

# МЕТАСТАЗЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

**И.Г. Комаров, С.Ю. Слетина**

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина, Москва

*Метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага — понятие, включающее случаи онкологического заболевания, проявляющегося метастатическими опухолями, в то время как первичный очаг невозможно установить ни на основании анамнеза, ни при обследовании. Уникальная биология этих опухолей остается неизвестной, однако идентификация основных молекулярно-биологических отклонений может способствовать более эффективной терапии больных.*

**Ключевые слова:** опухоли без выявленного первичного очага.

## METASTASES OF MALIGNANT TUMOR OF UNKNOWN PRIMARY

**I.G. Komarov, S.Yu. Sletina**

Federal State Budgetary Scientific Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Moscow

*Cancer of unknown primary (CUP) is a term used to describe a cancer that is determined to be at the metastatic stage at the time of diagnosis, but a primary tumor can neither be identified based on medical case history (anamnesis) nor on examination. Unique biology of such tumors remains unknown, however, the identification of specific CUP-related molecular and biological divergences may contribute to the development of more effective therapy of patients.*

**Key words:** cancer of unknown primary (CUP).

Понятие «метастаз рака без выявленного первичного очага» появилось в 1970-х годах прошлого столетия. Оно используется для характеристики пациентов с наличием морфологически подтвержденных метастазов рака, у которых подробное клиническое обследование не позволяет выявить источник метастазирования. По данным различных авторов, такие пациенты составляют от 3 до 5% онкологических больных, обратившихся за медицинской помощью [5, 9]. Опухоли без выявленного первичного очага занимают седьмое место по частоте встречаемости и четвертое место в структуре смертности среди всех злокачественных новообразований [20, 21, 23]. У мужчин опухоли без выявленного первичного очага встречаются несколько чаще, чем среди женщин, особенно при изолированном поражении шейных лимфатических узлов, костей и средостения. С увеличением возраста кривая заболеваемости резко поднимается вверх, достигая пика к 65 годам [17].

В среднем идентификация первичного источника осуществляется при жизни только у 25% больных. В 15–20% случаев первичный очаг не находят даже на аутопсии [17, 23]. Хотя метастазы без выявленного первичного очага отличаются своим происхождением из разных органов, биологическое поведение их приблизительно одинаково. Они характеризуются случайной, нетипичной локализацией (то есть поражением не регионарных лимфоузлов), быстрым прогрессированием процесса на самых ранних этапах развития, а также необычной комбинацией иммуногистохимических маркеров. В связи с большой гетерогенностью опухоли обычно не удается выделить, какой клон клеток стал источником метастазирования, так как теряется набор морфологических признаков, позволяющих отличить клетки по органопринадлежности [7, 18, 19].

Для всех злокачественных опухолей характерны терминологическая определенность, наличие общепризнанных классификаций —

как отечественных, так и по системе TNM. При метастазах без выявленного первичного очага аналогичных классификаций нет, так как больные представляют чрезвычайно «пеструю» группу — как по локализации и распространенности опухолевого процесса, так и по морфологическому строению метастатической опухоли. В связи с тем, что заболевание на первых этапах проявляется метастазами, можно говорить о первично генерализованном процессе, который к моменту обращения пациента за медицинской помощью, как правило, выходит за пределы органа. 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 т.д.

3. Пациенты с поражением нескольких коллекторов лимфоузлов, сочетанным поражением лимфоузлов и/или органов.

Более конкретизированного общепринятого стадирования метастазов злокачественной опухоли без выявленного первичного очага в настоящее время не существует.

**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, — сложная проблема. Диагностический алгоритм у больных с метастатическим поражением без выявленного первичного очага включает четыре направления [3]:

- предварительная дифференцировка и оценка общего состояния;
- оценка распространенности опухолевого поражения;
- получение материала для морфологического исследования;
- поиск первичного очага.

**Первый этап** осуществляется на основании физикального обследования больного и изучения сопроводительной документации. На этом этапе необходимо провести комплексный сбор анамнеза и физикальное обследование, включая молочные железы, периферические лимфоузлы, кожу, половые органы, прямую кишку и гинекологический осмотр. Также необходимо выполнить развернутый общий и биохимический анализы крови. Больные с проявлениями опухолевого поражения подлежат обследованию на следующем этапе за исключением инкурабельных пациентов.

