

Pregled | Review

# Dileme u radioterapiji/kemoterapiji bolesnika s metastazama u limfne čvorove na vratu tumora nepoznatoga primarnog sijela

## Controversies in radiotherapy/chemotherapy in patients with neck lymph node metastases from an unknown primary tumor

Marin Prpić<sup>1,3,4</sup> , Neva Purgar<sup>1</sup>, Davor Kust<sup>1</sup>, Petar Suton<sup>2,4</sup>, Ana Fröbe<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

<sup>3</sup>Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>4</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### Deskriptori

TUMORI NEPOZNATOG PRIMARNOG SIJELA

– dijagnoza, liječenje, patologija;

PLANOCELULARNI KARCINOM GLAVE I VRATA

– dijagnoza, liječenje, patologija, sekundarni;

LIMFNI ČVOROV I – patologija; TUMORSKI STADIJ;

LIMFNE METASTAZE; KEMORADIOTERAPIJA;

MULTIMODALNO LIJEČENJE

### Descriptors

NEOPLASMS, UNKNOWN PRIMARY

– diagnosis, pathology, therapy;

SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF HEAD AND NECK

– diagnosis, pathology, secondary, therapy;

LYMPH NODES – pathology; NEOPLASM STAGING;

LYMPHATIC METASTASIS; CHEMORADIOTHERAPY;

COMBINED MODALITY THERAPY

**SAŽETAK.** Incidencija karcinoma nepoznatoga primarnog sijela s metastazama u limfne čvorove glave i vrata je niska te prema literaturi varira između 2 i 9%, te je u daljnjem padu zbog sve preciznije dijagnostike. Histološki, najčešći su planocelularni karcinomi. Osim općega fizikalnog pregleda s osobitim usmjerenjem na područje glave i vrata, nužan je endoskopski pregled s vizualizacijom nazofarinksa, orofarinksa, larinksa i hipofarinksa te radio-loška slikovna obrada (CT i/ili MR te u slučaju indikacije PET/CT). Kirurško liječenje najstarija je, no još uvijek vrlo važna metoda liječenja ovih bolesnika te je preferirana opcija inicijalnog liječenja. S druge strane, primarna radioterapija predstavlja važnu opciju liječenja za tumore glave i vrata, posebno u bolesnika koji nisu kandidati za kirurško liječenje, a kod bolesnika s uznapredovalim nalazom na vratu (N2-3) preporučuje se kombinirati je s kemoterapijom. Nakon inicijalnog kirurškog liječenja i patohistološkog nalaza N2 ili N3 bolesti, radioterapija s kemoterapijom ili bez nje indicirana je u svih bolesnika, a može se razmotriti i kod onih sa statusom N1. Neovisno radi li se o primarnoj ili adjuvantnoj radioterapiji, opseg polja zračenja i nadalje je kontroverzna tema. Opcije liječenja se kreću od operativnog liječenja ipsilateralne strane vrata bez adjuvantnog liječenja, operativnog liječenja s adjuvantnom primjenom (kemo)radioterapije do primarnog liječenja – zračenja obje strane vrata i svih mjesta potencijalnog sijela primarnog tumora. Ranije je u smjernicama zagovaran agresivniji pristup koji je uključivao radioterapiju cijelog volumena ždrijela (nazofarinksa, orofarinksa i hipofarinksa) i grkljana te obje strane vrata. S vremenom je primjetan pomak prema poštenijem liječenju, najčešće u smislu operativnog liječenja metastaza na vratu s primjenom adjuvantne ipsilateralne radioterapije, bez zračenja čitave sluznice ždrijela i grkljana. Najvažniji parametri u odluci o primjeni konkomitantne kemoterapije jesu proboj čahure limfnog čvora i resekcija R1/2.

**SUMMARY.** The incidence of cancer of unknown primary site with metastases to neck lymph nodes is low, according to literature it varies between 2% and 9%, and is further declining due to more precise diagnostics. Histologically, squamous cell carcinomas are most common. In addition to general physical examination with special focus on the head and neck region, endoscopic examination with visualization of nasopharynx, oropharynx, larynx and hypopharynx, and radiological imaging (CT and/or MRI, and in case of indication PET/CT) is necessary. Surgical treatment is the oldest but still very important method of treating these patients and is the preferred option for initial treatment. On the other hand, primary radiotherapy is an important treatment option for head and neck tumors, especially in patients who are not candidates for surgical treatment, and it is recommended to combine it with chemotherapy in patients with advanced disease (N2–3). After initial surgical treatment and pathohistological findings of N2 or N3 disease, radiotherapy with or without chemotherapy is indicated in all patients, and may also be considered in those with N1 status. For both primary and adjuvant radiotherapy the volume of radiation fields remains a controversial topic. Treatment options range from surgical treatment of the ipsilateral side of the neck without adjuvant treatment, surgical treatment with adjuvant (chemo)radiotherapy, to primary treatment – irradiation of both sides of the neck with all the sites from which the primary tumor could originate. Earlier, the guidelines advocated a more aggressive approach that included radiotherapy of the entire volume of the pharynx (nasopharynx, oropharynx, and hypopharynx) and larynx and both sides of the neck. Over time, there has been a noticeable shift towards more conservative treatment, most often in terms of

