**ГЛАВА 38**

**РАК ИЗ НЕВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА**

Рак из невыявленного первичного очага – это морфологически подтвержденное злокачественное новообразование, происхождение которого не может быть установлено в ходе стандартного и дополнительного обследования. По данным Европейского общества медицинских онкологов к этой категории относится 3 – 5% всех выявленных злокачественных новообразований.

**Таблица 38.1**

**Основные статистические показатели (С79).**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Число** | |
| 2011 | 2016 |
| Число вновь выявленных случаев заболевания | 91 | 137 |
| Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель) | 1,0 | 1,4 |
| Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 0 | 0 |
| Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 0 | 0 |
| Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 3,7 | 0 |
| Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 96,3 | 100,0 |
| Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность  в %) | 80,7 | 78,8 |
| Умерло от злокачественных новообразований | 70 | 106 |
| Смертность на 100 000 населения грубый интенсивный показатель | 0,7 | 1,1 |
| Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели) | 76,1 | 77,9 |
| Число пациентов, состоящих на учете на конец года | 104 | 120 |
| Из них состоящих на учете 5 и более лет, % | 25,0 | 18,7 |

Данные о частоте данной патологии значительно разнятся в зависимости от источника информации, сообщается о заболеваемости от 2% до 7,8%.

Такое расхождение является, в первую очередь, следствием трудностей с регистрацией конкретного случая. Только в МКБ-10 имеется, помимо 5 отдельных диагнозов (С76 – С80) в разделе «Злокачественные новообразования», еще целый ряд подрубрик, позволяющих регистрировать данную патологию (например, С48.2 при канцероматозе брюшины, С43.9 при метастазах меланомы из невыявленного первичного очага, а также целые рубрики вроде С26 «злокачественное новообразование других и неточно обозначенных органов пищеварения» и С39 «злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций органов дыхания и внутригрудных органов»). В ряде случаев регистрируется конкретная нозологическая форма с установлением Т0 по классификации TNM (например, у женщин с поражением подмышечных лимфатических узлов метастазами с наличием эстрогеновых и/или прогестероновых рецепторов при отсутствии определяемого опухолевого поражения собственно молочной железы)

В одной трети случаев первичный очаг проявляется в ходе течения болезни, еще в трети случаев – выявляется на вскрытии, в остальных случаях (оставшаяся треть) первоисточник так и не удается обнаружить. Возможные объяснения этому – инволюция или самоизлечение первичной опухоли, возможность возникновения рака из клеток, имеющих дизэмбриональное происхождение, а также возможность злокачественной трансформации циркулирующих клеток после попадания в орган-мишень.

Это деление на равные трети достаточно условно – в ряде публикаций сообщают о преобладании тех ситуаций, в которых диагноз устанавливается на секции (до 50%).

Клинически, помимо отсутствия первичного очага, опухолевый процесс характеризуется ранней диссеминацией, агрессивностью течения и непредсказуемым характером метастазирования. Прогноз, как правило, неблагоприятен, медиана выживаемости составляет 6 – 9 месяцев. Системная химиотерапия в большинстве случаев малоэффективна и носит сугубо паллиативный характер, однако в ряде случаев клинические и морфологические характеристики опухоли позволяют проводить эффективное специальное лечение.

**38.1. Диагностические мероприятия.**

Целью обследования пациентов, страдающих раком из невыявленного первичного очага является не установление определенного диагноза любой ценой, а выделение тех пациентов, которым возможно проведение лечения с надеждой на излечение (речь идет в первую очередь о раке головы и шеи, лимфомах, экстрагонадных герминогенных опухолях, дифференцированным раке щитовидной железы), а также тех пациентах, для которых возможно проведение эффективной химио- и гормонотерапии (рак молочной и предстательной железы, мелкоклеточный рак легкого, рак яичников).

Анамнез с учетом ранее выявленных опухолей, спонтанно регрессировавших опухолевидных образований, резецированных в ходе предшествующих операций органов и тканей.

Физикальное исследование (пальпация лимфатических узлов, осмотр кожи, обследование молочных желез, простаты, прямой кишки, яичек, ЛОР-осмотр, гинекологическое исследование).

Общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи.

КТ органов грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза.

ПЭТ-КТ в поиске первичной опухоли наиболее эффективен при поражении шейных лимфатических узлов; также ПЭТ-КТ обязателен в обследовании пациентов с единственным метастатическим образованием для определения возможности хирургического вмешательства в объеме R0. В остальных случаях целесообразность ПЭТ-КТ определяется исходя из клинической ситуации.

При наличии соответствующей клинической симптоматики необходимы эндоскопические исследования.