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, 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 оценивается распространенность метастатического поражения. Применение компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ, ПЭТ-КТ) позволяет выявить дополнительные метастатические

отсевы, уточняя распространенность поражения. Анализ данных компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости позволяет выявить первичный очаг в 30–35% случаев.

Применение ПЭТ-КТ при множественных метастазах иногда не дает желаемого результата, так как трудно отличить первичную опухоль от метастазов. Низкая метаболическая активность для <sup>18</sup>F-ФДГ характерна также для бронхо-альвеолярного рака, гепатоцеллюлярной карциномы, рака почки, карциноида, низкодифференцированных и некоторых других опухолей. По рекомендациям NCCN от 2013 г. ПЭТ-КТ не рекомендуется в качестве первичного диагностического теста. Однако существуют благоприятные подгруппы для данного вида исследования: это немногочисленные или единичные метастазы, а также метастазы плоскоклеточного рака в шейные лимфатические лимфоузлы. У таких пациентов ПЭТ-КТ может изменить тактику лечения в 30–35% случаев.

На данном этапе при необходимости выполняются эндоскопические исследования: гастроскопия, бронхоскопия, колоноскопия. В ходе обследования на этом этапе возможно выявление первичной опухоли. В таком случае в последующем проводится соответствующее диагнозу лечение, и пациент исключается из дальнейшего обследования.

**Третий этап** — идентификация гистогенетической принадлежности опухоли путем морфологического исследования материала, полученного при пункции или биопсии. Морфологическое исследование наиболее значимое 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. На этом этапе 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 дальнейшее обследование и лечение проводится гематологом.

**Цитологическое исследование** пунктатов метастазов как более простое и быстрое обычно предваряет биопсию. При цитологическом исследовании метастазов без выявленного первичного очага наиболее часто встречаются: умереннодифференцированная или высокодифференцированная аденокарцинома в 50% случаях, низкодифференцированная или недифференцированная аденокарцинома или рак в 30%, плоскоклеточный рак у 15% больных, недифференцированная опухоль — 5% [11, 25]. Реже выявляют опухоли с нейроэндокринной дифференцировкой, меланому, лимфомы, герминогенные опухоли, саркомы, эмбриональный рак.

В соответствии с **гистологическим** строением опухоли без выявленного первичного очага, согласно рекомендациям ESMO (2010 г.), целесообразно разделять на следующие группы: высокодифференцированные и умеренно дифференцированные аденокарциномы; низкодифференцированные карциномы; плоскоклеточный рак; недифференцированная опухоль; рак с нейроэндокринной дифференцировкой. Подобная дифференцировка пациентов позволяет в последующем выработать оптимальную схему лечения пациента [5].

Получение материала для морфологического исследования не представляет трудности при поражении периферических лимфоузлов. 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 локализируются в костях, последовательность диагностических процедур

такова: пункция, трепанобиопсия, открытая биопсия пораженной кости.

**Иммуногистохимический** метод повышает точность патологоанатомического исследования за счёт более корректного определения или уточнения гистогенеза, направления клеточной дифференцировки и органной принадлежности первичной опухоли.

J.L. Dennis с соавторами предложили алгоритм для выявления локализации первичных опухолей по иммуногистохимической характеристике метастазов с использованием данного набора маркеров [25]:

- GCDPF-15-позитивные опухоли могут быть либо аденокарциномой толстого кишечника, либо аденокарциномой молочной железы. В данном случае для дифференциальной диагностики используется маркер CDX2. Опухоли CDX2(+) составляют аденокарциномы толстого кишечника, CDX2(-) — аденокарциному молочной железы.

- Положительная реакция с маркерами CDX2 и CK20 наблюдается в метастазах из опухолей желудка, поджелудочной железы и толстой кишки. Применение дополнительного маркера CK7 позволяет дифференцировать эти опухоли. CK7(+) характерен для аденокарциномы желудка и поджелудочной железы; CK7(-) характеризует аденокарциному толстой кишки.

- Рецепторы к эстрогенам встречаются как в опухолях яичников, так и при раке молочной железы. В дифференциальной диагностике этих опухолей помогает маркер мезотелин(+); фенотип характерен для рака яичников; фенотип мезотелин(-) наблюдается при раке молочной железы.

