

АО «Медицинский университет Астана»

«Опухоли неизвестной первичной локализации»

Мухамеджанова А.М.

740 гр. АиГ

Если диагноз рака подтверждён гистологически в месте, не соответствующем первичной опухоли этого органа, и первичное место локализации после соответствующего обследования не обнаружено, то такая опухоль считается опухолью с неизвестной первичной локализацией.

По данным различных авторов такие пациенты составляют от 0,5 до 15% онкологических больных, обратившихся за медицинской помощью, причем среди мужчин диагноз метастазов злокачественной опухоли без выявленного первичного очага встречается несколько чаще, чем среди женщин. Средний возраст составляет 51 год у мужчин и 52 года у женщин. Большинство пациентов в возрасте старше 50 лет.

Больные с метастазами без выявленного
первичного очага представляют
чрезвычайно «пеструю» группу - как по
локализации и распространенности
опухолевого процесса, так и по
морфологическому строению
метастазов.



Для всех злокачественных опухолей, за исключением метастазов при невыявленном первичном очаге, характерны терминологическая определенность, наличие общепризнанных классификаций - как отечественных, так и по системе TNM. При метастазах без первичного очага аналогичных классификаций нет.



В зависимости от локализации и распространенности метастатического поражения больных делят на группы:

1. Пациенты с изолированным поражением лимфоузлов (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 мозга и др.
3. Пациенты с поражением нескольких коллекторов лимфоузлов, сочетанное поражение лимфоузлов и/или органов.

Клинические проявления заболевания неспецифичны и зависят от локализации очагов метастатического поражения и распространенности опухолевого процесса



Первым симптомом чаще всего является увеличение размеров периферических лимфоузлов. Общие проявления: слабость, потливость, похудание, гипертермия более характерны при поражении органов - легких, печени. При обращении за медицинской помощью часто встречаются следующие изменения: наличие опухолевого образования, боль, увеличение печени, боли в костях, патологические переломы, респираторные нарушения, потеря веса, неврологические расстройства.

Обследование больных, первым проявлением опухолевого процесса у которых было появление метастазов, является сложной проблемой. Для выработки оптимальной тактики диагностического поиска первичного очага и оценки распространенности опухолевого процесса необходимо руководствоваться знанием путей и закономерностей лимфогенного и гематогенного метастазирования, удельного веса метастазирования различных опухолей в определенный орган, результатов морфологического исследования.

**Алгоритм диагностического поиска у
больных с метастатическим
поражением без выявленного
первичного очага включает четыре
этапа:**

1. Оценка общего состояния
2. Оценка распространенности
опухолевого поражения
3. Получение материала для
морфологического исследования
4. Поиск первичного очага.

В процессе обследования пациент последовательно проходит все этапы. **Предварительная оценка** осуществляется на основании физикального обследования больного и изучения сопроводительной документации. Больные с проявлениями опухолевого поражения подлежат обследованию на следующем этапе за исключением инкурабельных пациентов. Следует отметить, что важным фактором в выборе диагностической тактики является общее состояние больного. Очевидно, что пациенту в тяжелом состоянии не имеет смысла проводить обследование в полном объеме, так как в большинстве случаев не приходится надеяться на эффективное лечение, даже если удастся выявить первичную опухоль - больной не перенесет агрессивное специальное лечение. В этой ситуации целесообразна диагностическая программа, включающая только первые три этапа, а в особо тяжелых случаях следует обсудить вопрос о симптоматической терапии без обследования.

На втором этапе после анализа данных рентгенографии органов грудной клетки, ультразвуковой томографии органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, радиоизотопного исследования скелета и лимфоузлов, компьютерной томографии 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 морфологического исследования материала, полученного при пункции или биопсии опухоли. Пациенты распределяются на группы: нет признаков злокачественного роста; метастазы рака; лимфома; метастазы меланомы; метастазы злокачественной опухоли без уточнения гистогенеза. Больные первой группы из дальнейшего исследования исключаются. При выявлении лимфомы соответствующее обследование и лечение проводится гематологом. Пациенты с метастазами рака, меланомы, злокачественной опухоли без уточнения гистогенетической принадлежности и других редко встречающихся злокачественных опухолей подлежат дальнейшему обследованию на следующем этапе.

Морфологическое исследование является наиболее значимым и должно 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.

