cGy<sub>n, gamma</sub>. Prognozowane 5-letnie przeżycia bezobjawowe wynoszą 38,3 proc., 10-letnie – 35,5 proc., prognozowane 5-letnie wyleczenia miejscowe wynoszą 51,1 proc., 10-letnie – 45,2 proc.

Na prawdopodobieństwo przeżycia bezobjawowego i wyleczenia miejscowego wpływa niski stopień zaawansowania przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych, niskie zróżnicowanie raka, napromienianie nie tylko układu chłonnego szyi, ale także gardła.

Przyczyną niepowodzenia miejscowego u 13 chorych była wznowa lokoregionalna, u 35 chorych nie uzyskano całkowitej regresji guza. Przerzuty odległe stwierdzono u 24 chorych. Ognisko pierwotne ujawniło się w obszarze głowy lub szyi u 16 chorych, spośród tych chorych tylko u 3 napromieniano układ chłonny szyi i gardła. Tolerancja leczenia była zadowalająca.

Przeprowadzona analiza pozwoliła na stwierdzenie, że rokowanie u chorych z przerzutami płaskonabłonkowego raka do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego jest poważne. Niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest wyższe zaawansowanie zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych. Korzystnie na wynik leczenia wpływa objęcie napromienianiem gardła i układu chłonnego szyi.

**Słowa kluczowe:** przerzuty do węzłów chłonnych szyjnych, nieznanne ognisko pierwotne.

## Rola radioterapii w leczeniu chorych z przerzutami raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyjnych z nieznanego ogniska pierwotnego

*Radiotherapy of patients with squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from unknown primary site*

Joanna Pszon, Jan Skotyszewski, Katarzyna Pudełek

Klinika Radioterapii, Centrum Onkologii, Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

### Wstęp

Chorzy z przerzutami złośliwego nowotworu z nieznanego ogniska pierwotnego stanowią ok. 3 do 5 proc. wszystkich chorych na nowotwory złośliwe [1–3]. Rokowanie u większości tych chorych jest złe, mediana przeżycia jest niższa od 6 mies. i ok. 85 proc. chorych umiera przed upływem roku od rozpoznania [1]. Jednak w grupie chorych z przerzutami raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyjnych z nieznanego ogniska pierwotnego rokowanie jest lepsze, odsetki przeżyć 3-letnich chorych leczonych radykalnie wynoszą od 27 do 52 proc. w zależności od stopnia klinicznego zaawansowania [4, 5]. W związku z tym większość chorych kwalifikowana jest do radykalnego leczenia onkologicznego. Sprawami dyskusyjnymi są: zakres zabiegów chirurgicznych, relacja czasowa pomiędzy chirurgią i radioterapią, rola leczenia chemicznego oraz taktyka napromieniania (teren napromieniania, dawka promieniowania).

Celem pracy jest ocena wyników radioterapii chorych z przerzutami płaskonabłonkowego raka do węzłów chłonnych szyjnych z nieznanego ogniska pierwotnego, leczonych w Centrum Onkologii w Krakowie.

### Materiał i metody

W okresie od 1.01.1971 r. do 31.12. 2001 r. w Centrum Onkologii w Krakowie napromieniano 187 chorych z przerzutami płaskonabłonkowego raka do węzłów chłonnych szyjnych z nieznanego ogniska pierwotnego. Przedmiotem obecnej analizy jest grupa 127 chorych napromienianych z intencją radykalnego leczenia. U pozostałych 60 chorych napromienianie miało charakter paliatywny i ta grupa jest przedmiotem odrębnej analizy.

U wszystkich chorych po stwierdzeniu przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych szyjnych przeprowadzono diagnostykę, mającą na celu wykrycie ogniska pierwotnego, ale punktu wyjścia nowotworu nie udało się ustalić.

Wiek chorych wahał się od 18 do 76 lat, średnio wynosił 55,6 lat, mediana 64 lata. W analizowanej grupie było 25 kobiet i 102 mężczyzn. Stopień zaawansowania procesu nowotworowego w obrębie zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych zgodnie z klasyfikacją TNM UICC z 1997 r. przedstawiono w tab. 1. [6].

