

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ

А. В. ПРОХОРОВ, Т. А. КОРЕНЬ

МЕТАСТАЗЫ ИЗ НЕВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2017

УДК 616-006-033.2(075.8)

ББК 55.6я73

П84

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 16.03.2016 г., протокол № 7

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., чл.-кор. Национальной академии наук Беларуси, зав. каф. онкологии Белорусской медицинской академии последипломного образования Ю. Е. Демидчик; д-р мед. наук, проф., зав. 2-й каф. внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета Н. Ф. Сорока

Прохоров, А. В.

П84 **Метастазы из невыявленного первичного очага : учеб.-метод. пособие / А. В. Прохоров, Т. А. Корень. – Минск : БГМУ, 2017. – 31 с.**

ISBN 978-985-567-693-6.

Изложены основные вопросы эпидемиологии, диагностики и лечения пациентов с метастазами из невыявленного первичного очага.

Предназначено для студентов 5–6-го курса лечебного, военно-медицинского факультетов, медицинского факультета иностранных учащихся, врачей-интернов, клинических ординаторов.

УДК 616-006-033.2(075.8)

ББК 55.6я73

ISBN 978-985-567-693-6

© Прохоров А. В., Корень Т. А., 2017

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2017

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 3 часа.

Метастазы из невыявленного первичного очага (НПО) представляют собой разнородную группу злокачественных новообразований, первым проявлением которых являются очаги вторичного роста опухоли в различных органах и системах. В 15–20 % случаев первичный очаг не диагностируется даже на аутопсии. Отсутствие источника метастазирования создает значительные трудности для определения оптимального протокола лечения. В связи с этим задачей врача является определение алгоритма диагностического поиска, получение полной морфологической характеристики метастатической опухоли, чтобы в максимально короткие сроки определить тактику лечения, даже если первичный очаг остается неизвестным.

Цель занятия: научиться выявлять метастазы из НПО, проводить диагностический поиск и определять тактику лечения.

Задачи:

- закрепить знания об основных путях лимфо- и гематогенного метастазирования опухолей основных локализаций;
- ознакомиться с эпидемиологией и этиологией опухолей из НПО;
- изучить клинические проявления метастазов злокачественных новообразований в лимфатических узлах, легких, печени, коже, брюшине, плевре;
- освоить принципы проведения диагностического поиска при метастазах из НПО;
- рассмотреть современные подходы к лечебной тактике;
- получить представление о прогнозе и особенностях диспансерного наблюдения при метастазах из НПО.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы необходимо повторить разделы теоретических дисциплин и знать:

- анатомию и топографию органов головы и шеи, грудной и брюшной полостей, малого таза, верхних и нижних конечностей, их кровоснабжение и пути лимфатического оттока;
- канцерогенез и биологические характеристики опухолей;
- основы морфологической и иммуногистохимической диагностики опухолей основных локализаций;
- этапы и последовательность инструментальной диагностики в зависимости от локализации первичной опухоли;
- основные опухолевые маркеры, их специфичность и чувствительность;
- виды биопсий, их диагностическую ценность и принципы выполнения;
- клинические признаки и основные пути метастазирования опухолей основных локализаций;

- принципы лечения пациентов с опухолями основных локализаций;
- основы химиотерапии, группы лекарственных препаратов.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Анатомия и топография органов головы и шеи, кровоснабжение, пути лимфооттока (ротоглотка, полость рта, язык, гортань, щитовидная и слюнные железы).
2. Анатомия и топография органов грудной полости, кровоснабжение, пути лимфооттока (молочные железы, легкие, средостение).
3. Анатомия и топография органов брюшной полости, кровоснабжение, пути лимфооттока (желудок, тонкая и толстая кишка, печень, поджелудочная железа).
4. Анатомия и топография органов малого таза, кровоснабжение, пути лимфооттока (матка, придатки, мочевой пузырь, предстательная железа, мочевой пузырь, прямая кишка).
5. Анатомия и топография органов забрюшинного пространства, кровоснабжение, пути лимфооттока (надпочечники, почки, мочеточники).
6. Гистологические особенности строения органов, являющихся потенциальными источниками лимфогенных и гематогенных метастазов.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Дайте определение понятию «метастазы злокачественной опухоли из НПО».
2. Как часто встречаются метастазы из НПО среди всех онкологических заболеваний? Какова годовая летальность?
3. Какими морфологическими формами наиболее часто представлены метастазы из НПО?
4. Какие органы и структуры наиболее часто поражаются метастазами из НПО?
5. Перечислите особенности метастазов из НПО.
6. Какие клинические проявления метастазов из НПО встречаются наиболее часто?
7. Назовите этапы диагностического поиска при подозрении на метастазы из НПО.
8. Какие методы позволяют получить материал для морфологического исследования?
9. Какими путями можно получить материал для цитологического исследования?
10. Какие исследования являются обязательными при обследовании пациентов с метастазами из НПО?
11. Какие исследования являются дополнительными при обследовании пациентов с метастазами из НПО?
12. Назовите наиболее частые локализации опухолей, проявляющихся метастазами без симптомов со стороны первичной опухоли.

13. Перечислите основные опухолевые маркеры. Для каких опухолей они характерны?
14. Какие органы и структуры необходимо обследовать при наличии метастазов в шейных лимфатических узлах?
15. Какие органы и какие зоны подлежат обследованию при наличии метастазов в паховых лимфатических узлах?
16. Какие опухоли наиболее часто дают метастазы в легкие?
17. О каких опухолях нужно думать в первую очередь при метастазах в печени?
18. Где необходимо искать источники метастазирования при поражении костей?
19. Перечислите особенности лечения пациентов с метастазами из НПО.
20. Каковы особенности диспансерного наблюдения пациентов с метастазами из НПО?
21. Назовите исследования, являющиеся обязательными при диспансерном наблюдении пациентов с метастазами из НПО.
22. Приведите результаты лечения пациентов с метастазами из НПО. При каких морфологических формах и локализациях метастазов прогноз лучше и при каких — наиболее неблагоприятный?

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Метастазы из невыявленного первичного очага (НПО) — это злокачественные новообразования, проявляющиеся метастатическими очагами при отсутствии идентифицированной первичной опухоли. В англоязычной литературе для характеристики такого состояния используется термин *CUP-синдром* (*carcinoma unknown primary*), или *неизвестная первичная опухоль*. В отличие от злокачественных опухолей установленной локализации, классификации метастазов из НПО по стадиям и системе TNM не существует.

Хотя метастазы из НПО отличаются своим происхождением из разных органов, их биологическое поведение в целом одинаково. В связи с тем, что эти новообразования изначально проявляются метастазами, можно говорить о первично генерализованных опухолевых процессах, которые к моменту обращения пациента за медицинской помощью, как правило, выходят за пределы одного органа. Данные опухоли чрезвычайно вариабельны по локализации, распространенности, морфологическому строению. Они отличаются непредсказуемым характером метастазирования, ранней диссеминацией и агрессивным течением. При гистологическом исследовании такие опухоли чаще всего оказываются низкодифференцированными или недифференцированными. В полученных клеточных линиях из таких опухолей нередко регистрируются аномалии 1-й хромосомы как признаки, характеризующие высокую степень злокачественности.