- Мезотелин(+) характерен для опухолей желудка или поджелудочной железы.

- Лизоцим(+) выявляет опухоли желудка и поджелудочной железы.

У пациентов с метастазами без чётких морфологических признаков железистой (аденогенной), нейроэндокринной или плоскоклеточной дифференцировки главной задачей дополнительных методов исследования является уточнение гистогенеза опухоли (точнее установление направления дифференцировки

опухолевых клеток). Для этого рекомендована панель из четырех антител — цитокератинов 18 и 5, транскрипционного фактора p53 и синаптофизина. При этом: ЦК18+ — аденокарцинома; ЦК5/14+ и p63+ — плоскоклеточный рак; ЦК5/14+, ЦК18+, p63+ — переходноклеточный рак, плоскоклеточный рак, тимома; ЦК18+, CD56+ или синаптофизин — нейроэндокринный рак.

**Определение опухолевых маркеров** в сыворотке крови в ряде случаев оказывает большую помощь в поиске первичного очага, при этом необходимо определять панель, поскольку отсутствие значения даже одного из опухолевых маркеров может отрицательно повлиять на правильную интерпретацию результатов. Определения практически любого из опухолевых маркеров — «соло» не несет точной информации, за исключением случаев с их очень высокими значениями. Так, РЭА, в силу недостаточной специфичности, может быть умеренно повышенным при многих заболеваниях, но если одновременно повышен уровень СА15.3, можно предположить локализацию первичной опухоли в молочной железе, НСЕ — в легком, СА 19,9 — в пищеварительном тракте. СА125 может быть связан не только с диагнозом рака яичников, но и с асцитом или гидротораксом любой этиологии. Также специфичны PSA — простатический антиген (специфичность 85–90% при раке предстательной железы у мужчин), АФП — маркер неэпителиальных опухолей яичка, герминогенных опухолей, маркер первичного рака печени (высокая репрезентативность — 96% при дифференциальной диагностике между метастатическим поражением печени и гепатоцеллюлярной карциномой), ХГ — хорионический гонадотропин — маркер герминогенных опухолей, S100 — может указывать на возможную метастатическую меланому.

Возможность выявить локализацию первичной опухоли с помощью этого метода диагностики составляет около 55%. При этом, по данным разных авторов, выявляемость при метастатическом поражении лимфатических узлов — 30%, при поражении легких — 74%,

костной ткани — 39%, печени — 79%, головного мозга — 22%, метастатическом асците или плеврите — 37% [6,12,16].

На четвёртом этапе поиск первичной опухоли — осуществляется 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, часто позволяют предположить локализацию первичной опухоли, однако далеко не всегда удается ее обнаружить.

При подозрении на локализацию первичной опухоли в области **головы и шеи** дальнейшее обследование включает осмотр всех органов головы и шеи, включая полость рта, глотку, верхние дыхательные пути, щитовидную и слюнные железы, кожные покровы, что позволяет выявить до 53% первичных опухолей. Также всем больным выполняется фиброскопия верхних дыхательных путей, которая дает возможность дополнительно обнаружить ещё около 18% опухолей. По показаниям выполняется МРТ головы и мягких тканей шеи с контрастным усилением. Если после осмотра органов головы и шеи и фиброскопии верхних дыхательных путей опухоль не найдена, МРТ позволяет обнаружить до 13% опухолей. Особое значение имеет МРТ для диагностики назофарингеального рака, при котором удается дополнительно обнаружить до 27% «скрытых» опухолей [1].

При поражении **шейно-надключичных лимфоузлов** с учетом морфологического заключения проводятся эпифарингоскопия, бронхоскопия, сцинтиграфия щитовидной железы, эзофагогастроскопия, маммография. Применение ПЭТ КТ у пациентов этой группы позволяет выявить первичный очаг в 25–50% случаев [10, 13].

Женщинам с метастазами рака в **подмышечных лимфатических узлах** необходимо выполнение маммографии, однако магнитно-резонансная томография молочных желез (МРТ) считается более эффективной для выявления первичного очага в молочной железе

при скрытом его течении. 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.