U wszystkich chorych obecność przerzutów płaskonabłonkowego raka do węzłów chłonnych potwierdzona była badaniem mikroskopowym. Stopień zróżnicowania nowotworu przedstawia tab. 2.

The paper presents results of a retrospective analysis of 127 patients with squamous cell carcinoma metastatic to the cervical lymph nodes from an unknown primary site radically treated in the Center of Oncology in Kraków between 1971 and 2001.

Sixty three patients received combined therapy (surgery with postoperative irradiation), while sixty four patients underwent radiotherapy alone. Thirty four patients with N3, poorly differentiated carcinomas received induction chemotherapy CDDP + 5 FU. Forty one patients with poorly differentiated carcinomas received radiotherapy for both sides of the neck and all potential primary sites in the pharynx. Ipsilateral neck irradiation was delivered to 84 patients, 2 patients had both sides of the neck treated. One hundred and fifteen patients were treated with megavoltage external beam radiation with a total dose of 5850 cGy (on average), 12 patients were treated with fast neutrons with a total dose of 1274 cGy n, gamma (on average). The 5-year disease-free survival rate was 38.3%, while 10-year rate was 35.0%. The 5-year local control was positively correlated with tumor stage, histological grade, and irradiation of the whole pharynx.

In thirteen patients local recurrence developed, and 35 patients did not have a complete response of the neck metastases. Twenty four patients developed distant metastases.

The primary tumor site was later discovered in 16 patients' head and neck organs, and only 3 of these patients were irradiated for bilateral neck and potential primary tumor sites. The treatment was well tolerated.

Conclusions: our results suggest that the prognosis for the patients with squamous-cell cancer metastases in the cervical lymph nodes from an unknown primary site is rather poor. Patients with advanced stages of disease face a worse outcome. The prognosis improves when a large field prophylactic mucosal radiation therapy is applied.

**Key words:** cervical lymph nodes metastases, unknown primary site.

**Tabela 1.** Stopień zaawansowania zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych wg klasyfikacji TNM UICC 1997

**Table 1.** TNM classification of metastatic cervical lymph nodes

Stopień N	Liczba chorych	Proc.
N1	3	2,4
N2	35	27,6
N3	89	70,0

**Tabela 2.** Stopień zróżnicowania nowotworu

**Table 2.** Histological differentiation

Stopień zróżnicowania	Liczba chorych	Proc.
nieokreślony	26	20,5
rak niskozróżnicowany	57	44,9
rak o pośrednim i wysokim stopniu zróżnicowania	44	34,6

W toku obserwacji ognisko pierwotne nowotworu ujawniło się u 18 (14,2 proc.) chorych, w 6 przypadkach zlokalizowane było w krtani, w 4 w nosowej części gardła, w 3 w migdałku, w 2 w płucu, po 1 przypadku w korzeniu języka, krtaniowej części gardła i uchu środkowym.

Leczenie skojarzone, tj. leczenie chirurgiczne i następnie radioterapię zastosowano u 63 (49,6 proc.) chorych. U 31 chorych wykonano operację sposobem Crile'a, a u 32 chorych zabieg ograniczono do usunięcia zajętych przez przerzut nowotworu węzłów chłonnych. Czas między leczeniem operacyjnym a rozpoczęciem radioterapii wynosił od 1 do 10 mies., średnio 2,5 mies., mediana 2 mies. W momencie rozpoczynania radioterapii aż u 30 (47,6 proc.) spośród wszystkich 63 chorych poddanych leczeniu chirurgicznemu stwierdzano wznowę nowotworu w terenie operowanym.

U 34 (26,8 proc.) chorych na znacznie zaawansowanego, niskozróżnicowanego raka zastosowano indukcyjną chemioterapię: cisplatynę i 5-fluorouracyl w typowych dawkach, 9 (7 proc.) chorych otrzymało chemioterapię wg innych schematów. U 1 (0,8 proc.) chorego zastosowano radioterapię skojarzoną z równoczesnym podawaniem cisplatyny.