В связи с большой гетерогенностью морфологической структуры чаще всего не удается выделить, какой клон клеток явился источником метастазирования, т. к. теряется набор признаков, позволяющих отличить клетки по органной принадлежности.

Для постановки диагноза опухоли из НПО должны быть соблюдены следующие условия:

- злокачественный характер новообразования установлен при исследовании биопсийного материала;

- гистологическое исследование свидетельствует, что первичная опухоль локализуется вне места биопсии;

- стандартные методы обследования — сбор анамнеза, физикальное исследование, общий и биохимический анализы крови, рентгенография / КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, маммография, определение наиболее специфических опухолевых маркеров (хориогонадотропин, альфа-фетопротеин, СА-125, простатический специфический антиген) — оказались неинформативны;

- дополнительные методы диагностики также не позволили найти первичную опухоль.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Метастазы из НПО составляют от 3 до 5 % всех онкологических заболеваний. Среди пациентов с солидными злокачественными новообразованиями по частоте они занимают 8-е место.

Исключительно редко такие опухоли регистрируются в возрасте до 45 лет, редко от 45 до 50 лет, но с увеличением возраста кривая заболеваемости резко возрастает, достигая пика к 65 годам. У мужчин метастазы из НПО встречаются несколько чаще, особенно при изолированном поражении шейных лимфатических узлов, костей и средостения. При гистологическом исследовании приблизительно в 60 % случаев выявляют аденокарциному, в 5–15 % — плоскоклеточный рак. Другие морфологические типы (герминомы, меланома, саркомы) наблюдаются реже. Наиболее часто скрытый рак локализуется в легких, ЛОР-органах, предстательной и поджелудочной железах. У каждого второго пациента отмечается изолированное поражение метастазами одной зоны лимфатических узлов или одного органа.

Внедрение в клиническую практику современных методов лабораторной (иммуногистохимические исследования, молекулярно-генетический анализ) и инструментальной (КТ, МРТ, ПЭТ) диагностики позволило чаще выявлять первичную опухоль. Согласно данным Белорусского канцер-регистра, в 2010 г. на учете в онкологических диспансерах республики состояло 893 человека с диагнозом НПО (448 мужчин и 445 женщин), умерли в

течение года 530 пациентов. Одногодичная летальность для всего населения составила 68,7 %, соотношение смертности и заболеваемости — 0,79.

В 2014 г. на учете в Республике Беларусь состояло 715 пациентов с этим диагнозом.

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Пациенты с метастазами опухолей из НПО по локализации и распространенности метастатического процесса делятся на **3 группы** (классификация И. Г. Комарова и Д. В. Комова, 2006):

1. Пациенты с изолированным поражением лимфатических узлов (единичным или множественным в пределах одного коллектора) — шейных, подмышечных, паховых, медиастинальных, забрюшинных.

2. Пациенты с изолированным поражением органов и тканей (единичным или множественным) — костей, легких, печени, мягких тканей, головного и спинного мозга и др.

3. Пациенты с поражением нескольких коллекторов лимфатических узлов, а также с сочетанным поражением лимфатических узлов и/или органов.

Особенности метастазов из НПО следующие:

— отсутствие признаков первичной опухоли (пациенты обращаются за медицинской помощью в связи с клиническими симптомами метастатических очагов);

— раннее проявление метастатического фенотипа;

— не характерное распространение метастазов (например, метастазы рака поджелудочной железы в костях);

— необычная органоспецифическая комбинация иммуногистохимических маркеров.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И ЛОКАЛИЗАЦИЯ

Особенности метастазов из НПО следующие:

1. У большинства пациентов (до 95 %) первые симптомы — это проявления со стороны метастазов.

2. У 3–5 % пациентов наблюдаются симптомы, не связанные с опухолью.

3. У каждого второго пациента метастазы встречаются в двух и более органах.

4. Характерны общеклинические проявления злокачественного новообразования: анорексия, потеря веса, повышенная утомляемость и выраженная слабость, гипертермия.

Клинические симптомы заболевания неспецифичны, они зависят от локализации метастатического поражения и распространенности опухолевого процесса.

Первыми клиническими проявлениями метастазов из НПО являются:

- болевой синдром (в 60 % случаев);
- гепатомегалия и/или опухоль в брюшной полости (40 %);
- увеличение лимфатических узлов (20 %);
- боли в костях или патологические переломы (15 %);
- дыхательные нарушения (15 %);
- неврологическая симптоматика (5 %);
- похудение (5 %);
- внутрикожные элементы (2 %).

Наиболее частая локализация метастазов из НПО по клиническим данным (В. Ю. Сельчук, 2011) следующая:

- лимфатические узлы (14–37 %);
- легкие (16–19 %);
- кости (13–30 %);
- печень (4–19 %);
- головной мозг (7–10 %);
- плевра (2–12 %);
- кожа (3–22 %);
- брюшина (1–6 %).

Клиническая картина при поражении органов и структур сопровождается соответствующей симптоматикой.

ДИАГНОСТИКА

Чаще всего поиск первичного опухолевого очага при метастазах из НПО значительно затруднен. Причинами этого являются:

- удаление (иссечение, электрокоагуляция, лазерная коагуляция, термомодеструкция) первичной опухоли за несколько месяцев или лет до появления метастазов;
- возможность спонтанной регрессии первичной опухоли;
- развитие рака из клеток, имеющих дисэмбриональное происхождение;
- слишком малые размеры первичной опухоли, в результате чего она не выявляется при обследовании и не визуализируется даже при аутопсии;
- массивная диссеминация или нетипичный характер метастазирования, что не позволяет выделить первичную опухоль;
- вероятность того, что первичным очагом может оказаться лимфатический узел (злокачественные лимфомы).

Для определения оптимального диагностического поиска первичного очага и оценки распространенности процесса необходимо помнить о путях лимфо- и гематогенного метастазирования, о частоте и закономерностях поражения органов и тканей.

Алгоритм диагностического поиска при метастазах из НПО предусматривает четыре взаимосвязанных этапа (рис. 1):

1. Тщательный сбор анамнеза с полным анализом медицинской документации (ранее перенесенные заболевания, результаты морфологического исследования, данные лабораторного и инструментального обследования) и оценка общего состояния.

2. Определение распространенности опухолевого процесса.

3. Получение материала для морфологического исследования (пунктат/биопсия) и его оценка.

4. Поиск первичного очага с использованием методов инструментальной диагностики.

Предварительная оценка, как *первый этап*, осуществляется на основании физикального обследования и изучения сопроводительной документации.

