

# МЕТАСТАЗЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

Памятка для пациентов  
и их родственников

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ  
«БОРЬБА С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ»

ONCO-LIFE.RU

# СОДЕРЖАНИЕ

Введение _____	3
Клинические проявления _____	4
Обследования _____	4
Лечение _____	8
Прогноз _____	10

## ВВЕДЕНИЕ

Метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага - понятие, включающее в себя случаи онкологического заболевания, проявляющегося метастатическими опухолями, в то время как первичный очаг невозможно установить ни на основании анамнеза, ни при обследовании.

По данным различных авторов такие пациенты составляют от 3 до 5% 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. По распространенности опухоль без выявленного первичного очага занимает 7 – 8 место среди всех злокачественных новообразований и 4 место в структуре смертности от злокачественных опухолей.

Полагают, что такое течение заболевания возможно по нескольким причинам. Во-первых, первичная опухоль может иметь высокий метастатический потенциал, то есть способность давать отсевы (метастазы) при небольших (микроскопических) её размерах. Во-вторых, первичная опухоль может подавляться организмом при неспособности воздействовать на её отсевы ввиду их трансформации (изменения). В-третьих, существует теория злокачественного перерождения одновременно во многих точках и поэтому говорить о наличии первичного очага в таком случае не приходится.

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

Так как заболевание на первых этапах проявляется метастазами, можно говорить о процессе, который к моменту обращения пациента за медицинской помощью, как правило, выходит за пределы органа. Более конкретизированного общепринятого стадирования метастазов злокачественной опухоли без выявленного первичного очага в настоящее время не существует.

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

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, повышение температуры тела более характерны при поражении органов - легких, печени. Поводом к обращению за медицинской помощью часто являются следующие изменения: наличие опухолевого образования, боль, увеличение печени, боли в костях, патологические переломы, нарушения дыхания, потеря веса, неврологические расстройства.

## ОБСЛЕДОВАНИЕ

Обследование больных, первым проявлением опухолевого процесса у которых было появление метастазов, является сложной проблемой. Алгоритм диагностического поиска у больных с метастатическим поражением без выявленного первичного очага включает четыре направления:

- Предварительная дифференцировка и оценка общего состояния;
- Оценка распространенности опухолевого поражения;
- Получение материала для морфологического исследования;
- Поиск первичного очага.

Предварительная оценка осуществляется на основании физикального обследования больного. 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.

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. Применение компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ, ПЭТ-КТ) позволяет выявить дополнительные метастатические отсевы, уточняя распространенность поражения, а также определить локализацию первичного очага.

Важным этапом обследования является идентификация гистогенетической принадлежности опухоли путем морфологического исследования материала, полученного при пункции или биопсии. Морфологическое исследование является наиболее значимым и должно выполняться как можно раньше. Полученные данные позволяют подтвердить злокачественность процесса, определить ткань, из которой развилась опухоль, степень злокачественности 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 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 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. Иммуногистохимическое исследование является обязательным в случаях низкодифференцированного рака и недифференцированных опухолей для индивидуализации дальнейшего лечения пациента.

При морфологическом исследовании метастазов без выявленного первичного очага наиболее часто встречаются: умеренно- или высокодифференцированная

аденокарцинома, низко- или недифференцированная аденокарцинома или рак, плоскоклеточный рак и недифференцированная опухоль. Реже выявляют опухоли с нейроэндокринной дифференцировкой, меланому, лимфомы, герминогенные опухоли, саркомы, эмбриональный рак. При выявлении лимфомы лечение проводится онкогематологом по соответствующему диагнозу алгоритму. Пациенты с метастазами рака, меланомы, злокачественной опухоли без уточнения гистогенетической принадлежности и других редко встречающихся солидных опухолей подлежат обследованию для выявления первичного очага.

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, зачастую позволяют предположить локализацию первичной опухоли, однако далеко не всегда удается ее обнаружить.

Анализ данных компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости позволяет выявить первичный очаг в 30-35% случаев. При КТ органов грудной клетки чаще выявляют дополнительные метастатические отсевы, уточняя распространенность поражения.

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.

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

При поражении паховых лимфатических узлов 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 (с кровотоком) 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 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.

В ряде случаев большую помощь в поиске первичного очага оказывает определение опухолевых маркеров в сыворотке крови. Наиболее специфичными из них являются PSA - простатический антиген, СА-125, повышенный уровень которого характерен для рака яичников, АФП - маркер первичного рака печени, неэпителиальных опухолей яичка, герминогенных опухолей, ХГ – хорионический гонадотропин – маркер герминогенных опухолей.

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.

## ЛЕЧЕНИЕ

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.

Для группы пациентов с множественным поражением органов, тканей и лимфоузлов специальное лечение заключается в химиотерапии в сочетании с лечением гормонами, дополняемой дистанционной гамма-терапией на пораженные области для обезболивания или временного улучшения функции органов путем уменьшения массы метастазов.

В рекомендациях Российского профессионального общества онкологов-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:

- 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.
- 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 этой 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.

Симптоматическая терапия показана всем категориям больных. При выявлении в опухолевой ткани мутаций, определяющих эффективность таргетной терапии, возможно применение соответствующих препаратов. Оценка эффективности лечения проводится каждые 6-8 недель лечения. Лечение проводится в течение двух циклов после достижения максимального эффекта.

## ПРОГНОЗ

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 лимфатических узлах, получавших специальное лечение. При изолированных метастазах рака в подмышечных лимфатических узлах у женщин с выраженной экспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона прогноз наиболее благоприятный. Выживаемость выше у больных с изолированными метастазами, нежели в группе пациентов с множественными метастазами в лимфоузлах и сочетанным поражением лимфоузлов и/или органов. В зависимости от гистологической структуры опухоли наилучшие результаты пятилетней выживаемости отмечаются в группе больных с метастазами плоскоклеточного рака, внегонадными герминогенными опухолями. Неблагоприятным фактором является локализация метастазов в головном мозге, печени.

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.