U 41 (32,3 proc.) chorych, u których rozpoznano raka o niskim stopniu zróżnicowania teren napromieniany obejmował układ chłonny szyi i gardło, napromienianie wyłącznie układu chłonnego szyi po jednej stronie przeprowadzono u 84 (66,1 proc.) chorych, obustronnie u 2 (1,6 proc.) chorych. U 115 chorych stosowano napromienianie wiązką fotonową, dawka całkowita wahała się od 2 800 cGy (1 chory) do 8 000 cGy, średnio 5 850 cGy, mediana 6 000 cGy. 12 chorych napromieniano neutronami, dawka całkowita wynosiła od 1 040 do 1 452 cGy<sub>n, gamma</sub>, średnio 1 274, mediana 1 300 cGy<sub>n, gamma</sub>. Dawka frakcyjna wynosiła od 170 cGy do 300 cGy, średnio 200 cGy, mediana 200 cGy dla promieniowania fotonowego. Wielkość dawki frakcyjnej chorych napromienianych neutronami wynosiła 66 lub 260 cGy<sub>n, gamma</sub>. Dokładniejszą charakterystykę radioterapii neutronowej przedstawiono w poprzednich opracowaniach [7].

Tolerancja leczenia była dobra. Wczesny odczyn w zakresie błony śluzowej albo skóry oceniono jako G1 u 72 (56,7 proc.) chorych, G2 u 37 (29,1 proc.), G3 u 18 (14,2 proc.). Odczyn późny obserwowano u 24 (19,0 proc.) chorych; zwłóknienie stwierdzono u 17 (13,4 proc.) chorych, martwicę skóry u 4 (3,2 proc.), a przetokę u 3 (2,4 proc.) chorych.

Kryterium oceny wyników leczenia są odsetki 5- i 10-letnich przeżyć całkowitych i bezobjawowych oraz wyleczeń miejscowych oszacowane metodą Kaplana Meiera. Przeprowadzono analizę wpływu czynników populacyjno-klinicznych i terapeutycznych na wyniki leczenia. Do porównania różnic

wykorzystano test *log rank*, przyjmując poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ . Przeprowadzono również analizę wg modelu Coxa.

## Wyniki

W okresie obserwacji, wynoszącym od 1 do 32 lat, zmarło 87 chorych, w tym 68 z powodu nowotworu, a 19 z innych przyczyn. Żyje bez objawów nowotworu 32 (25,2 proc.) chorych. Wznowę miejscową stwierdzono u 13 (10,2 proc.) chorych, u 35 (27,5 proc.) chorych nie uzyskano całkowitej regresji guza. Przerzuty odległe stwierdzono u 24 (18,9 proc.) chorych.

Odsetek prognozowanych przeżyć całkowitych 5-letnich wynosi 37,7 proc., 10-letnich 21,1 proc. Odsetek prognozowanych przeżyć bezobjawowych 5-letnich w badanej grupie chorych wynosi 38,3 proc., 10-letnich – 35,0 proc. Odsetki prognozowanych wyleczeń miejscowych w badanej grupie wynoszą: 51,5 proc. 5-letnich i 45,2 proc. 10-letnich.

W tab. 3. przedstawiono prognozowane odsetki 5- i 10-letnich przeżyć całkowitych i bezobjawowych w zależności od wieku, płci, stopnia zróżnicowania nowotworu, zaawansowania klinicznego, zastosowania leczenia chirurgicznego.