Важным фактором в выборе диагностической тактики является общее состояние пациента. Пациенту в тяжелом состоянии и при инкурабельности нецелесообразно проводить обследование в полном объеме. Даже если удастся выявить первичную опухоль, такой пациент не перенесет агрессивное специальное лечение. В этой ситуации предпочтительна диагностическая программа, включающая только первых три этапа, а в особо тяжелых случаях следует принять решение о симптоматической терапии без обследования.

На *втором этапе*, после анализа данных рентгенографии и КТ органов грудной клетки, УЗИ и КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, радиоизотопного исследования скелета и лимфатических узлов, КТ и МРТ головного мозга, оценивается распространенность метастатического поражения. В ходе обследования на данном этапе возможно выявление первичной опухоли. В таком случае в последующем проводится соответствующее диагнозу лечение и пациент исключается из дальнейшего обследования.

На *третьем этапе* идентифицируется гистогенетическая принадлежность опухоли путем гистологического и иммуногистохимического исследования материала, полученного при пункции или биопсии опухоли. При этом пациенты распределяются на следующие группы:

- пациенты без признаков злокачественного роста;
- пациенты с лимфомами;
- пациенты с метастазами рака;
- пациенты с метастазами меланомы;
- пациенты с метастазами злокачественной опухоли без уточнения гистогенеза.

Пациенты первой группы из дальнейшего исследования исключаются. При выявлении лимфомы дальнейшее обследование и лечение проводятся по протоколам диагностики и лечения злокачественных лимфом. Пациенты с метастазами рака, меланомы, злокачественных опухолей без уточнения гистогенетической принадлежности и других редко встречающихся злокачественных опухолей подлежат дальнейшему обследованию на следующем этапе.

На *четвертом этапе* осуществляется поиск первичной опухоли в соответствии с гистологической структурой метастазов и локализацией очагов поражения. Эти два фактора существенно влияют на индивидуальную программу обследования пациента.



Рис. 1. Схема диагностического алгоритма обследования пациентов с метастазами из НПО (И. Г. Комаров, 2002)

СБОР АНАМНЕЗА И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Сбор анамнеза и физикальное обследование имеют очень важное значение в диагностике первичного опухолевого очага. Выявление определенных симптомов может указать на возможную локализацию первичной опухоли (например, внезапно появившийся кашель, алая кровь в кале, кровохарканье, изменение частоты стула, кровотечение из влагалища, выделения из сосков), что даст основание для первоочередного исследования соответ-

ствующего органа. Если пациент предъявляет жалобы на боли в эпигастральной области, необходимо исключить рак желудка, поджелудочной железы и другие злокачественные опухоли ЖКТ. Если пациент когда-либо работал с асбестом, следует исключить мезотелиому плевры, если курит — рак легкого (у никогда не куривших людей риск этой болезни значительно ниже, но полностью ее исключить нельзя). Если в прошлом проводилось иссечение пигментного невуса, удаление полипов толстой кишки, кюретаж полости матки или биопсия предстательной железы, следует уточнить результаты гистологического исследования и при необходимости пересмотреть их.

Пациенты с диагнозом метастазов опухоли из НПО требуют самого тщательного и полного физикального обследования: осмотра кожных покровов (цвет, сухость, расчесы, высыпания, новообразования, узелки, расширение подкожных вен и др.), ногтей, межпальцевых промежутков; пальпации всех групп наружных лимфатических узлов; аускультации и перкуссии грудной клетки; обследования молочных желез; пальпации, перкуссии и аускультации живота (асимметрия, выпячивание, наличие опухоли, болезненность, усиленная перистальтика, тимпанит, свободная жидкость).

Обязательным является осмотр гениталий, пальцевое ректальное исследование (слизь, кровь на перчатке, увеличение предстательной железы, новообразование в прямой кишке и дугласовом пространстве), гинекологическое обследование, исследование слизистой полости рта, языка, гортаноглотки, носоглотки.

Таким образом, *физикальное обследование* включает:

- осмотр всех кожных покровов и видимых слизистых;
- пальпацию всех доступных групп лимфатических узлов, щитовидной и молочных желез, органов брюшной полости;
- пальцевое ректальное исследование;
- гинекологический осмотр;
- исследование наружных половых органов, пальпацию яичек.

После физикального обследования назначается ряд диагностических процедур.

Обязательные процедуры при обследовании следующие:

- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- общий анализ мочи;
- тест на скрытую кровь в кале;
- анализ на простатический специфический антиген (мужчины старше 40 лет), СА-125 (женщины), альфа-фетопротеин, хорионический гонадотропин;
- рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза, периферических лимфатических узлов, щитовидной железы;

– цитологическое исследование опухолевого материала, патологических жидкостей;

– гистологическое и иммуногистохимическое исследование опухоли.

Дополнительные процедуры проводятся исходя из симптоматики и ранее полученных результатов. К ним относятся:

– КТ/МРТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза;

– КТ/МРТ головного мозга;

– остеосцинтиграфия;

– рентгенография костей в зонах накопления радиофармпрепарата по результатам скинтиграфии;

– маммография, МРТ молочных желез;

– ПЭТ;

– эпифарингоскопия, ларингоскопия;

– фибробронхоскопия;

– ФГДС;

– фиброколоноскопия;

– видеолапароскопия;

– видеоторакоскопия;

– исследование опухолевых маркеров.

Объем и очередность исследований определяется локализацией метастатических очагов и предполагаемой локализацией первичной опухоли.

При поражении *шейных и надключичных лимфатических узлов* (рис. 2) проводят:

– ларингоскопию;

– эпифарингоскопию;

– бронхоскопию;

– УЗИ щитовидной железы;

– эзофагоскопию;

– КТ органов грудной клетки;

– УЗИ молочных желез;

– маммографию.

При поражении надключичных лимфатических узлов слева необходимо помнить о возможности метастазирования по грудному лимфатическому протoku из органов брюшной полости (метастаз Вирхова), поэтому, кроме вышеперечисленного, обследованию подлежат желудок, поджелудочная железа, ободочная кишка, органы малого таза.



Рис. 2. Метастазы в верхне-шейных лимфатических узлах слева из НПО

Если метастазы локализуются в *подмышечных лимфатических узлах* (рис. 3), необходимо провести:

- осмотр кожных покровов верхней конечности и грудной стенки для поиска пигментных образований;
- обследование молочных желез (маммография, УЗИ, МРТ);
- обследование органов грудной клетки (бронхоскопия, КТ);
- ФГДС.