Rad je izrađen  
na Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu,  
KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

### ✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Marin Prpić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-4471-7279>

Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, Zagreb; e-pošta: [marin.prpic@kbcsm.hr](mailto:marin.prpic@kbcsm.hr)

Primljeno 23. ožujka 2021., prihvaćeno 10. siječnja 2022.

surgical treatment of neck metastases with the use of adjuvant ipsilateral radiotherapy, without irradiating all pharyngeal and laryngeal mucosa. The most important parameters in the decision regarding concomitant chemotherapy are lymph node capsule perforation and R1 / 2 resection.

Incidencija karcinoma nepoznatoga primarnog sijela (engl. *cancer of unknown primary*, CUP) s metastazama u limfne čvorove glave i vrata je niska, te prema literaturi varira između 2 i 9%.<sup>1,2</sup> U populacijski baziranoj studiji u koju su bili uključeni bolesnici iz Slovenije, incidencija CUP-a iznosila je 2,7%.<sup>3</sup> I ovako niska incidencija CUP-a u daljnjem je padu tijekom vremena zbog poboljšane detekcije primarnog tumora uvođenjem osjetljivih modernih dijagnostičkih metoda i bolje kirurške vizualizacije.<sup>4,5</sup> U bolesnika s tumorima glave i vrata u kojih nije nađeno primarno sijelo bolesti, histološki su najčešći planocelularni karcinomi koji čine 70 – 90% svih slučajeva, a potom slijede nediferencirani karcinomi te adenokarcinomi.<sup>6,7</sup>

### Dijagnostika tumora nepoznatoga primarnog sijela

U svih bolesnika prije početka liječenja potrebno je provesti dodatnu dijagnostiku s ciljem otkrivanja primarnog sijela bolesti kako bi se primijenilo što adekvatnije liječenje usmjereno na tip primarnog tumora. Prvi korak je fizikalni pregled bolesnika i uzimanje detaljne povijesti bolesti. Podatci vezani uz navike (pušenje, konzumacija alkohola), ranije operacije kožnih lezija ili podatak o ranijem liječenju maligne bolesti (značajan udio bolesnika liječenih zbog tumora glave i vrata razvije recidiv unutar 5 godina) često nas mogu usmjeriti u daljnjem dijagnostičkom postupku.<sup>8,9</sup>

Osim općega fizikalnog pregleda s osobitim usmjerenjem na područje glave i vrata, nužan je endoskopski pregled otorinolaringologa s vizualizacijom nazofarinksa, orofarinksa, larinksa i hipofarinksa.<sup>10</sup> Prema dostupnim podacima, oko 3/4 tumora nepoznatoga primarnog sijela potječe iz orofarinksa, točnije s područja tonzila i baze jezika.<sup>11</sup> Takvi tumori najčešće se prezentiraju uvećanim limfnim čvorovima na vratu te navedenom području treba posvetiti posebnu pažnju prilikom pregleda. U obzir dolazi učiniti i biopsiju navedenih područja „naslijepo“ u slučaju da endoskopski nema vidljivih suspektnih promjena. Mjesto metastaza također je dijagnostički važno, jer se metastaze u gornje i srednje regije vrata (regije 2, 3, 4 i 5) generalno povezuju s primarnim tumorima u području glave i vrata, dok se regije donjeg dijela vrata (regija 4) prvenstveno povezuju s primarnim tumorima koji nastaju kaudalno od klavikule.<sup>12</sup> U skladu s navedenim, u bolesnika s uvećanim limfnim čvorovima u regiji 4 i nisko u regiji 5 indicirana je radiološka obrada radi otkrivanja mogućeg sijela primarnog tumora u navedenom području. Preporučuje se CT toraksa, abdomena i zdjelice te ostala dijagnostika prema indikaciji

(ezofagoskopija, bronhoskopija i slično). U slučaju klinički pozitivnih limfnih čvorova u regijama 1, 2 i 3 ili visoko u regiji 5 preporučuje se nazolaringoskopija, pregled i palpacija usne šupljine i orofarinksa s biopsijama te tonzilektomija s jezičnom tonzilektomijom ili bez nje. Nasumične biopsije nazofarinksa, piriformnog sinusa i hipofarinksa ne preporučuju se bez jasnoga suspektnog radiološkog nalaza.<sup>13</sup>