**Tabela 3.** Wyniki leczenia – przeżycia a czynniki kliniczne i terapeutyczne

**Table 3.** Results of treatment – survival according to clinical and therapeutic prognostic factors

Cecha	Liczba chorych	5–10-letnie prognozowane odsetki przeżyć całkowitych	5–10-letnie prognozowane odsetki przeżyć bezobjawowych	
wiek w latach:	≤60	65	46,9/36,5	43,7/37,9
	>60	62	27,7/8,4	32,7/32,7
			<b>p=0,0041</b>	p=0,3036
płeć: kobiety	25	58,7/25,4	57,7/57,7	
mężczyźni	102	32,4/20,8	33,1/28,5	
		P=0,0770	<b>p=0,0357</b>	
stopień zróżnic.:	G1 i 2	44	32,0/10,2	27,7/23,1
	G3	57	49,0/33,8	49,8/46,5
	Gx	26	22,4/11,2	29,0/29,0
			<b>p=0,0302</b>	<b>p=0,0091</b>
zaawansowanie:	N1	3	66,7	66,7
	N2	35	61,3/26,0	58,4/58,4
	N3	89	27,9/16,1	29,1/24,3
			<b>p=0,0084</b>	<b>p=0,018</b>
lec. chirurgiczne:	Nie	64	26,7/18,5	33,8/33,8
	Tak	63	48,1/22,7	42,6/37,1
			<b>p=0,0457</b>	p=0,1542
CHT indukcyjna:	Nie	83	38,7/20,3	38,0/35,4
	Tak	34	44,9/16,7	51,9/41,5
			p=0,2772	p=0,2604
obszar napromieniania:	węzły chłonne	86	22,9/9,9	18,7/18,7
	węzły chł. + gardło	41	71,9/52,4	79,3/68,4
			<b>p=0,0000</b>	<b>p=0,0000</b>
d. całk.: fotony ≤5 500 cGy	34	36,5/13,9	37,6/37,6	
	fotony >5 500 cGy	81	42,5/28,0	41,0/36,0
	neutrony	12	7,7	22,0
			<b>p=0,0340</b>	p=0,0791

**Tabela 4.** Analiza czynników rokowniczych dla przeżyć wg modelu Coxa

**Table 4.** Multivariate analysis of prognostic factors for survival according to Cox model

Cecha	Wariant	Przeżycia całkowite		Przeżycia bezobjawowe	
		ryzyko względne	p	ryzyko względne	p
obszar napromieniany	węzły + gardło	1,00		1,00	
	węzły	3,36	<b>0,0000</b>	5,00	<b>0,0000</b>
N	N1 + N2	1,00		1,00	
	N3	1,85	<b>0,0222</b>	2,32	<b>0,0057</b>
stopień zróżnicowania	G1 + G2 + G3	1,0		1,00	
	nieokreślony	2,08	<b>0,0056</b>	2,24	<b>0,0043</b>

gicznego, chemioterapii indukcyjnej, napromienianego terenu, dawki całkowitej promieniowania. Na prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego istotnie wpływa wiek chorych poniżej 60 lat, rozpoznanie raka niskozróżnicowanego, niższe zaawansowanie kliniczne, zastosowanie przed radioterapią leczenia chirurgicznego, objęcie napromienianiem terenu gardła i układu chłonnego szyi, zastosowanie wysokiej dawki promieniowania fotonowego. Gorsze wyniki uzyskane w grupie chorych napromienianych neutronami wynikają z kwalifikowania do tej metody leczenia chorych na zaawansowanego raka o wysokim stopniu zróżnicowania. Na prawdopodobieństwo przeżycia bezobjawowego statystycznie znamienne wpływa płeć żeńska, niskie zróżnicowanie raka, niski stopień zaawansowania klinicznego, napromienianie obszaru gardła i układu chłonnego szyi.

Wyniki analizy czynników rokowniczych wg modelu Coxa przedstawiono w tab. 4. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi zarówno dla przeżyć całkowitych, jak i bezobjawowych jest wysoki stopień zaawansowania zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych, nieokreślone zróżnicowanie raka, ograniczenie napromieniania do węzłów chłonnych szyi.

W tab. 5. przedstawiono odsetki wyleczeń miejscowych w zależności od wieku, płci, zaawansowania, zastosowania leczenia chirurgicznego, chemioterapii indukcyjnej, dawki i rodzaju napromieniania, obszaru objętego radioterapią. W badanej grupie chorych niekorzystnie na prawdopodobieństwo wyleczenia miejscowego wpływało duże zaawansowanie zmienionych węzłów chłonnych, nieokreślone

w badaniu histologicznym zróżnicowanie raka, ograniczenie terenu napromieniania do układu chłonnego szyi. Analiza czynników rokowniczych wg modelu Coxa potwierdziła powyższe wyniki (tab. 4.)