При поражении **паховых лимфатических узлов** особое внимание следует обратить на состояние кожных покровов нижних конечностей, органов малого таза и брюшной полости. При метастазах рака в паховые лимфоузлы без выявленного первичного очага чаще встречается плоскоклеточный вариант, чем аденокарцинома. Наиболее вероятный источник опухоли — наружные гениталии, область ануса или анальный канал, шейка матки (включая цервикальный канал), эндометрий, яичники. В плане обследования необходимо выполнение колоноскопии, цистоскопии, гистероскопии, эзофагогастроскопии, КТ.

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. Дифференциальный диагноз необходимо проводить между первичным раком легкого, метастазами меланомы, саркомы, лимфомой, герминогенной опухолью, раком молочной железы.

Если первым проявлением заболевания являются метастазы в **костях**, 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.

Достаточно часто наблюдается изолированное **метастатическое поражение печени**. В этом случае необходимо проводить дифференциальную диагностику между гепатоцеллюлярным раком, холангиоцеллюлярным раком и метастатическим поражением.

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 солитарных метастазов.

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

В рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии предлагают проводить обследование, направленное на поиск первичного очага только в случае специфических жалоб пациента или при наличии клинической симптоматики, позволяющей предположить наличие опухоли в том или ином органе. Такая тактика обусловлена финансовыми соображениями: для поиска первичного очага требуется дорогостоящее обследование, в то время как при первично диссеминированном процессе не приходится ожидать существенного улучшения эффективности лечебных мероприятий даже в случае выявления первичной опухоли.

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. лечеб-

ная 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 проводятся 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 наименее благоприятна с точки зрения возможностей эффективного лечебного воздействия. Как правило, специальное лечение заключается в малотоксичной и наиболее легко переносимой 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.

В рекомендациях Российского профессионального общества онколог-химиотерапевтов (RUSSCO) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) в каждом конкретном случае предлагается

определить пациента в ту или иную группу в зависимости от распространенности опухолевого поражения и морфологической структуры опухоли, которые соответствуют заболеванию с известной локализацией первичной опухоли [4, 5].

- **канцероматоз брюшины** у женщин по клиническим проявлениям соответствует раку яичников. Рекомендовано соответствующее этому диагнозу лечение.

- **изолированное поражение подмышечных лимфатических узлов** метастазами рака у женщин соответствует раку молочной железы. Рекомендована лимфаденэктомия + лучевая терапия. Изучение уровня экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона позволяет выявить чувствительность к гормональной терапии. Химиотерапия идентична проводимой при раке молочной железы.

- **остеосклеротические метастазы аденокарциномы** в костях у мужчин и/или повышение ПСА предполагает проведение лечения по стандартам, принятым для рака предстательной железы.

- метастазы плоскоклеточного рака в **лимфатических узлах головы и шеи** рекомендуется расценивать как скрытое течение заболевания с первичной опухолью, локализующейся в органах и тканях головы и шеи.

- метастазы **низкодифференцированной карциномы** в лимфатических узлах шеи, средостения, забрюшинного пространства по течению схожи с герминогенными опухолями. Необходимо определение уровней ЛДГ, АФП, ХГ. Основу терапии составляют режимы, включающие производные платины. Предложены стандартные схемы лечения: PaC (Паклитаксел + Карбоплатин), CarD (Карбоплатин + Доцетаксел), GP (Гемцитабин + Цисплатин), BEP (Блеомицин + Этопозид + Цисплатин), EP (Этопозид + Цисплатин).

- **метастазы в головной мозг** без выявленного первичного очага. При одиночных метастазах оправдано хирургическое лечение, это в том числе позволяет уточнить гистологический вид опухоли. В дальнейшем, в зависимости от морфологии опухоли, может быть добавлена лекарственная терапия.

При множественных метастазах в головной мозг необходима стереотаксическая биопсия. В зависимости от морфологии опухоли проводят системное или локальное лечение: радиохимию или лучевую терапию. Наиболее частым морфологическим вариантом метастазов в головной мозг является рак легкого, реже меланома и другие опухоли;

- при метастазах **низкодифференцированной нейроэндокринной карциномы** течение заболевания схоже с мелкоклеточным раком легкого, что предполагает соответствующее лечение: режимы, включающие производные платины;

- метастазы высокодифференцированной карциномы с низкой пролиферативной активностью по клиническому течению соответствуют нейроэндокринным опухолям желудочно-кишечного тракта. Предлагается лечение по принципам, разработанным для данной локализации первичной опухоли;