Цитологическое исследование пунктатов метастазов как более простое и быстрое обычно предваряет биопсию, выполнение которой обусловлено необходимостью получения исчерпывающей информации о морфологической структуре опухоли.



Получение материала для морфологического исследования не представляет трудности при поражении периферических лимфоузлов. При изолированном метастазировании в подмышечные лимфатические узлы наряду с гистологическим исследованием целесообразно изучение рецепторного статуса опухолевой ткани, так как при этой локализации первичный очаг в 60 – 80% случаев выявляется в молочной железе.

Если опухоль положительна по рецепторам эстрогенов и/или прогестерона, специальное лечение может быть дополнено гормонотерапией. В случае поражения медиастинальных или забрюшинных лимфоузлов выполняется чрезкожная пункция под контролем УЗИ или КТ. Если материала недостаточно для всестороннего гистологического исследования, может обсуждаться вопрос о торакоскопии или лапароскопии с биопсией. Аналогичная тактика оправдана и при поражении органов грудной и брюшной полостей, плевры, брюшины, органов и тканей забрюшинного пространства. Если метастазы локализуются в костях, последовательность диагностических процедур такова: пункция, трепанобиопсия, открытая биопсия пораженной кости.

На четвертом этапе осуществляется поиск первичной опухоли в соответствии с гистологической структурой метастазов и распространенностью поражения. Эти два фактора существенно влияют на индивидуальную программу обследования конкретного пациента. Результаты морфологического исследования, включая иммуногистохимическое исследование, зачастую позволяют предположить локализацию первичной опухоли, однако далеко не всегда удается ее обнаружить.

В группе "злокачественная опухоль" дополнительно выполняются ряд исследований на предмет исключения лимфопролиферативного заболевания и герминогенных опухолей (иммунофенотипирование, определение уровней опухолевых маркеров).

При поражении шейно-надключичных лимфоузлов проводятся эпифарингоскопия, бронхоскопия, сцинтиграфия щитовидной железы, эзофагогастроскопия, маммография.

Если метастазы локализируются в подмышечных лимфоузлах, необходимо тщательное обследование молочных желез (маммография), кожных покровов верхней конечности на предмет пигментных образований, органов грудной клетки (бронхоскопия, КТ), эзофагогастроскопия. При поражении паховых лимфоузлов особое внимание следует обратить на состояние кожных покровов нижних конечностей, органов малого таза и брюшной полости (КТ, колоноскопия, цистоскопия, гистероскопия, эзофагогастроскопия).

В случае выявления метастатического поражения легких следует иметь в виду гематогенный путь метастазирования, поэтому поиск первичного очага должен включать обследование большинства органов и тканей: маммография, эпифарингоскопия, бронхоскопия, радиоизотопное исследование щитовидной железы, эзофагогастроскопия, колоноскопия, КТ органов малого таза, поджелудочной железы, почек, надпочечников, печени. Такое же обследование следует проводить и при поражении печени и головного мозга.

Если первым проявлением заболевания являются метастазы в кости, необходимо сцинтиграфическое исследование скелета с последующей рентгенографией пораженных костей с целью определения распространенности процесса. При поиске первичного очага в первую очередь следует обратить внимание на обследование молочных желез, предстательной железы, почек. Также должны быть выполнены бронхоскопия, эзофагогастроскопия, КТ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства.

В яичники чаще метастазируют опухоли желудка, молочной железы, толстой кишки, что необходимо иметь в виду при обследовании.

В ряде случаев большую помощь в поиске первичного очага оказывает определение опухолевых маркеров в сыворотке крови. Наиболее специфичными из них являются PSA, СА-125, АФП (4).

При выявлении первичного очага проводится соответствующее диагнозу лечение. Если первичная опухоль не выявлена, лечение заключается в сочетании химиотерапии с лучевым воздействием и в случаях, когда это возможно - в удалении метастазов.

В дальнейшем пациенты с метастазами без выявленного первичного очага подлежат динамическому наблюдению, в процессе которого возможно выявление первичной опухоли.

Учитывая тот факт, что все больные в группе с синхронным поражением органов и/или систем расцениваются как пациенты с диссеминированным процессом, выявление первичного очага за редким исключением не позволяет надеяться на существенное улучшение результатов специального лечения. Поэтому диагностические мероприятия, направленные на выявление первичного очага в этой группе не должны превращаться в самоцель. План обследования должен включать лишь те исследования, которые позволяют выявить первичный очаг на основании локализации метастазов и их предполагаемой гистогенетической принадлежности.