W toku obserwacji ognisko pierwotne ujawniło się u 16 chorych w terenie głowy lub szyi, spośród tych chorych tylko u 3 napromieniano węzły chłonne szyjne i gardło, u 13 napromienianiem objęto tylko układ chłonny szyjny po jednej stronie.

U 24 chorych w toku obserwacji wystąpiły przerzuty odległe nowotworu.

## Dyskusja

W większości ośrodków leczenie chorych z przerzutami płaskonabłonkowego raka do węzłów chłonnych szyjnych z nieznanego ogniska pierwotnego o zaawansowaniu N1 nie budzi kontrowersji. Dobre wyniki uzyskuje się stosując samodzielne leczenie chirurgiczne lub samodzielne leczenie napromienianiem, a w razie występowania niekorzystnych czynników rokowniczych (zajęcia kilku węzłów lub naciekania raka poza torebkę węzła) zalecane jest leczenie skojarzone, operacyjne z uzupełniającą radioterapią [2, 5, 8–10].

Poglądy na sposób leczenia chorych, u których zaawansowanie zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych oceniono jako N2 i N3 nie są zgodne. W wielu ośrodkach preferuje się leczenie skojarzone, operacyjne i napromienianie całego układu chłonnego szyi i gardła. Ten sposób postępowania jest zalecany, ponieważ u chorych po samodzielnym leczeniu operacyjnym często stwierdza się ujawnienie ogniska pierwotnego w obrębie gardła; w materiale De Braud i wsp. tacy chorzy stanowili ponad 40 proc. [11]. Na-

**Tabela 5.** Wyleczenia miejscowe a czynniki kliniczne i terapeutyczne  
**Table 5.** Local control according to clinical and therapeutic prognostic factors

Cecha	Liczba chorych	Odsetki wyleczeń miejscowych 5-letnich/10-letnich	P
wiek w latach:	≤60	65	57,6/54,5
	>60	62	44,4/33,3
			0,1715
płeć:	kobiety	25	65,3/65,3
	mężczyźni	102	47,2/39,1
			0,0517
zaawansowanie:	N1+ N2	38	70,5/70,5
	N3	89	42,0/33,6
			<b>0,0008</b>
st. zróżnicowania:	Gx	26	26,7/26,7
	G1 + G2	44	41,1/27,8
	G3	57	69,9/69,9
			<b>0,0001</b>
lecz. chirurgiczne:	nie	64	46,1/46,1
	tak	63	56,3/45,9
			0,1421
CHT indukcyjna:	nie	83	60,0/56,5
	tak	34	54,9/54,9
			0,8056
obszar napromieniania:			
	węzły	86	33,7/27,0
	węzły + gardło	41	85,9/80,6
			<b>0,0000</b>
dawka całkowita			
fotony ≤5 500	34	51,5/38,7	
fotony >5 500	81	52,9/41,9	
neutrony	12	38,5	0,0949

**Tabela 6.** Analiza czynników rokowniczych dla wyleczeń miejscowych wg modelu Coxa  
**Table 6.** Multivariate analysis of prognostic factors for local control according to Cox model

Cecha	Wariant	Wyleczenia miejscowe	
		ryzyko względne	p
N	N1 + N2	1,00	0,0125
	N3	2,44	
obszar napromieniany	węzły + gardło	1,00	0,0000
	węzły	6,40	

tomiast Carlson i wsp. obserwowali u chorych napromienianych na jedną stronę szyi wystąpienie niepowodzenia w obrębie układu chłonnego po stronie przeciwnej w 15 proc. przypadków [12]. Podobnie Jesse i wsp. stwierdzali u chorych napromienianych wyłącznie na zmienione węzły chłonne ujawnienie się ogniska pierwotnego najczęściej w krtaniowej części gardła lub wznowę nowotworu w węzłach chłonnych strony przeciwnej [13].