- при диссеминированном метастатическом поражении, не относящемся к вышеперечисленным группам, предпочтение отдается малотоксичным видам терапии, так как чувствительность опухоли к лечению, как правило, низкая. Полихимиотерапия оправдана у больных в удовлетворительном состоянии с агрессивно протекающим заболеванием. Выбор схемы лечения основывается на предположении о наиболее частой локализации первичной опухоли в органах желудочно-кишечного тракта и легких: PaC (Паклитаксел + Карбоплатин), CarD (Карбоплатин + Доцетаксел), GP (Гемцитабин + Цисплатин), GD (Гемцитабин + Доцетаксел), EP (Этопозид + Цисплатин).

Симптоматическая терапия показана всем категориям больных. Оценка эффективности лечения проводится каждые 6–8 недель лечения. Лечение проводится в течение двух циклов после достижения максимального эффекта.

По возможности пациентам с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага должно проводиться молекулярно-генетическое исследование. Однако особого генотипа, объясняющего

способность практически неопределяемой первичной опухоли к метастазированию, не выявлено.

В последние годы возможность определения тканевой принадлежности с помощью молекулярных методов диагностики приближается к 80%, при этом отмечается высокая конкордантность с результатами иммуногистохимического исследования (75%) [14, 15]. Существующие научные достижения позволили разработать лабораторные (коммерческие) тесты для биологического определения тканевого источника опухоли с высокой точностью. На сегодняшний день в США используется микрочип — Pathwork Diagnostics, состоящий из 1 550 генов, в Европе имеет клиническое применение CUP-Print®, состоящий из 1 900 генов. В случаях с недифференцированными или низкодифференцированными карциномами особое место занимают методы, основанные на определении микро-РНК, так как ее экспрессия появляется на самых ранних этапах дифференцировки ткани и более специфична, чем экспрессия генов. Несмотря на то что молекулярные методы диагностики выходят за рамки иммуногистохимического исследования, они пока еще малодоступны для практического применения в силу методологической сложности и высокой стоимости.

Подавляющее большинство опухолей без выявленного первичного очага, особенно в случаях без выявленной тканевой принадлежности, могут нести значимые генетические нарушения, являясь целями для таргетной терапии. В таких случаях эффективность такой терапии сопоставима с таргетной терапией при опухолевом поражении с известным первичным очагом. Мутации, потенциально или доказанно являющиеся целями для таргетной терапии, обнаруживаются в 85% случаев [24]. Несколько соответствующих молекулярных тестов уже внедрены в мировую онкологическую практику. Их использование позволит увеличить клиническую эффективность применяемой терапии, а также снизить себестоимость лечения за счёт сознательно отказа от заведомо неэффективных лекарственных средств.

**Прогноз** у пациентов с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага неблагоприятный в 80% [22]. Большинство исследователей к независимым прогностическим факторам относят возраст, количество пораженных органов, общее состояние пациента, морфологическую структуру метастатической опухоли и степень дифференцировки опухолевых клеток.

Медиана продолжительности жизни больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага составляет в среднем 6–10 месяцев. Общий показатель однолетней выживаемости 25%, пятилетней — 10%. При этом выживаемость выше у больных с изолированными метастазами, чем в группе пациентов с множественными метастазами в лимфоузлах и сочетанным поражением лимфоузлов и/или органов [8]. Наилучшие показатели пятилетней выживаемости отмечены при изолированных метастазах в лимфоузлах у больных, получивших специальное лечение: при поражении подмышечных групп лимфоузлов — 64,2%, паховых — 63,2%, шейных — 47,7% соответственно [3]. К благоприятной подгруппе также относят мужчин с метастазами аденокарциномы в костях и повышенным уровнем ПСА (простатического специфического антигена) — фенотип рака предстательной железы.

К неблагоприятной подгруппе относятся больные с метастазами аденокарциномы в печени и других органах, асцитом, обусловленным непапиллярной аденокарциномой, множественными метастазами аденокарциномы или плоскоклеточного рака в головном мозге, костях, легких, плевре [20]. В этой подгруппе общий показатель однолетней выживаемости составляет менее 15%, пятилетней — 5–10%.