Дообследование необходимо и в ряде частных случаев. Следует выполнить

- маммографию при подозрении на метастазирующий рак молочной железы (например, у женщин с поражением подмышечных лимфатических узлов, в этой ситуации целесообразно также определение рецепторов к эстрогену и прогестерону в ткани метастаза), в ряде случаев целесообразна МРТ молочной железы как наиболее эффективный метод диагностики

- определить сывороточный ПСА у мужчин с подозрением на рак предстательной железы (например, при наличии метастазов в костях),

- определить уровень сывороточного бета-хорионического гонадотропина и альфа-фетопротеина у молодых мужчин с недифференцированными злокачественными новообразованиями (особенно при локализации опухолевого процесса забрюшинно и/или в средостении) ввиду большой вероятности экстрагонадных герминогенных опухолей,

- определить СА-125 у женщин с канцероматозом брюшины,

- выполнить КТ органов головы и шеи при поражении шейных лимфоузлов плоскоклеточным раком, в случае, если первичную опухоль выявить не удается – целесообразно выполнение ПЭТ-КТ как наиболее информативного исследования.

Особыми ситуациями в плане диагноза являются метастазы плоскоклеточного рака в шейных и паховых лимфатических узлах.

При поражении шейных лимфатических узлов (чаще поражаются лимфоузлы верхней и средней трети) необходимо тщательное эндоскопическое исследование ротоглотки, глотки, носоглотки, гортани и верхних отделов пищевода с биопсией всех подозрительных участков слизистой. Бронхоскопия показана тем пациентам, у которых метастазы плоскоклеточного рака локализуются в нижней трети шеи и в надключичных лимфатических узлах.

При метастазах плоскоклеточного рака в паховых лимфатических узлах у женщин необходимо тщательное гинекологическое исследование – прежде всего вульвы, влагалища и шейки матки; у мужчин – исследование полового члена. Также необходимо исследование аноректальной области, включая ректоскопию (аноскопию).

Одним из решающих моментов в определении тактики лечения рака из невыявленного первичного очага является морфологическое исследование (световая микроскопия)**.** Необходимо помнить, что забор материала, производимый, как правило, из очевидно метастатического образования, должен быть достаточен не только для гистологического исследования, но и для дополнительных лабораторных тестов, в первую очередь – иммуногистохимического исследования, то есть речь должна идти как минимум о трепан-биопсии.

На этапе световой микроскопии злокачественные новообразования из невыявленного первичного очага подразделяются на пять групп, что необходимо для дальнейших диагностических и лечебных мероприятий.

1. Высоко- и умереннодифференцированная аденокарцинома.
2. Низкодифференцированная аденокарцинома или низкодифференцированный рак.
3. Плоскоклеточный рак.
4. Недифференцированная злокачественная опухоль.
5. Рак с нейроэндокринной дифференцировкой

Иммуногистохимическое исследование необходимо прежде всего для недифференцированных злокачественных опухолей с целью исключить ряд потенциально курабельных заболеваний – прежде всего лимфомы и герминоклеточные опухоли (Табл.38.2.).

В тех случаях, когда после световой микроскопии и иммуногистохимического исследования устанавливается диагноз саркомы, меланомы либо лимфомы лечение проводится в соответствии с рекомендациями для данных нозологических форм.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Тип опухоли** | **Цито-кератины** | **ER, PR** | **Тиреоглобулин, кальцитонин** | **LCA** | **S100,**  **HMB45** | **Хромогранин,**  **NSE** | **ПСА** | **АФП, ХГЧ, PLAP** | **Виментин** |
| **Недифференцированная карцинома** | **+** | **+/-** | **-** | **-** | **-** | **+/-** | **-** | **-** | **-** |
| **Рак молочной железы** | **+** | **+/-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** |
| **Рак предстательной железы** | **+** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **+** | **-** | **-** |
| **Герминогенные опухоли** | **+** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **+** | **-** |
| **Лимфома** | **-** | **-** | **-** | **+** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** |
| **Меланома** | **-** | **-** | **-** | **-** | **+** | **+** | **-** | **-** | **+** |
| **Саркома** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **+** |
| **Нейроэндокринные**  **опухоли** | **+** | **-** | **-** | **-** | **-** | **+** | **-** | **-** | **-** |
| **Рак щитовидной железы** | **+** | **-** | **+** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** |

Таблица 38.2

**Панель ИГХ при раке из невыявленного первичного очага**

В случае положительной реакции с цитокератинами на втором этапе исследуются цито- и органоспецифические признаки. Ключевыми для дальнейшего поиска являются цитокератины СК7 и СК20. Их возможные сочетания (4 комбинации) позволяют выделить четыре группы нозологий для дальнейшего диагностического поиска. Для каждой группы существуют органоспецифические маркеры с большей или меньшей специфичностью указывающие на возможную первичную опухоль.

СК7-/СК20+. Такая комбинация цитокератинов более характерна для колоректального рака, карциномы из клеток Меркеля и аденокарциномы желудка. Для дальнейшего дифференциального диагноза могут быть использованы характерные для колоректального рака РЭА и CDX2 и свойственные карциноме Меркеля хромогранин и синаптофизин.