Reddy i wsp. uzyskali lepsze wyniki leczenia, dotyczące zarówno wyleczeń miejscowych, jak i przeżyć bezobjawowych u chorych, u których wycięto węzły chłonne szyi, a następnie napromieniano. Objęcie napromienianiem gardła i obustronnie układu chłonnego szyi pozwoliło na zmniejszenie odsetka chorych, u których ognisko pierwotne ujawniło się w obrębie gardła (8 proc. vs 44 proc. u chorych napromienianych tylko na zmienione węzły), a także rzadziej występowały niepowodzenia po drugiej stronie szyi (14 proc. vs 43 proc.). W całej badanej grupie chorych 5-letnie przeżycia bezobjawowe osiągnięto u 51 proc. chorych, a wyleczenie miejscowe u 73 proc. chorych. Niekorzystnym czynnikiem rokowniczym było ujawnienie się ogniska pierwotnego nowotworu [5].

Do zwolenników napromieniania gardła i całego układu chłonnego szyi należą także Maulard i wsp., którzy w grupie 113 chorych uzyskali 38 proc. 5-letnich przeżyć bezobjawowych, wystąpienie wznowy miejscowej stwierdzono u 13,7 proc. chorych. Ognisko pierwotne w terenie napromienianym ujawniło się tylko u 2,6 proc. chorych [10].

Davidson i wsp. z *Memorial Sloan-Kettering* w grupie 73 chorych, u których w większości napromienianiem objęto cały układ chłonny szyi i gardło uzyskali 5-letnie przeżycia u 45 proc. chorych, a miejscowe wyleczenie nowotworu u 74 proc. chorych [14].

Sąsiadek i wsp. z Centrum Onkologii w Gliwicach wśród radykalnie leczonych chorych uzyskali 48 proc. 3-letnich przeżyć bezobjawowych. Autorzy ci zalecają napromienianie całego układu chłonnego szyi i błony śluzowej trzech pięter gardła i krtani po uprzednim wycięciu węzłów szyjnych [15].

Do przeciwników rutynowego napromieniania całego układu chłonnego szyi i gardła należą Marcial-Vega i wsp., którzy zalecają u chorych z przerzutami do węzłów o zaawansowaniu N1 z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi i w wyższych stopniach zaawansowania napromienianie układu chłonnego szyi po stronie zmienionych węzłów z ewentualnym włączeniem w teren napromieniany

błony śluzowej gardła po zajętej stronie. Napromienianie szyi obustronnie i całego gardła u chorych, u których uzyskano ujemne wyniki badań endoskopowych z pobraniem wycinków wg Marcial-Vega i wsp. jest uzasadnione tylko wtedy, gdy przerzuty występują obustronnie lub gdy zajęte są węzły chłonne szyjne tylne. Wskazaniem do napromieniania dużego obszaru jest także rozpoznanie raka niskozróżnicowanego [9].

Glynne-Jones i wsp. z *Middlesex Hospital* tylko u 1 spośród 87 leczonych radykalnie chorych przeprowadzili napromienianie nosowej części gardła. 5-letnie przeżycia bezobjawowe autorzy uzyskali u 40 proc. chorych, a wyleczenie miejscowe u 64 proc. chorych. Na podstawie analizy własnego materiału, jak również 23 publikowanych badań z lat 1963–1986, w których poddano ocenie 1 726 chorych, autorzy ci stwierdzili, że tylko u 12 proc. chorych ognisko pierwotne zlokalizowane było powyżej obojczyków, najczęściej w nosowej części gardła. Dlatego też Glynne-Jones i wsp. nie rekomendują rutynowego napromieniania gardła, gdy brak poważnych przesłanek przemawiających za lokalizacją ogniska pierwotnego w nosowej części gardła. Za takie przesłanki uważają zajęcie węzłów chłonnych szyjnych tylnych, zwłaszcza obustronnie, rozpoznanie histopatologiczne nisko zróżnicowanego raka, zmiany w nosowej części gardła stwierdzane endoskopowo pomimo ujemnej biopsji, narodowość chińska, wiek poniżej 30 lat, podniesiony poziom przeciwciał EBV lub obecność w materiale biopsyjnym jądrowego antygenu EBV. Autorzy ci zalecają napromienianie szyi po stronie guza dawką 60 Gy w 30 frakcjach, a w przypadku masywnych zmian leczenie operacyjne z uzupełniającą radioterapią [16].