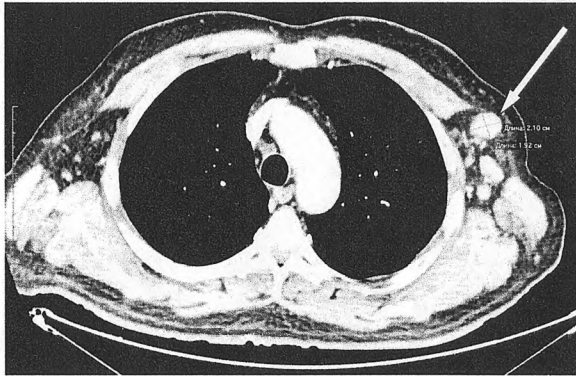


Рис. 3. Метастазы в подмышечных лимфатических узлах слева из НПО (КТ)

При поражении *паховых лимфатических узлов* исследуются:

- кожные покровы нижних конечностей и туловища ниже линии пупка;
- наружные половые органы;
- органы малого таза и брюшной полости (КТ, МРТ, колоноскопия, цистоскопия, гистероскопия, лапароскопия).

В случае выявления метастатического поражения легких (рис. 4, 5) следует иметь в виду гематогенный путь метастазирования, поэтому поиск первичного очага должен включать обследование большинства органов и тканей:

- КТ органов грудной клетки;
- маммографию;
- ларингоскопию;
- бронхоскопию;
- УЗИ щитовидной железы;
- эзофагогастроскопию;
- колоноскопию;
- УЗИ и КТ органов малого таза, поджелудочной железы, почек, надпочечников, печени.

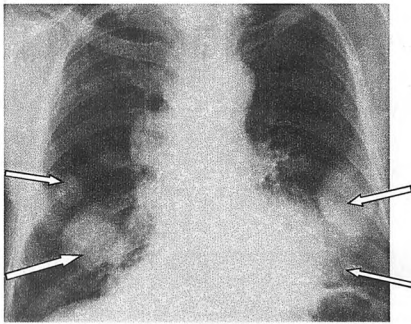


Рис. 4. Множественные метастазы в легких из НПО (рентгенограмма)

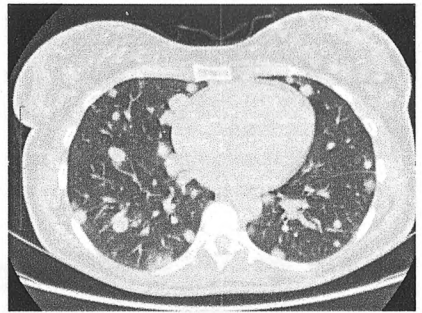


Рис. 5. Множественные метастазы в легких из НПО (КТ)

Такой же алгоритм обследования следует соблюдать при поражении печени (рис. 6) и головного мозга (рис. 7).

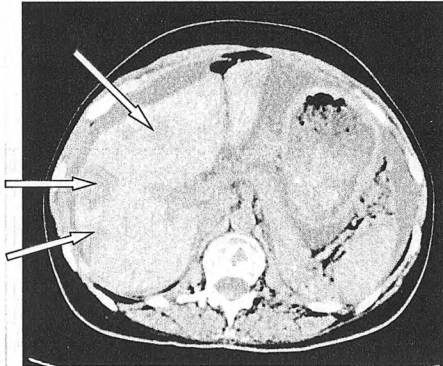


Рис. 6. Множественные метастазы в печени (КТ)

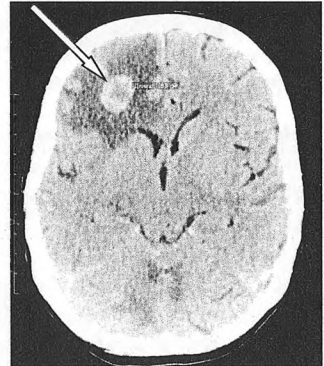


Рис. 7. Метастаз в головном мозге из НПО (КТ)

Если первым проявлением заболевания являются метастазы в костях, необходимо скитиграфическое исследование скелета (рис. 8) с последующей рентгенографией (или КТ) пораженных костей (рис. 9, 10) для определения распространенности опухолевого процесса.

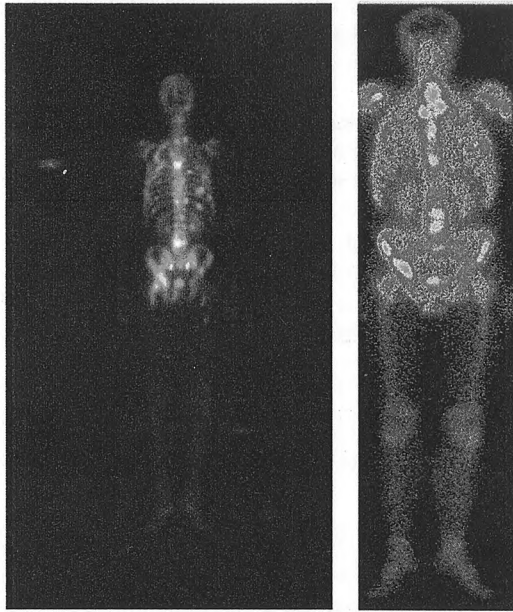


Рис. 8. Множественные метастазы в костях из НПО (остеосцинтиграфия с ^{99}Tc)

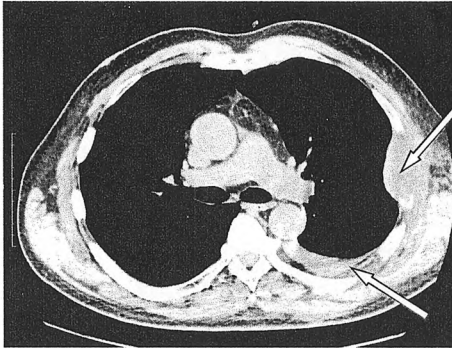


Рис. 9. Метастаз в ребре и плеврит слева из НПО (КТ)



Рис. 10. Множественные метастазы в позвоночнике (КТ)

Поиск первичного очага при поражении костей должен включать обследование:

- молочных желез;
- предстательной железы;
- почек.

Также должны быть выполнены:

- бронхоскопия;
- эзофагогастроскопия;
- КТ органов малого таза;
- КТ брюшной полости и забрюшинного пространства.

В *яичники* чаще метастазируют опухоли:

- желудка;
- молочной железы;
- ободочной и прямой кишки.

Обследование данных органов должно быть проведено в полном объеме.

Биопсия

Морфологическое и иммуногистохимическое исследования являются наиболее значимыми и должны выполняться как можно раньше. Полученные данные позволяют подтвердить злокачественность процесса, определить гистогенез опухоли, степень дифференцировки клеток, а иногда и предположительную локализацию первичной опухоли, что значительно облегчает поиск первичного очага и сокращает количество диагностических манипуляций.

Верификация опухоли основывается на цитологическом, гистологическом, иммуногистохимическом, цитогенетическом, молекулярно-генетическом исследованиях и электронной микроскопии.

Цитологическое исследование пунктатов метастазов, как наиболее простая и быстрая манипуляция, обычно предваряет биопсию. Однако предпочтение следует отдавать трепан-биопсии и в большей степени эксцизионной биопсии, позволяющей получить достаточное количество материала для дополнительных исследований, указанных выше. При необходимости биопсию выполняют повторно.