Поскольку первичный очаг остается неизвестным, любое проведенное лечение можно обозначить "радикальным" только условно. Поэтому выбор лечебной тактики у данной категории больных представляет собой проблему, разрешаемую в каждом конкретном случае в индивидуальном порядке. Лечебная тактика определяется, в первую очередь, с учетом общего состояния больного, локализации метастазов, распространенности опухолевого процесса, морфологического строения метастатической опухоли, предполагаемой локализации первичного очага. Доказано, что средняя продолжительность жизни пациентов, получавших специальное лечение, достоверно выше, чем у лиц, лечение которых ограничилось симптоматической терапией.

У пациентов с изолированным поражением периферических лимфоузлов проводится лимфаденэктомия и/или лучевая терапия на зону расположения метастазов с последующей химиотерапией. Выбор химиопрепаратов производится с учетом гистологического типа опухоли и предполагаемой (если это возможно) локализации первичного очага.

Лечение пациентов с изолированным метастатическим поражением органов и тканей реже включает оперативное удаление патологического очага, так как операция в объеме резекции или удаления органа мало оправдана при неудаленном и невыявленном первичном очаге. Чаще локальное воздействие на метастазы заключается в применении дистанционной гамма-терапии, а большинству пациентов назначается химиотерапия, дополняемая лечением гормонами в случаях, когда предполагается, что опухоль гормонозависимая.

Группа пациентов с множественным поражением органов, тканей и лимфоузлов является наименее благоприятной в плане возможностей эффективного лечебного воздействия. Как правило, специальное лечение заключается в химиотерапии в сочетании с лечением гормонами, дополняемой паллиативной дистанционной гамма-терапией на пораженные области для обезболивания или временного улучшения функции органов путем уменьшения массы метастазов.

Прогноз у пациентов с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага не всегда неблагоприятный. Лучшие результаты пятилетней выживаемости отмечены у больных с изолированными метастазами в паховых, подмышечных, шейных лимфоузлах, получавших специальное лечение (63,2%, 64,2% и 47,7% соответственно).

Выживаемость выше у больных с изолированными метастазами нежели в группе пациентов с множественными метастазами в лимфоузлах и сочетанным поражением лимфоузлов и/или органов. Наилучшие результаты пятилетней выживаемости отмечаются в группе больных с метастазами плоскоклеточного рака, внегонадными герминогенными опухолями, наихудшие - в группе больных с метастазами аденокарциномы и светлоклеточного рака.

Больные с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага подлежат наблюдению с периодичностью в 3 - 6 месяцев. При динамическом наблюдении возможно выявление первичной опухоли, что позволит более целенаправленно проводить лечебные мероприятия.

- ЛИТЕРАТУРА

- 1. Rubin BP, Skarin AT, Pisick E, Rizk M, Salgia R. Use of cytokeratins 7 and 20 in determining the origin of metastatic carcinoma of unknown primary, with special emphasis on lung cancer. Eur J Cancer Prev 2001 Feb;10(1):77-82.
- 2. Lortholary A, Abadie-Lacourtoisie S, Guerin O, Mege M, Rauglaudre GD, Gamelin E. Cancers of unknown origin: 311 cases. Bull Cancer 2001 Jun; 88(6):619-27.
- 3. Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. М.: Триада-Х. -2002, -136 с.
- 4. Milovic M, Popov I, Jelic S. Tumor markers in metastatic disease from cancer of unknown primary origin. Med Sci Monit 2002 Feb;8(2):MT25-30
- 5. Zuur СЪ, van Velthuysen МЪ, Schornagel JH, Hilgers FJ, Balm AJ. Eur J Diagnosis and treatment of isolated neck metastases of adenocarcinomas. Surg Oncol 2002 Mar;28(2):147-52
- 6. Medina-Franco H, Urist MM. Occult breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastases. Rev Invest Clin 2002 May-Jun;54(3):204-8
- 7. Lloyd MS, Nash AG. 'Occult' breast cancer. Ann R Coll Surg Engl 2001 Nov;83(6):420-4

**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!!!**