Podobnie Weir i wsp. z *Princess Margaret Hospital* na podstawie wyników leczenia grupy 144 chorych uważają, że napromienianie nosowej części gardła i szyi obustronnie jest wskazane tylko w przypadku uzasadnionych podejrzeń, że proces nowotworowy jest tam zlokalizowany. Według tych autorów napromienianie ograniczonymi polami pozwala uniknąć uciążliwych późnych powikłań, a nie powoduje pogorszenia wyników leczenia [17].

Coster i wsp. z *Mayo Clinic* na podstawie przeglądu piśmiennictwa wyodrębnili 3 grupy chorych w zależności od sposobu leczenia. Samodzielne leczenie operacyjne zastosowano u 211 pacjentów, 323 chorych leczono samodzielnie lub pooperacyjnym napromienianiem na teren szyi, 489 chorych napromieniano na gardło i szyję obustronnie, samodzielnie lub pooperacyjnie. Według tych autorów napromienianie dużego obszaru nie poprawiało wyników leczenia [8].

We wszystkich cytowanych badaniach wyniki leczenia chorych o zaawansowaniu N3 były złe. De Braud i wsp. z *Wayne State University* w Detroit na podstawie retrospektywnej analizy wyników leczenia 41 chorych proponują u chorych z węzłami o zaawansowaniu N2, N3 podanie co najmniej 3 serii chemioterapii indukcyjnej opartej na CDDP, co pozwala na uzyskanie całkowitej regresji, a także wydłuża przeżycia. Leczenie operacyjne autorzy zalecają w razie wystąpienia wznowy [11].

Chrzanowska przedstawiła w 1979 r. ocenę skuteczności leczenia chorych z przerzutami nowotworów złośliwych z nieznanego ogniska pierwotnego leczonych w Centrum Onkologii w Krakowie. Wśród chorych z jednym ogniskiem przerzutowym nowotworu po samodzielnym leczeniu napromienianiem uzyskano 36 proc. 5-letnich przeżyć bezobjawowych, leczenie skojarzone operacyjne i napromienianiem pozwoliło na osiągnięcie 66,6 proc. 5-letnich przeżyć bezobjawowych [18].

W analizowanej obecnie grupie chorych, wyniki uzyskane w późniejszym okresie w Centrum Onkologii w Krakowie, tj. 38,5 proc. prognozowanych 5-letnich przeżyć bezobjawowych i 51,1 proc. prognozowanych wyleczeń miejscowych, są zbliżone do podawanych w piśmiennictwie, chociaż aż u 70 proc. chorych zaawansowanie klinicznie zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych oceniono jako N3. Oczywiście, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym dla przeżyć i wyleczeń miejscowych jest zaawansowanie nowotworu. W naszym materiale najsilniejszym korzystnym czynnikiem rokowniczym okazało się objęcie napromienianiem gardła i układu chłonnego szyi. A więc nasze wyniki potwierdzają zasadność napromieniania gardła wraz z układem chłonnym szyi. Uważamy, że napromienianie gardła z zastosowaniem technik bocznych wiązek przeciwstawnych nie tylko może prowadzić do wyleczenia ewentualnego ogniska pierwotnego w tym terenie, lecz także pozwala na uzyskanie lepszego rozkładu dawki w obszarze górnych węzłów szyi i węzłów przygardłowych. W obrębie tych węzłów mogą również znajdować się mikroogniska przerzutów raka. Należy oczekiwać, że napromienianie z zastosowaniem technik konformalnych zmniejszy ryzyko powikłań popromiennych.