U diferencijalnoj dijagnozi bolesnika s uvećanim limfnim čvorom na vratu s onkološke strane treba uzeti u razmatranje karcinom štitnjače, limfom, metastazu melanoma, planocelularni karcinom, adenokarcinom i anaplastični/nediferencirani epitelijalni tumor.<sup>13,14</sup> Svakako se u svrhu potvrde maligne bolesti preporučuje napraviti citološku punkciju patoloških limfnih čvorova na vratu s ultrazvukom vrata ili bez njega. Pritom se dio navedenih bolesti može jednostavno isključiti prema nalazu citološke punkcije, s obzirom na to da se radi o histološki različitim tipovima stanica. Imuno(cito)histokemija uzetoga citološkog (ili patološkog) uzorka može dodatno usmjeriti daljnju dijagnostiku. Tako primjerice pozitivan nalaz na tzv. faktor transkripcije specifičan za štitnjaču (TTF) tumorskih stanica govori u prilog planocelularnom karcinomu podrijetla iz pluća, te takve tumore možemo razlikovati od planocelularnih tumora glave i vrata kod kojih je TTF uglavnom negativan.<sup>15,16</sup> Nadalje, karcinomi orofarinksa povezani s infekcijom humanim papiloma virusom (HPV) bit će p16 pozitivni, dok izolaciju Epstein-Barr virusne (EBV) ribonukleinske kiseline (RNK) povežujemo s tumorima nazofarinksa. Tumorski biljezi također mogu biti od pomoći, pa su tako vrijednosti kalcitonina povišene kod medularnog, a tireoglobulina kod papilarnog karcinoma štitnjače. Kod melanoma se često koriste biljezi S-100 i laktat dehidrogenaza, a kod raka pluća CYFRA21-1 i karcinoembrijski antigen (CEA).

Kroz godine se mijenjala i napredovala dijagnostika primarnih tumora te metastaza u limfnim čvorovima vrata. Radiološka dijagnostika je indicirana u svih bolesnika s dokazom maligne bolesti, u svrhu detekcije primarnog sijela (ako isto nije nađeno kliničkim pregledom), ali i radi procjene udaljene diseminacije bolesti i ukupne tumorske mase. Najčešće se koriste konvencionalne tehnike kao što su kompjuterizirana tomografija (CT) i/ili magnetna rezonancija (MR).<sup>13</sup> U bolesnika u kojih se niti nakon cjelokupno provedene dijagnostike nije utvrdilo primarno sijelo bolesti, preporučuje se učiniti pozitronsku emisijsku tomografiju (PET)/CT.<sup>17</sup> Navedenom pretragom se mogu detektirati lezije veće od 1 cm te je stopa detekcije primarnog sijela visoka (15 – 50%). Pritom treba naglasi-

ti da manipulacija tkiva gornjega probavnog i dišnog trakta biopsijom može dovesti do lažno pozitivnog nalaza na PET/CT-u, što treba uzeti u obzir prilikom tumačenja nalaza, ili ako postoji mogućnost radiološku obradu treba planirati prije dijagnostičke endoskopije.