Получение материала для морфологического исследования не представляет трудности при поражении периферических лимфатических узлов. Забор биопсийного материала выполняют из наиболее доступного очага, при этом лимфатический узел целесообразно забирать целиком, в капсуле.

В случае поражения лимфатических узлов средостения, органов грудной полости, плевры забор материала выполняется путем трансторакальной пункции под контролем рентгеноскопии или КТ, а также путем медиастиноскопии или видеоторакоскопии.

При поражении забрюшинных лимфатических узлов, органов брюшной полости и забрюшинного пространства возможна чрескожная пункция под контролем УЗИ или КТ. В трудных случаях оправдана биопсия путем лапароскопии.

При локализации метастазов в костях забор биопсийного материала осуществляется путем пункции, трепан-биопсии или инцизионной биопсии из пораженной кости.

Если первоначальное обследование выявило несколько метастазов, выбирают наименее травматичное вмешательство: биопсию пальпируемого периферического лимфатического узла или очага в коже, биопсию костного мозга, цитологическое исследование выпота.

Биопсийный материал фиксируют для гистологического и иммуногистохимического исследований; замораживают для выделения ДНК и проведения ряда специальных иммуногистохимических исследований (некоторые антигены не выявляются в фиксированных тканях); фиксируют для электронной микроскопии, обычно глутаровым альдегидом.

Из свежей ткани получают взвесь отдельных клеток для цитогенетического исследования.

Согласно рекомендациям ESMO (2010), рутинное гистологическое исследование метастазов из НПО позволяет выявить 5 основных категорий опухолей:

- высокодифференцированные и умеренно дифференцированные аденокарциномы;
- низкодифференцированные карциномы (включая низкодифференцированные аденокарциномы);
- плоскоклеточный рак;
- недифференцированную опухоль;
- рак с нейроэндокринной дифференцировкой.

Полученные данные могут указать на ту или иную локализацию опухоли и помочь в составлении оптимального плана диагностического поиска. Диагностическую точность несколько повышает знание клинических данных и особенно локализации метастазов.

Однако гистологическое исследование позволяет установить первичный очаг лишь в 20 % случаев. Если при гистологическом исследовании не обнаруживают признаков, указывающих на происхождение опухоли, проводят иммуногистохимическое исследование, которое является обязательным для низкодифференцированных опухолей. Световая микроскопия с иммуногистохимическим исследованием позволяет отнести примерно 60 % метастазов из НПО к метастазам аденокарциномы, 10–20 % — к метастазам плоскоклеточного рака, чаще всего рака легкого и злокачественных опухолей головы и шеи. В остальных 20–30 % случаев выявляются метастазы низкодифференцированных опухолей, не подлежащих более точной идентификации.

Иммуногистохимическое исследование. В диагностике метастазов из НПО ключевым методом является иммуногистохимическое исследование. Необходимый и достаточный его результат — определение иммунофенотипа изучаемого образца, после чего назначается соответствующая лекарственная терапия. Иммунопероксидазный анализ помогает установить эпителиальную природу низкодифференцированных опухолей, исключить другие новообразования и распознать некоторые локализации, что позволяет назначить адекватное лекарственное лечение вместо дальнейших поисков первоисточника, которые часто являются нерезультативными и не приводят к улучшению показателей выживаемости.

Поскольку по одному антигену редко можно судить о природе первичной опухоли, обычно используют панель антител. Иммуногистохимические исследования в дифференциальной диагностике метастазов из НПО представлены в таблице.

Основные иммуногистохимические маркеры, позволяющие установить первичную опухоль

Тип опухоли	Цитокератины	Рецепторы эстрогена и прогестерона	Тиреоглобулин, кальцитонин	LCA	S100, HMB-45	Хромогранин, NSE	ПСА	АФП, ХГЧ, PLAP	Виментин, десмин
Недифференцированная карцинома	+	+/-	-	-	-	+	-	-	-
Рак молочной железы	+	+/-	-	-	-	-	-	-	-
Рак предстательной железы	+	-	-	-	-	-	+	-	-
Герминогенные опухоли	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Лимфома	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Меланома	-	-	-	-	+	+	-	-	+
Саркома	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Нейроэндокринные опухоли	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Рак щитовидной железы	+	-	+	-	-	-	-	-	-

В диагностике лимфом наибольшую роль играет общий антиген лейкоцитов CD45.

Для выявления меланомы исследуют белок S100 и антиген меланоцитов HMB-45. Практически все меланомы, в том числе и беспигментная, окрашиваются на белок S100. Однако этот белок содержат и другие опухоли нейроэндокринного происхождения (мелкоклеточный рак легкого, карциноиды, нейроэпителиома).

Антитела к белкам промежуточных филаментов помогают выявить рак и саркому. В саркомах может быть обнаружен десмин.

Если подозревается примитивная нейроэктодермальная опухоль, проводят исследования на нейрон-специфическую энolahу, синаптофизин и хромогранин.

Для выявления герминогенных опухолей используют реакции на альфа-фетопротейн, бета-субъединицы хорионического гонадотропина и плацентарной щелочной фосфатазы.

Для верификации рабдомиосаркомы используют реакцию на миоглобин, ангиосаркомы и саркомы Капоши — антиген фактора свертывания VIII.

Иногда по экспрессии цитокератинов 7 и 20 удается распознать первичную опухоль. Наличие кератина указывает на рак, т. к. практически все эпителиальные опухоли содержат этот белок. Однако некоторые саркомы, мезотелиомы и герминогенные опухоли тоже могут содержать кератин, что еще раз подчеркивает необходимость использования панели антител.

Лишь немногие иммуногистохимические маркеры имеют достаточную тканевую специфичность, чтобы указать на первичную опухоль. К ним относятся:

- простатический специфический антиген — аденома и рак предстательной железы;

- тиреоглобулин — неопухольевые заболевания щитовидной железы и рак щитовидной железы, кроме медуллярного;

- тиреоидный фактор транскрипции 1 (TTF-1) — рак щитовидной железы, рак легкого, карциноид;

- белок, индуцируемый пролактином (PIP, или GCDFP-15), — рак молочной железы, рак апокриновых потовых желез и рак слюнных желез;

- антиген HEPPAR-1 — печеночно-клеточный рак.

Низкодифференцированные, недифференцированные и анапластические опухоли нередко требуют электронной микроскопии и молекулярно-генетического анализа.

Электронная микроскопия. С помощью электронной микроскопии можно обнаружить межклеточные контакты (например, типичные для раковых клеток десмосомы), секреторные гранулы в недифференцированной опухоли, премеланосомы, миофибриллы, что помогает дифференцировать мелкоклеточный рак, лимфому и меланому.