## Wnioski

1. Rokowanie u chorych z przerzutami płaskonabłonkowe-raka do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego jest poważne. Prognozowane 5-letnie przeżycia całkowite wynoszą 37,7 proc., bezobjawowe – 38,3 proc., a wyleczenie miejscowe – 51,1 proc.
2. Niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest wyższe zaawansowanie zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych.
3. Korzystnie na wynik leczenia wpływa objęcie napromienianiem gardła i układu chłonnego szyi.

## Piśmiennictwo

1. Brigden ML, Murray N. Improving survival in metastatic carcinoma of unknown origin. *Postgrad Med* 1999; 105: 63-4.

2. De Braud F, Al-Sarraf M. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary tumor site of the neck. *Semin Oncol* 1993; 20: 273-8.
3. Hainsworth JD, Greco FA. Management of patients with cancer of unknown primary site. *Oncology* 2000; 14: 563-74.
4. Jones A, Cook JA, Phillips DE, Roland NR. Squamous carcinoma presenting as an enlarged cervical lymph node. *Cancer* 1993; 72: 1756-61.
5. Reddy SP, Marks JE. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site: results of bilateral neck plus mucosal irradiation vs. ipsilateral neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 797-802.
6. Sobin LH, Wittekind Ch. *TNM Classification of Malignant Tumors*, 5<sup>th</sup> edition. Wiley-Liss, New York 1997.
7. Sas-Korczyńska B, Skotyszewski J. Ostre odczyn i późne powikłania po radioterapii neutronowej u chorych na zaawansowane nowotwory terenu głowy i szyi. *Nowotwory* 1996; 46: 698-706.
8. Coster JR, Foote RL, Olsen KD, Jack SM, Schaid DJ, DeSanto LW. Cervical nodal metastasis of squamous cell carcinoma of unknown origin: indications for withholding radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 743-9.
9. Marcial-Vega VA, Cardenas H, Perez CA, Devineni VR, Simpson JR, Fredrickson JM, Sessions DG, Spector GG, Thawley SE. Cervical metastases from unknown primaries: radiotherapeutic management and appearance of subsequent primaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 919-8.
10. Maulard C, Housset M, Brunel P, Huart J, Ucla L, Rozec C, Delanian S, Baillet F. Postoperative radiation therapy for cervical lymph node metastases from an occult squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 1992; 102: 884-90.
11. De Braud F, Heilbrun LK, Ahmed K, Sakr W, Ensley JF, Kish JA, Tapazoglou E, Al-Sarraf M. Metastatic squamous cell carcinoma of an unknown primary tumor localized to the neck. *Cancer* 1989; 64: 510-5.
12. Carlson LS, Fletcher GH, Oswald MJ. Guidelines for radiotherapeutic techniques for cervical metastases from an unknown primary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 2101-10.
13. Jesse RH, Perez CA, Fletcher GH. Cervical lymph node metastasis: unknown primary cancer. *Cancer* 1973; 31: 854-9.
14. Davidson BJ, Spiro RH, Patel S, Shah JP. Cervical metastases of occult origin: the impact of combined modality therapy. *Am J Surg* 1994; 168: 395-9.
15. Szaśiadek W, Składowski K, Wygoda A, Mucha A, Pilecki B, Syguda M. Radiotherapy of squamous cell cancer metastases from unknown primary site to neck lymph nodes. *Nowotwory* 2001; 51: 137-41.
16. Glynne-Jones RGT, Anand AK, Young TE, Berry RJ. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an occult primary: a conservative approach to the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 289-94.
17. Weir L, Keane T, Cummings B, Goodman P, O'Sullivan B, Payne D, Warde P. Radiation treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary: an analysis of outcome by treatment volume and other prognostic factors. *Radiother Oncol* 1995; 35: 206-11.
18. Chrzanowska A. Ocena skuteczności leczenia przerzutów nowotworów złośliwych z nieujawnionego ogniska pierwotnego. *Nowotwory* 1979; 29: 145-50.

## Adres do korespondencji

dr med. **Joanna Pszon**  
Klinika Radioterapii  
Centrum Onkologii  
Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie  
Oddział w Krakowie  
ul. Garncarska 11  
31-115 Kraków  
tel. +48 12 422 99 00  
faks +48 12 422 66 80