### Uloga kirurgije u liječenju CUP-a

Kirurško liječenje najstarija je, no još uvijek vrlo važna metoda liječenja ovih bolesnika, a njena primjena i indikacija ovisi u prvom redu o inicijalnom stadiju bolesti te općem stanju bolesnika. Budući da je kod tumora nepoznatoga primarnog sijela status T prema TNM klasifikaciji nepoznat (Tx), stadij bolesti određuje isključivo status N (naravno, u slučaju da nema udaljenih presadnica). Pritom je važno naglasiti kako se prema zadnjoj TNM klasifikaciji (8. izdanje) za p16 pozitivne tumore stadij bolesti određuje kao i kod p16 pozitivnih tumora orofarinksa, te se ne slijedi TNM klasifikacija za tumore nepoznatoga primarnog sijela. Naime, pretpostavka je da veći dio tih tumora ipak potječe upravo iz orofarinksa. Može se zaključiti kako većina bolesnika s CUP-om ima značajno uznapredovalu bolest na vratu. Prema podacima Balakera i suradnika koji su analizirali podatke iz 17 studija, najčešće je dijagnosticiran status vrata N2 (u oko 50% bolesnika), a slijedi status N3.<sup>18</sup> Pritom je oko polovice bolesnika imalo i ekstrakapsularno širenje tumora. U (prema navedenim podacima najmanjoj skupini) bolesnika sa statusom N1 (pozitivan jedan limfni čvor promjera do 3 cm) kirurška disekcija zahvaćene strane vrata ima prednost u odnosu na radioterapiju, jer se time postiže bolja regionalna kontrola bolesti. Također, generalno se može reći da je operativna opcija liječenja jeftinija, brža i s manje nuspojava. Nakon operativnog zahvata, u bolesnika u kojih je potvrđen status bolesti N1 te nemaju znakova ekstrakapsularne ekstenzije, može se prema smjernicama razmotriti daljnje praćenje, iako su podatci u literaturi relativno oskudni.<sup>13,14</sup> Međutim, i u ovoj se skupini bolesnika (cN1) prema podacima u oko trećine bolesnika po konačnom patohistološkom nalazu pokaže da se radi o višem (N2-3) stadiju bolesti, što ukazuje na problem precizne dijagnostike koja može utjecati na odluku o liječenju.<sup>19</sup> U skladu s navedenim, većina bolesnika u konačnici bude liječena adjuvantnom radioterapijom, kako bi se smanjila relativno visoka stopa povrata bolesti nakon kirurškog zahvata. Ipak, kirurško liječenje ima prednost te je glavna opcija liječenja i u uznapredovalom statusu N bolesti. Osim same terapijske uloge, nakon operacije liječnik na raspolaganju ima patohistološki nalaz sa svim parametrima od važnosti za procjenu rizika povrata bolesti, a koji utječu na odluku o eventualnoj daljnjoj terapiji. Primjerice, prisutnost ekstrakapsularne ekstenzije kao najvažnijega patološkog obilježja koje određuje kasniju primjenu

sistemnog liječenja, može se precizno odrediti samo nakon operativnog zahvata. Dodatno, kirurško liječenje glavni je oblik liječenja u slučaju nalaza adenokarcinoma bez obzira na status N, a u slučaju zahvaćenosti regija vrata 1-3 treba razmotriti i istostranu elektivnu parotidektomiju.<sup>13</sup>

### Uloga radioterapije u liječenju CUP-a

Optimalno liječenje bolesnika s CUP-om i nadalje je predmet debate. Iako su se mnogi autori bavili ovim problemom, nedostaju velika randomizirana i kontrolirana klinička ispitivanja. Također, preciznija dijagnostika dovodi do sve manje incidencije ove bolesti, što je s obzirom na njenu nepovoljnu prognozu pozitivno, no ujedno otežava donošenje zaključaka o liječenju i postizanje definitivnog dogovora stručnjaka. Primarna radioterapija s kemoterapijom ili bez nje predstavlja važnu opciju liječenja za tumore glave i vrata, posebno u bolesnika koji nisu kandidati za kirurško liječenje, a kod bolesnika s uznapredovalim nalazom na vratu (cN2-3) preporučuje se kombinirati je s kemoterapijom.<sup>13</sup> S druge strane, nakon inicijalnoga kirurškog liječenja i patohistološkog nalaza pN2 ili N3 bolesti radioterapija s kemoterapijom ili bez nje indicirana je u svih bolesnika, a može se razmotriti i kod onih sa statusom pN1. U svakom slučaju, u radioterapiji klinički pozitivnih regija vrata preporučena doza zračenja iznosi 70 Gy, dok se nezahvaćene regije iste strane vrata (uključujući i retrofaringealne limfne čvorove) te kontralateralna strana vrata tretiraju dozom od 50 Gy (elektivna doza). Na područje sluznice pod rizikom preporučuje se primjena doze od 60 – 66 Gy. Gledajući zbirno, većina će bolesnika u toku liječenja biti liječena radioterapijom, no veća je razina dokaza za adjuvantni u odnosu na primarni pristup.<sup>13</sup>

### Dileme i kontroverze vezane uz volumen polja zračenja kod CUP-a

Neovisno radi li se o primarnoj ili adjuvantnoj radioterapiji, opseg polja zračenja i nadalje je kontroverzna tema. Opcije liječenja se kreću od operativnog liječenja ipsilateralne strane vrata bez adjuvantnog liječenja, operativnog liječenja s adjuvantnom primjenom (kemo)radioterapije do primarnog liječenja – zračenja obje strane vrata sa svim potencijalnim mjestima primarnog tumora. Ranije je u smjernicama zagovaran agresivniji pristup koji je uključivao radioterapiju cijelog volumena ždrijela (nazofarinksa, orofarinksa i hipofarinksa) i grkljana te obje strane vrata. S vremenom je primjetan pomak prema poštenijem liječenju, najčešće u smislu operativnog liječenja metastaza na vratu s primjenom adjuvantne ipsilateralne radioterapije, bez zračenja cijele sluznice ždrijela i grkljana. Međutim, definitivnog konsenzusa i dalje nema, a nove nedoumice pojavile su se primjenom novijih metoda radio-