Молекулярно-генетические исследования. Молекулярно-генетический анализ, включая флуоресцентную гибридизацию *in situ* и определение экспрессии генов, значительно расширяет возможности морфологов в дифференциальной диагностике метастазов из НПО. В настоящее время в крупных онкологических центрах используется микрочип (например, Pathwork Diagnostics, состоящий из 1550 генов, или CUP-Print®, состоящий из 1900 генов).

При недифференцированных или низкодифференцированных карциномах особое место занимают методы, основанные на определении микроРНК, потому что ее экспрессия появляется на самых ранних этапах диффе-

ренцировки ткани и является более специфичной, чем экспрессия генов. К сожалению, молекулярные методы диагностики пока еще малодоступны для практического применения в силу методологической сложности и высокой стоимости.

ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ МЕТАСТАЗОВ ИЗ НЕВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

Аденокарцинома и низкодифференцированный рак составляют более 75 % случаев. При обоих вариантах течение и прогноз одинаковы и результаты лечения остаются неудовлетворительными. Первичная опухоль выявляется лишь у 15 % пациентов даже после самого тщательного обследования. Чаще источниками метастазов оказываются:

- поджелудочная железа (25 %);
- легкое (20 %);
- желудок, толстая кишка, желчные протоки (по 8–12 %);
- почка (5 %);
- предстательная и молочная железы, яичники (по 2–3 %).

Диагностический поиск начинают с рентгенографии и КТ органов грудной клетки, УЗИ и КТ брюшной полости, теста на скрытую кровь в кале, колоноскопии. Типичный контингент пациентов — лица пожилого возраста с множественными метастазами в легких, печени и/или костях. При последующем наблюдении пациента первичную опухоль удается обнаружить в 15–20 % случаев. На аутопсии этот показатель достигает 80 %.

Для выявления предполагаемого источника метастазирования определяют цитокератины (ЦК7 и ЦК20), Cdx2, TTF1, Ki-67, тиреоглобулин, раковый эмбриональный антиген, виментин и ряд других иммуногистохимических маркеров.

У пациенток с метастазами аденокарциномы в подмышечных лимфатических узлах исследования необходимо дополнить маммографией и УЗИ органов малого таза. После биопсии подмышечного лимфатического узла рекомендуют определить уровень экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона. При подтвержденной гормональной чувствительности новообразований возникает подозрение на скрытый рак молочной железы, которое может быть подтверждено путем резекции молочной железы или мастэктомии у каждой второй пациентки. При этом, как правило, первичная опухоль не превышает 2 см в диаметре.

Недифференцированные и низкодифференцированные опухоли могут быть представлены:

- миеломной болезнью;
- рабдомиосаркомой;
- меланомой;
- мелкоклеточным раком;

- лимфомами;
- семиномой;
- саркомой Юинга.

Иммуногистохимические исследования позволяют 35–65 % метастазов недифференцированных опухолей отнести к лимфомам, менее 15 % — к меланоме и саркомам, реже всего к карциномам. Около 4 % меланом впервые проявляются метастазами из НПО. Меланому важно отличить от других опухолей, т. к. ее метастазы часто бывают ограничены лимфатическими узлами, и некоторых пациентов удается вылечить.

Для дифференциальной диагностики недифференцированных опухолей применяется следующая панель антител: ЦК18+ для аденокарциномы; ЦК5/14+, ЦК18+, р63 для переходно-клеточного рака, тимомы, плоскоклеточного рака; НМВ-45, белок S100 для меланомы; ЦК18+, CD56+, или синаптофизин, для нейроэндокринного рака. В ряде случаев требуется исследование дополнительных биологических параметров.

Плоскоклеточный рак составляет 10–15 % случаев. Чаще всего источником служат:

- опухоли головы и шеи;
- рак легкого;
- рак шейки матки;
- рак полового члена;
- анальный рак;
- рак нижнеампулярного отдела прямой кишки;
- рак пищевода;
- рак мочевого пузыря (редко).

Железисто-плоскоклеточный рак может исходить из органов ЖКТ, прежде всего из поджелудочной железы и желудка. Плоскоклеточный рак кожи на фоне трофической язвы или хронического свища при остеомиелите может оставаться нераспознанным вплоть до поражения регионарных лимфатических узлов.

Иммуногистохимическое исследование при плоскоклеточном раке чаще всего нецелесообразно из-за невозможности идентифицировать первичную опухоль.

Опухоли с нейроэндокринной дифференцировкой. Высокодифференцированные опухоли обычно распознаются при световой микроскопии. Они напоминают опухоли из островковых клеток и карциноид. Течение часто благоприятное. Анапластический мелкоклеточный рак и низкодифференцированные нейроэктодермальные опухоли протекают агрессивно. Для их диагностики требуется иммуногистохимический анализ на синаптофизин и хромогранин.

Мелкоклеточные опухоли, в том числе примитивные нейроэктодермальные опухоли и овсяноклеточный рак, могут исходить:

- из любого отдела ЖКТ;
- полости рта;
- глотки и верхних дыхательных путей;
- тимуса;
- молочной и предстательной желез;
- шейки и тела матки;
- кожи;
- легких.

Около 2 % случаев мелкоклеточного рака возникает вне легких. Это лишь небольшая часть пациентов с метастазами из НПО. Химиотерапия у них оказывается эффективной.

Следует отметить, что поиск первичного очага не должен становиться самоцелью. При безуспешном поиске после оценки общего состояния пациента следует в кратчайшие сроки принять решение о лечебной тактике с учетом гистогенеза, предполагаемой локализации первичной опухоли и результатов исследования биопсийного материала.

ЛЕЧЕНИЕ

Если первичный очаг остается неизвестным, любое лечение можно обозначить радикальным только условно. Лечебная тактика определяется строго индивидуально с учетом общего состояния пациента, локализации метастазов, распространенности опухолевого процесса, морфологического строения метастатической опухоли, предполагаемой локализации первичного очага. В настоящее время программа лечения определяется не на основании предполагаемой локализации первичного очага, а на основании биологических характеристик опухоли, что позволяет индивидуализировать лечение и шире использовать таргетную терапию.

Доказано, что средняя продолжительность жизни у пациентов, получавших специальное лечение, достоверно выше, чем у лиц, лечение которых ограничилось симптоматической терапией. Лучшие результаты пятилетней выживаемости отмечены у получавших специальное лечение пациентов с изолированными метастазами в паховых, подмышечных, шейных лимфатических узлах.

Хирургическое лечение пациентов с метастазами злокачественной опухоли из НПО может быть проведено при поражении лимфатических узлов, доступных для удаления, и в некоторых случаях изолированного поражения органа. Возможно выполнение лимфодиссекции или удаление метастаза с резекцией органа. Оперативное вмешательство также проводится с симптоматической целью.

Лучевая терапия может применяться при изолированном поражении лимфатических узлов или органа в случае потенциальной чувствительности опухоли к облучению. Возможно использование лучевой терапии с симптоматической целью.