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



### ЛИТЕРАТУРА

1. Вагнер Р.И., Подвязников С.О., Чойнзонов Е.Л., Кропотов М.А., Комаров И.Г. Обследование и лечение больных с метастазами рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага // Сибирский онкологический журнал. — 2014. — № 1. — С. 61.
2. Волченко Н.Н., Глушова З.Д., Славнова Е.Н., Ермолаева А.Г., Мельникова В.Ю. Возможности цитологического метода в выявлении метастатического поражения лимфоузлов // Клиническая лабораторная диагностика. — 2009. — № 12.
3. Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. Вкн.: Онкология: справочник практического врача / Под ред. И.В. Поддубной. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — С. 750–757.
4. Опухоли невыявленной первичной локализации. — В кн.: Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей. RUSSCO, 2013. — С. 185–192.
5. Рак без выявленного первичного очага. — В кн.: Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). — М., 2010: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — С. 348–353.
6. Шеленова В.М. Использование опухолевых маркеров для выявления локализации первичной опухоли у пациентов с метастазами неизвестного происхождения // Российский биотерапевтический журнал. — 2002. — № 3. — Т. 1. — С. 34–40.
7. Abeloff M.D., Armitage J.O., Lichter A.S. et al. Unknown primary in clinical oncology. Churchill Livingstone. NY 1995; p. 1833–1845.
8. Balaker A.E., Abemayor E., Elashoff D., St John M.A. Cancer of unknown primary: does treatment modality make a difference? Laryngoscope. 2012 Jun;122(6):1279–82.
9. Bugat R., Bataillard A., Lesimple T. et al. Summary of the standards, options and recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site (2002). Br J Cancer 2003; 89 (Suppl 1): S. 59–S. 66.
10. Chen Y.H., Yang X.M., Li S.S., Wang Y.H., He J.J., Yang Y.D., Wang S., Liu J.J., Zhang X.L. Value of fused positron emission tomography CT in detecting primaries in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. J Med Imaging Radiat Oncol. 2012 Feb; 56(1):66–74. doi: 10.1002/lary.22424.
11. Chorost M.I., Lee M.C., Yeoh C.B. Unknown primary. J Surg Oncol 2004;87:191–203.
12. Foggi P. Cancer of unknown primary site // Clin. Ter., 1999, № 50, P. 301–306.
13. Fülöp M. The role of PET-CT in detecting unknown primary tumour in patients with cervical lymph node metastases. Magy Onkol. 2012 May; 56(2):84–92.
14. Greco F.A., Lenington W.J., Spigel D.R. et al. Molecular profiling diagnosis in unknown primary cancer: accuracy and ability to complement standard pathology. J Natl Cancer Inst 2013; 105(11):782–90.
15. Greco F.A., Spigel D.R., Yardley D.A., Erlander M.G., Ma X.J., Hainsworth J.D.: Molecular profiling in unknown primary cancer: accuracy of tissue of origin prediction. Oncologist 2010, 15:500–506.
16. Haskell C.M., Cochran A.J., Barsky S.H., Steckel R.J. Metastasis of unknown origin. // Curr. Probl. Cancer, 1999, № 12, P. 5–58.
17. Hillen H.F. Unknown primary tumours review. Postgrad Med J 2000; 76: 690–3.
18. Leonard R.J., Nystrom J.S. Diagnostic evaluation of patients with carcinoma of unknown primary site. Semin Oncol 1993; 20:244–250.
19. Nystrom J.S., Weiner J.M., Heffelfinger-Juttner J. Metastatic and histologic presentation in unknown primary cancer. Semin Oncol 1997; 4:53–58.
20. Pavlidis N., Fizazi K. Carcinoma of unknown primary. Crit Rev Oncol Hematol 2009; 69:271–278.
21. Pavlidis N., Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site: 20 questions to be answered. Ann Oncol 2010; 21(7):303–307.
22. Pavlidis N., Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. Lancet 2012; 379:1428–1433.
23. Pentheroudakis G., Briasoulis E., Pavlidis N. Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology. Oncologist 2007; 12:418–425.
24. Ross J., et al. Comprehensive genomic profiling of carcinoma of unknown primary site. JAMA Oncol. 2015; 1(1): 40–49.
25. Varadachary G.R., Abbruzzese J.L., Lenz R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. Cancer 2004; 100:1776–1785.