terapije poput zračenja snopovima promjenjivog intenziteta (engl. *intensity modulated radiation therapy*, IMRT). Naime, nije poznato postoji li potreba za modifikacijom polja zračenja ovisno o tehnici primjene radioterapije. Prema smjernicama američkog NCCN-a (engl. *National Comprehensive Cancer Network*), nije određen volumen koji bi trebalo zračiti. Preporučuje se liječenje svih područja mogućega subkliničkog širenja bolesti, a odluka se temelji na putevima limfne drenaže te riziku za pojavu tumora u sluznici.<sup>13</sup> Jedna od osnovnih vodilja pri odluci o načinu provođenja terapije treba biti potencijalni omjer koristi (učinkovitost terapije) i štete (nuspojava) liječenja.

Prema rezultatima starije studije iz 1997., zaključeno je da je bilateralna iradijacija vrata superiorna u odnosu na ipsilateralnu u prevenciji kontralateralnog povrata bolesti na vratu.<sup>20</sup> U studiji Kamala i sur. na kohorti od 260 bolesnika njih 94% primilo je radioterapiju na područje dijela ili cjelokupne sluznice područja ždrijela i grkljana, uz limfne regije vrata obostrano, te je pokazano da je radioterapija samog vrata bez tretmana sluznice povezana s lošijim ukupnim preživljenjem (OS).<sup>21</sup> Ipak, autori su naglasili kako nisu u potpunosti uzeli u obzir implikacije infekcije HPV-om na prognozu i odgovor na terapiju, te su tijekom vremena počeli modificirati liječenje izostavljanjem pokrivenosti područja grkljana i hipofarinksa kod nepušača, no uz prethodnu opsežnu obradu uključujući PET/CT. Primijećena je niska stopa detekcije primarnog tumora i nakon isključenja navedenih regija iz polja zračenja. U studiji Klema i suradnika većina bolesnika (81%) također je primila elektivno zračenje obje strane vrata, kao i sluznice cijelog ždrijela i grkljana.<sup>22</sup> Većina autora ipak se slaže kako se zračenje sluznice može izostaviti bez utjecaja na OS, unatoč mogućoj lošijoj lokalnoj kontroli u dijela bolesnika.<sup>2</sup> Ako se ipak odluči provesti zračenje sluznice, treba uzeti u obzir status HPV/p16 i EBV, kako bi se uključili odnosno isključili određeni dijelovi sluznice ždrijela (nazofarinks, orofarinks) u polje zračenja.

S druge strane, dio autora, većinom u novijim studijama, prikazao je konzervativniji pristup. U studiji Strojana i suradnika bilo je uključeno 126 bolesnika s tumorom nepoznatoga primarnog sijela i metastazama planocelularnog karcinoma na vratu. Dio bolesnika je nakon kirurškog liječenja primio radioterapiju na područje limfnih čvorova vrata, dok je dio bolesnika primio radioterapiju na područje obje strane vrata i potencijalna mjesta primarnog tumora. Opseg zračenog volumena u navedenoj se studiji nije pokazao prediktivnim za petogodišnje stope OS-a, lokoregionalne kontrole niti preživljenja specifičnog za bolest (engl. *disease specific survival*). S druge strane, u skupini s većim volumenom zračenja zabilježeno je više kasnih i ranih nuspojava gradusa  $\geq 3$ , kao i kasnih nuspojava gradusa  $\geq 2$ .<sup>3</sup> Dodatan argument protiv zračenja sluz-

nice farinksa i larinksa u bolesnika s CUP-om jest podatak da je stopa pojave primarnih (ranije nedetektiranih) tumora u navedenom području slična onoj metakronih primarnih tumora neovisno o opsegu zračenja.<sup>8</sup> I neke druge studije također nisu našle razliku u OS-u, preživljenju bez recidiva i stopi pojave primarnog tumora između bolesnika s bilateralnom iradijacijom vrata te onih s ograničenim poljem zračenja.<sup>19</sup>