В связи с тем, что опухоль невыясненной первичной локализации предполагает диссеминированный процесс, основным методом лечения является *лекарственная терапия*. Решающее значение при выборе схем лечения имеют морфологические характеристики опухоли и потенциальная чувствительность к тем или иным препаратам. При выявлении в опухоли соответствующих мутаций возможно применение таргетной терапии. В случаях изолированного поражения комбинация химиотерапии с хирургическим и лучевым методами позволяет добиться достоверно лучших результатов.

В зависимости от распространенности и морфологических характеристик опухоли после обследования пациента можно отнести в ту или иную группу для проведения соответствующего специального лечения.

Большинство пациентов (80–85 %) относят к неблагоприятной прогностической группе, в первую очередь при множественных висцеральных метастазах низкодифференцированных аденокарцином или недифференцированных опухолей. Медиана выживаемости не превышает одного года. Остальные 15–20 % принадлежат к более благоприятной группе, в которой в ряде случаев (10–15 %) удается достичь продолжительного контроля заболевания.

Лечение при метастазах плоскоклеточного рака в лимфатических узлах. При локальном поражении лимфатических узлов шеи показана лимфодиссекция с последующей лучевой терапией и химиотерапией в соответствии со стандартами лечения плоскоклеточного рака с локализацией первичного очага в органах и тканях головы и шеи (паклитаксел — 175 мг/м² в/в в 1-й день, цисплатин — 100 мг/м² в/в в 1-й день, фторурацил — 500 мг/м² в/в в 1–5-й дни или доцетаксел — 75 мг/м² в/в в 1-й день, цисплатин — 75 мг/м² в/в в 1-й день, фторурацил — 750 мг/м² в/в в 1–5-й дни). При изолированном поражении паховых лимфатических узлов проводят лимфодиссекцию с последующей лучевой терапией и химиотерапией, включающей препараты платины.

При большой распространенности плоскоклеточного рака применяется паллиативная лучевая терапия и системная химиотерапия препаратами платины, фторпиримидинами, паклитакселом.

Лечение при метастазах рака в подмышечных лимфатических узлах у женщин. В случае изолированного поражения подмышечных лимфатических узлов у женщин с большой долей вероятности можно предположить, что первичная опухоль располагается в молочной железе. Проводится лечение, аналогичное лечению рака молочной железы 2-й стадии. В ткани опухоли необходимо исследовать уровни экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, HER-2/neu, Ki-67, после чего назначается

химиотерапия и гормонотерапия как при раке молочной железы. При невозможности оперативного вмешательства из-за распространенности опухолевого поражения показана лучевая терапия на аксиллярную и шейно-надподключичную зоны.

Лечение при канцероматозе брюшины у женщин. Как правило, течение заболевания соответствует раку яичников, поэтому лекарственное лечение проводится по аналогичным схемам. Следует отметить целесообразность видеолaparоскопии, при которой возможно как получение достаточного количества материала для всестороннего изучения опухоли, так и выполнение двусторонней аднексэктомии для попытки выявления первичного очага в яичниках.

Лечение при метастазах недифференцированной/низкодифференцированной карциномы с преимущественным поражением лимфатических узлов осевой локализации (шейные, медиастинальные, забрюшинные). Заболевание по течению соответствует герминогенным опухолям. Необходимо обратить внимание на уровни альфа-фетопротеина, хорионического гонадотропина, лактатдегидрогеназы. Лечение идентично терапии герминогенных опухолей плохого прогностического индекса, основу которой составляют препараты платины.

Лечение при метастазах низкодифференцированной нейроэндокринной карциномы. Течение заболевания у пациентов этой группы соответствует мелкоклеточному раку легкого, в связи с чем основу терапии составляют схемы с включением препаратов платины, используемые при лечении мелкоклеточного рака. Положительный эффект комбинированной химиотерапии наблюдается у 71 % пациентов, полная регрессия — у 28 %.

Лечение при метастазах высокодифференцированной нейроэндокринной карциномы с низкой пролиферативной активностью. Заболевание по течению наиболее соответствует нейроэндокринным опухолям ЖКТ, поэтому лечение проводится по схемам, предложенным для терапии пациентов с опухолями этой локализации.

Лечение при остеосклеротических метастазах аденокарциномы в костях у мужчин с повышенным или нормальным уровнем простатического специфического антигена. Наиболее эффективным для этой группы пациентов является лечение, идентичное терапии диссеминированного рака предстательной железы.

Лечение при метастатическом поражении, не соответствующем вышеперечисленным группам. Как правило, речь идет о диссеминированном опухолевом процессе. Назначать лекарственное лечение можно пациентам в удовлетворительном состоянии. Предпочтение отдается наименее токсичным, легко переносимым схемам. Выбор препаратов основан на предполагаемой у пациента локализации первичного очага либо на наиболее часто встречающихся скрытых локализациях первичной опухоли в легких и орга-

нах ЖКТ. Целесообразна симптоматическая терапия. При метастазах в костях рекомендованы бисфосфонаты.

Оценка эффективности лечения проводится через 6–8 недель. Терапия продолжается до достижения максимального эффекта плюс два закрепляющих цикла.

Лучевое лечение при метастазах из НПО может быть проведено в случае невозможности хирургического удаления опухоли или конгломерата лимфатических узлов с паллиативной или радикальной целью.

ПРОГНОЗ И НАБЛЮДЕНИЕ

Прогноз у пациентов с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага чаще всего неблагоприятный. Средняя продолжительность жизни после подтверждения диагноза опухоли из НПО составляет 5–6 месяцев, но может варьировать в очень широких пределах. Например, при множественных метастазах аденокарциномы прогноз особенно неблагоприятный и средняя продолжительность жизни таких пациентов не превышает 4 месяцев. Лучшие результаты пятилетней выживаемости отмечены при изолированном поражении паховых, подмышечных, шейных (кроме надключичных) лимфатических узлов, если проведено специальное лечение (63,2; 64,2 и 47,7 % соответственно).

Наилучшие результаты пятилетней выживаемости отмечаются в группе пациентов с метастазами плоскоклеточного рака, меланомы, внегонадными герминогенными опухолями, наихудшие — в группе пациентов с метастазами аденокарциномы и светлоклеточного рака. К неблагоприятным факторам прогноза также относят: мужской пол, метастазы в печени, надпочечниках, надключичных лимфатических узлах, возрастающее число метастатических очагов.

При достижении ремиссии обследование проводится каждые 3 месяца в течение 2 лет, затем каждые 6 месяцев. При обследовании контролируют как зоны, где ранее были выявлены метастазы, так и органы и ткани, где могут возникнуть новые вторичные очаги либо может проявиться первичная опухоль.

Обязательные процедуры при динамическом наблюдении следующие:

- физикальное исследование, включающее пальпацию всех доступных групп лимфатических узлов, щитовидной железы, молочных желез, органов брюшной полости;
- ларингоскопия;
- пальцевое ректальное исследование;
- гинекологический осмотр;
- исследование наружных половых органов, пальпация яичек;
- клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма;

- исследование опухолевых маркеров, которые ранее были повышены;
- рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза, периферических лимфатических узлов;
- остеосцинтиграфия (1 раз в год).