### Poteškoće usporedbe rezultata liječenja između bolesnika tretiranih različitim radioterapijskim tehnikama

S obzirom na različite metode zračenja koje su se koristile i bile standard kroz godine (konvencionalna radioterapija, 3D-konformalna radioterapija te IMRT), otežana je usporedba rezultata svih do sada objavljenih podataka. Kao što je ranije navedeno, tumori nepoznatog primarnog sijela s metastazama u limfne čvorove vrata planocelularne histologije su rijetki i njihova incidencija je u padu te nema velikih randomiziranih kliničkih studija. Stoga se iskustva temelje na pojedinačnim serijama bolesnika, odnosno iskustvima pojedinih centara koji se bave tumorima glave i vrata. Nadalje, velike su razlike u načinu primjene same terapije te, kako je ranije debatirano, među autorima ne postoji konsenzus o polju zračenja koje valja uključiti u radioterapijski plan (vrat ipsilateralno/bilateralno; cijela sluznica ždrijela i grkljana/ dio sluznice/ bez zračenja sluznice). Usto, liječenje CUP-a je kompleksno, bolesnici obično prime više oblika liječenja te je ponekad teško ocijeniti koliki je doprinos svakog od primijenjenih oblika liječenja. Važan je sastav kohorte bolesnika. Primjerice, inoperabilni bolesnici sa statusom N3 vrata, kod kojih se inače očekuje lošije preživljenje (zbog naravi same bolesti i ograničenih terapijskih mogućnosti), mogu značajno utjecati na rezultate. S druge su strane spektra bolesnici s malom tumorskom masom i bolešću N1, koji se jednostavno mogu kirurški tretirati. Većina bolesnika se ipak nalazi između te dvije grupe.<sup>18</sup> Upravo iz svih navedenih razloga kompleksno liječenje bolesnika s CUP-om i metastazama na vratu zahtijevaju multidisciplinarno donošenje odluka o optimalnom liječenju u timovima s iskustvom u liječenju ove bolesti, pri čemu će se uzeti u obzir svi relevantni parametri poput unilateralne/bilateralne zahvaćenosti vrata, regija koje su zahvaćene, ekstrakapsularnog širenja, općeg stanja, ali i želja bolesnika. Nemoguće je izvući jednoznačan zaključak i algoritam liječenja, već on mora biti prilagođen svakom pojedinom bolesniku.

### Uloga kemoterapije u liječenju CUP-a

Nakon kirurškog zahvata, ovisno o patohistološkom nalazu, radioterapiji se može pridodati i kemoterapija u slučaju procijenjenoga visokog rizika za po-



vrat bolesti. Pritom su najvažniji parametri u odluci o primjeni kemoterapije proboj kapsule limfnog čvora i resekcija R1/2. U slučaju postavljene indikacije, kemoterapija se adjuvantno primjenjuje konkomitantno s radioterapijom. Primjena kemoterapije može se razmotriti i u ostalih bolesnika sa statusom N2/3 na temelju kliničke procjene visokog rizika.<sup>23–25</sup> Međutim, važno je naglasiti kako nema velikih randomiziranih kliničkih studija koje uspoređuju disekciju vrata s adjuvantnom radioterapijom nasuprot disekciji vrata s adjuvantnom kemoradioterapijom u bolesnika s bolešću N2/3.

Kemoterapija se osim adjuvantno može primijeniti i primarno, međutim razina dokaza za ovakvo liječenje je niža – 2B u slučaju konkomitantne primarne kemoradioterapije, odnosno 3 u slučaju indukcijske kemoterapije.<sup>13</sup> Ipak, i ovi protokoli su povremeno u upotrebi s obzirom na kompleksnost terapijskog pristupa u ovih bolesnika. Važnu ulogu u odluci o terapijskom pristupu ima i HPV-status.<sup>26</sup>

### Uspješnost primarnog liječenja i terapija recidiva

S obzirom na to da postoje dva glavna pristupa liječenju ovih bolesnika (operativno + adjuvantna [kemo] radioterapija nasuprot primarnoj [kemo]radioterapiji), više je autora debatiralo kako izabrati optimalnu sekvenciju liječenja. U sveobuhvatnom pregledu 18 studija s 1.726 bolesnika Bakalera i suradnika, analizirane su stope petogodišnjeg preživljenja koje se temelje na kliničkom stadiju u vrijeme postavljanja dijagnoze.<sup>18</sup> Usporedbom navedenih dvaju glavnih načina liječenja nisu dobivene statistički značajne razlike u petogodišnjem OS-u (52,4% nasuprot 46,6%). U skupini bolesnika koji su liječeni samo operativno bilo je premalo bolesnika da bi se mogao izvesti bilo kakav zaključak. Ukupno petogodišnje preživljenje u cijeloj skupini iznosilo je 48,6%, a u prvom redu je ovisilo o stadiju bolesti prije početka liječenja (kreće se u rasponu od 60,8% kod bolesti N1 do 26,3% kod bolesti N3) te prisutnosti ekstrakapsularne ekstenzije (56,9% nasuprot 81,5% kod bolesnika bez ovoga negativnog prognostičkog obilježja).

Osim petogodišnjeg preživljenja, važan su parametar i stope lokoregionalne te udaljene kontrole bolesti, koje mogu značajno utjecati ne samo na preživljenje, već i na kvalitetu života bolesnika. Jedna je od važnih informacija i pitanje lokalizacija povrata bolesti, kako bi se mogla odrediti optimalna strategija liječenja, odnosno polje zračenja. Međutim, mjesto povrata bolesti za sada u većine bolesnika nije moguće adekvatno predvidjeti.<sup>26</sup> Stope povrata bolesti razlikuju se od studije do studije, što može biti odraz različitosti skupina bolesnika, ali i razlike u liječenju bolesnika s obzirom na nedostatak konsenzusa o optimalnom terapijskom pristupu. U velikoj seriji Kamala i suradnika zabilježe-

na je perzistentna ili rekurentna bolest u vratu u 9% bolesnika, dok je 6% bolesnika razvilo udaljenu diseminaciju bolesti (najčešće u pluća). U 5% bolesnika tijekom praćenja je detektiran primarni tumor, većinom u sluznici područja glave i vrata.<sup>20</sup> U studiji Niedera i suradnika stopa pojave karcinoma sluznice iznosila je između 2% i 13% (medijan 9,5) nakon radioterapije cjelokupnog područja u usporedbi s 5% do 44% (medijan 8) nakon ipsilateralnog zračenja vrata.<sup>27</sup> Vrijedni podatci dobiveni su i u studiji Strojana i suradnika. Stopa recidiva u vrat iznosila je 8,3%, a većina recidiva se pojavila u polju zračenja. Kod svih bolesnika recidivi su nastupili unutar 8 mjeseci od operacije. Udaljena diseminacija bolesti nastupila je u 11,1% bolesnika s medijanom nastupa diseminacije od 6 mjeseci nakon operativnog zahvata. U multivarijantnoj analizi jedino se broj zahvaćenih regija vrata ( $\leq 2$  nasuprot  $\geq 3$ ) pokazao značajnim faktorom predikcije udaljene diseminacije bolesti u ovih bolesnika.<sup>3</sup>

Praćenje nakon provedenog liječenja bolesnika s CUP-om ne razlikuje se od praćenja ostalih bolesnika s tumorima glave i vrata. Tijekom prve godine preporučuje se pregled svakih 1 do 3 mjeseca, potom svakih 2 do 6 mjeseci tijekom druge godine, te svakih 4 do 8 mjeseci u trećoj godini praćenja. Slikovna dijagnostička obrada preporučuje se oko 6 mjeseci nakon provedenog liječenja.<sup>13</sup>

### Zaključak

U eri precizne medicine i onkologije cilj je što preciznije definirati parametre bolesnika s jedne strane (dob, komorbiditeti, funkcija pojedinih organskih sustava, konkomitantni lijekovi, opće stanje, socijalna podrška, očekivanja od liječenja...) te bolesti (tumora) s druge strane. Sijelo i patohistologija maligne bolesti danas su tek jedan od faktora koji određuju terapijski pristup, te krećemo u smjeru genetskog profiliranja. Ukratko, cilj je u svakog bolesnika prikupiti što veći broj relevantnih podataka o samoj bolesti, kako bi primijenjeno liječenje bilo što više personalizirano i time imalo što veću šansu uspješnosti. Tumori nepoznatoga primarnog sijela tu su specijalna kategorija, s obzirom na to da u tih bolesnika nije poznata niti najosnovnija kategorija – mjesto odakle je sama bolest krenula. Dakle, osnovni pristup ovoj bolesti uključuje detaljnu i opsežnu dijagnostiku kako bi se pokušalo definirati primarno sijelo bolesti i potom primijeniti adekvatno liječenje, te podatci o smanjenju incidencije CUP-a pokazuju da je to u značajnog dijela bolesnika moguće. U slučajevima kada uza svu dijagnostiku i nadalje imamo dijagnozu CUP-a, prognoza se generalno smatra lošom. Kirurško liječenje je još uvijek preferirana opcija inicijalnog liječenja, dok je primarna radioterapija s kemoterapijom ili bez nje rezervirana u prvom redu za bolesnike koji nisu kandidati za kirurško liječenje. Uloga (kemo)radioterapije značajno je veća u

adjuvantnom *settingu*, iako nema jasnog konsenzusa oko preporuka za liječenje ovih bolesnika, kao niti oko opsega polja zračenja (ipsilateralni ili obostrani limfni čvorovi vrata; mjesta potencijalnog sijela primarnog tumora) u slučaju primjene radioterapije. S vremenom je primjetan pomak prema poštenijem liječenju te su potrebna daljnja istraživanja odnosno kliničke studije koje bi precizno definirale prognostičke skupine te odredile jasne terapijske smjernice za ove bolesnike. S obzirom na kontinuirani pad incidencije i sve precizniju dijagnostiku, pitanje je hoće li do toga doći, a do tada se preporučuje slijediti generalne preporuke i u odluku o terapiji uključiti prognostičke parametre koji su se do sada pokazali važnima, poput N statusa, proboja kapsule čvora i stupnja kirurške resekcije (R0/1/2).