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

ПРИМЕРЫ РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ

Задача 1

У пациента, 63 года, в верхней трети шеи слева определяется плотная малоподвижная опухоль 3 см в диаметре, слегка болезненная при пальпации. Голос чистый, глотание слегка болезненное. При пункционной аспирационной биопсии на фоне лимфоидных элементов выявлены клетки плоскоклеточного рака.

О каких опухолях можно думать? Составьте план обследования.

Ответ:

1. Метастазы плоскоклеточного рака в верхне-шейных лимфатических узлах могут быть обусловлены раком небной дужки, миндалины, языка, мягкого неба, надгортанника, глотки, грушевидного синуса.

2. Общий и биохимический анализ крови, ларингоскопия, осмотр слизистой полости рта, миндалин, УЗИ шеи, рентгенография легких. При выявлении первичного патологического очага — инцизионная биопсия с морфологическим исследованием биоптата.

Задача 2

У пациента, 52 года, плотные безболезненные лимфатические узлы в левой надключичной области размером до 1 см. При пункционной аспирационной биопсии выявлены злокачественные клетки эпителиального генеза со сниженной степенью дифференцировки.

Где необходимо искать источник метастазирования? Составьте план обследования.

Ответ:

1. Легкие, пищевод, желудок, поджелудочная железа, почки, предстательная железа.

2. Общий и биохимический анализ крови, анализы крови на простатический специфический и раковый эмбриональный антигены, рентгеноскопия, рентгенография легких, КТ органов грудной клетки, ФГДС, УЗИ и КТ органов брюшной полости, УЗИ/МРТ малого таза, трансректальное УЗИ и трепан-биопсия простаты.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1

У женщины, 37 лет, выявлена опухоль в правой подмышечной области до 4 см в диаметре, плотная, ограниченно подвижная. Проведено обследование в условиях поликлиники: маммография, УЗИ молочных желез, органов грудной и брюшной полостей, малого таза, обследование ЖКТ. Патологии не выявлено. При пункционной аспирационной биопсии опухоли выявлены раковые клетки.

Составьте дальнейший план обследования. Опишите лечение при отсутствии источника метастазирования.

Задача 2

У женщины, 45 лет, появились боли в позвоночнике. Она лечилась в течение 2 лет у невролога без эффекта. При КТ выявлены очаги деструкции в поясничном отделе позвоночника и костях таза до 1–1,5 см.

Где необходимо искать источник метастазирования? Укажите алгоритм обследования.

Задача 3

У женщины, 50 лет, выявлено увеличение живота в объеме, в гипогастриальной области с обеих сторон пальпируются опухолевые образования, асцит.

Предварительный диагноз — метастазы из НПО. Составьте план обследования.

Задача 4

У пациентки, 60 лет, обнаружена опухоль на шее слева. Проведено противовоспалительное лечение без эффекта. Объективно: слева в нижней трети шеи и в надключичной области пальпируются увеличенные плотно-эластичные узлы от 1 до 2 см в диаметре, безболезненные, смещаемые. Кожа над ними не изменена.

Назовите предполагаемые диагнозы. Составьте план обследования.

Задача 5

У пациента, 70 лет, при УЗИ органов брюшной полости выявлены множественные гипэхогенные неоднородные образования в печени от 0,5 до 1,5 см.

Укажите предполагаемые диагнозы, алгоритм обследования.

Задача 6

Пациентка, 38 лет, обратила внимание на увеличение живота в объеме, слабость, бледность кожных покровов, отсутствие аппетита. По результатам обследования выявлена асцитическая жидкость в брюшной полости, увеличение обоих яичников в размерах до 4 см в диаметре, диссеминированный процесс в легких, множественные остеолитические очаги в костях, анемия, тромбоцитопения.

Назовите возможные источники метастазирования. Составьте план обследования.

Задача 7

Мужчину, 51 год, беспокоят боли в поясничной области. При КТ позвоночника выявлены остеобластические очаги в L1–2, костях таза.

Какие патологические процессы могут проявляться подобным образом? Составьте план обследования. Опишите лечение при установлении диагноза метастазов из НПО.

Задача 8

Пациент, 75 лет, самостоятельно обнаружил опухоль на шее в верхней трети. При пункционной аспирационной биопсии цитологически выявлен плоскоклеточный рак.

Какова будет тактика обследования? Опишите лечение при отсутствии первичной опухоли.

Задача 9

У пациентки, 45 лет, выявлен асцит. Она обследована в поликлинике (исследование ЖКТ, органов малого таза). Первичный источник опухоли по данным обследования не установлен.

Укажите возможные локализации первичной опухоли. Какие методы исследования необходимо дополнительно выполнить? Опишите тактику лечения при отсутствии источника метастазирования.

Задача 10

У пациентки, 47 лет, имеется поражение паховых лимфатических узлов справа. При цитологическом исследовании выявлен плоскоклеточный рак.

Составьте план обследования. Укажите тактику лечения при отсутствии первичной опухоли.

Задача 11

У пациента, 57 лет, имеется синдром верхней полой вены. При обследовании (рентгенография легких, томография средостения) в средостении выявлена опухоль с полициклическими контурами, трактуемая как увеличенные лимфатические узлы. Выполнена видеомедиастиноскопия с биопсией лимфатического узла. Гистологическая форма — недифференцированный рак.

Какое обследование необходимо провести для поиска первичной опухоли? Назовите варианты лечения при отсутствии первичной опухоли.

Задача 12

При флюорографии у пациента, 23 года, выявлены множественные очаговые образования в легких до 1 см.

Какие опухоли могут давать такую рентгенологическую картину? Составьте план обследования.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Онкология* : учеб. пособие / Н. Н. Антоненкова [и др.] ; под общ. ред. И. В. Залуцкого. Минск : Выш. шк., 2007. 703 с.

Дополнительная

2. *Онкология*. Национальное руководство / под ред. В. И. Чиссова, М. И. Давыдова. ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1072 с.

3. *Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO)* / ред. рус. перевода : С. А. Тюляндин, Д. А. Носов, Н. И. Перводчикова. М. : Издательская группа РОНЦ им. Блохина РАМН, 2010. 436 с.

4. *Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований*. Минск, 2012. 508 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы	3
Общие сведения	5
Эпидемиология	6
Основные характеристики	7
Клинические симптомы и локализация	7
Диагностика	8
Лечение	22
Прогноз и наблюдение	25
Самоконтроль усвоения темы	26
Литература	29

Учебное издание

Прохоров Александр Викторович
Корень Тамара Алексеевна

МЕТАСТАЗЫ ИЗ НЕВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Прохоров
Редактор О. В. Лавникович
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 29.03.17. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,42. Тираж 50 экз. Заказ 176.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.