### LITERATURA

1. *Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB.* Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol.* 2000; 55:121–9.
2. *Wallace A, Richards GM, Harari PM, Kirwan JM, Morris CG, Katakam H i sur.* Head and neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site. *Am J Otolaryngol.* 2011;32: 286–90.
3. *Strojan P, Kokalj M, Zadnik V, Aničin A, Plavc G, Didanović V i sur.* Squamous cell carcinoma of unknown primary tumor metastatic to lymph nodes: role of elective irradiation. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(12):4561–9.
4. *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.
5. *Eskander A, Ghanem T, Agrawal A.* Guideline recommendations for head and neck cancer of unknown primary site. *Head Neck.* 2018;40(3):614–21
6. *Al Kadah B, Papaspyrou G, Linxweiler M, Schick B, Rube C, Büchler BS i sur.* Cancer of unknown primary (CUP) of the head and neck: retrospective analysis of 81 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(6):2557–66.
7. *Shoushtari A, Saylor D, Kerr KL, Sheng K, Thomas C, Jameson M i sur.* Outcomes of Patients With Head-and-Neck Cancer of Unknown Primary Origin Treated With Intensity-Modulated Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(3): e83–91.
8. *Jerezek-Fossa BA, Jassem J, Orecchia R.* Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer Treat Rev.* 2004;30:153–164.
9. *Barrie JR, Knapper WH, Strong EW.* Cervical nodal metastases of unknown origin. *Am J Surg.* 1970;120:466–70.
10. *McGuirt WF, McCabe BF.* Significance of node biopsy before definitive treatment of cervical metastatic carcinoma. *Laryngoscope.* 1978;88:594–7.
11. *Waltonen JD, Ozer E, Hall NC, Schuller DE, Agrawal A.* Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: evolution and efficacy of the modern workup. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135:1024–9.
12. *Calabrese L, Jerezek-Fossa BA, Jassem J, Rocca A, Bruschini R, Orecchia R i sur.* Diagnosis and management of neck metastases from an unknown primary. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2005;25(1):2–12.
13. *National Comprehensive Cancer Network.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers; Version 1.2021. 2021 [pristupljeno 2021 Mar 2]. Dostupno na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf).
14. *National Comprehensive Cancer Network.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Occult primary; Version 2.2021. 2021. Dostupno na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/occult.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf). Pristupljeno 2. 3. 2021.
15. *Furniss CS, McClean MD, Smith JE, Bryan J, Nelson HH, Peters ES i sur.* Human papillomavirus 16 and head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2007;120(11):2386–92.
16. *Yap YY, Hassan S, Chan M, Choo PK, Ravichandran M.* Epstein-Barr virus DNA detection in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136(6):986–91.
17. *Yoo J, Henderson S, Walker-Dilks C.* Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in head and neck cancer. *Clin Oncol.* 2013;25:e33–66.
18. *Balaker AE, Abemayor E, Elashoff D, St John MA.* Cancer of unknown primary: does treatment modality make a difference? *Laryngoscope.* 2012;122:1279–82.
19. *Weir L, Keane T, Cummings B, Goodman P, O'Sullivan B, Payne D i sur.* 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.
20. *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.
21. *Kamal M, Mohamed ASR, Fuller CD, Sturgis EM, Johnson FM, Morrison WH i sur.* Outcomes of patients diagnosed with carcinoma metastatic to the neck from an unknown primary source and treated with intensity-modulated radiation therapy. *Cancer.* 2018;124(7):1415–27.
22. *Klem ML, Mechalakos JG, Wolden SL, Zelefsky MJ, Singh B, Kraus D i sur.* Intensity-modulated Radiotherapy for Head and Neck Cancer of Unknown Primary: Toxicity and Preliminary Efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(4): 1100–7.
23. *Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB i sur.* Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004;350:1937–44.
24. *Bernier J, Dommange C, Ozsahin M i sur.* Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1945–52.
25. *Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A i sur.* Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck.* 2005;27:843–50.
26. *Rassy E, Nicolai P, Pavlidis N.* Comprehensive management of HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck of unknown primary. *Head Neck.* 2019;41(10):3700–11.
27. *Nieder C, Gregoire V, Ang KK.* Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get apple. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50:727–33.