СК7+/СК20-. Наиболее распространенная группа, включающая рак легкого, молочной железы, щитовидной железы, тела и шейки матки, рак поджелудочной железы, серозный рак яичников, мезотелиому (2/3 всех случаев), опухоли слюнных желез, холангиогенный рак и часть случаев рака желудка. Дальнейший дифференциальный диагноз также зачастую является «многоступенчатым». Так, окрашивание на TTF-1 в этой группе характерно для рака легкого и рака щитовидной железы; при положительном результате следующим шагом является исследование на РЭА (вероятно позитивное окрашивание при раке легкого и негативное при раке щитовидной железы) и тиреоглобулин (негативен при раке легкого). Следует помнить, что при медуллярном раке щитовидной железы результат исследования на РЭА может быть позитивен, а недифференцированный анапластический рак щитовидной железы может не окрашиваться при исследовании на TTF-1. Позитивный рецепторный статус опухоли может быть при раке молочной железы, раке тела матки и раке яичников. Дополнительно следует определить GCDFP и маммоглобин, позитивные при раке молочной железы, виментин, позитивный при раке тела матки, а также WT-1, позитивный при раке яичников. Необходимо помнить, что значительная часть случаев рака молочной железы рецептор-негативна, не говоря уже о раке эндометрия и раке яичников.

СК7+/СК20+. Включает опухоли, исходящие из уротелия, муцинозный рак яичников, а также часть случаев рака желудка, рака поджелудочной железы и холангиоцеллюлярного рака. Для уротелиальных опухолей характерно окрашивание на уротелин и тромбомодулин, для рака яичников – на WT-1, для рака поджелудочной железы РЭА, СА 19.9,

СК7-/СК20-. Сюда относятся плоскоклеточные раки, рак простаты, почечноклеточный и печеночноклеточный рак, герминогенные опухоли, а также часть случаев рака желудка. Для плоскоклеточных раков характерно позитивное окрашивание на р63 и цитокератин СК5, для рака простаты ПСА и РАР, для почечноклеточного рака виментин и CD10, для печеночноклеточного рака HepPar1. Для герминогенных опухолей определяют ХГГ, АФП, PLAP и CD30.

Необходимо отметить, что окончательный диагноз редко может быть выставлен только на основании иммуногистохимического исследования, ввиду того, что указанные маркеры не являются абсолютно специфичными для соответствующих типов опухоли. Тем не менее, эта информация крайне важна для выработки тактики лечения.

**38.3. Лечение.**

Самую многочисленную категорию составляют пациенты с аденогенным раком. Эта же категория в целом наименее благоприятна в прогностическом плане.

**38.3.1. Аденокарцинома (высоко- или умереннодифференцированная).**

Клинические характеристики:

- обычно больные пожилого и старческого возраста

- множественные области метастатического поражения

- плохой исходный статус (общее состояние) на момент выявления заболевания

- наиболее часто поражаются лимфатические узлы, печень, легкие и кости

- на секции наиболее часто выявляется первичный рак легких или поджелудочной железы

- плохой прогноз (медиана выживаемости 3 – 4 месяца).

Опухолевый процесс характеризуется низкой чувствительностью к химиотерапии с очень небольшим числом регрессий.

**38.3.1.1. Клинически значимое исключение представляют опухоли с ИГХ-признаками колоректального рака.**

Для пациентов с типичной клинической картиной метастазирования колоректального рака (метастазы в печени и в пределах брюшной полости) при морфологической картине, не исключающей опухоль нижних отделов ЖКТ, и соответствующих иммуногистохимических характеристиках (СК20+ /СК7-) целесообразно проведение химиотерапии по тем же принципам, по которым проводится лечение метастатического колоректального рака.

Химиотерапия проводится по эмпирическим схемам, в основе выбора которых лежит представление о том, что наиболее вероятной первичной опухолью является рак легкого или органов желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто используются комбинации на основе препаратов платины (Табл.38.3.)

Таблица 38.3

**Эмпирические схемы химиотерапии при аденогенном раке.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Схема** | **Дозы и режим введения** | **Цикл** |
| **Паклитаксел + карбоплатин** | **Паклитаксел 175 мг/м2 в 1 день**  **Карбоплатин AUC 5 в 1 день** | **3 недели** |
| **Цисплатин + гемцитабин** | **Цисплатин 60 – 75 мг/м2 в 1 день**  **Гемцитабин 1000 мг/м2 в 1 и 8 дни** | **3 недели** |
| **Цисплатин + этопозид** | **Цисплатин 75 мг/м2 в 1 день**  **Этопозид 100 мг/м2 в 1 – 3 дни** | **3 недели** |
| **Капецитабин ± оксалиплатин** | **Капецитабин 2000 мг/м2 в 1 – 14 дни**  **Оксалиплатин 85 – 130 мг/м2 в 1 день** | **3 недели** |
| **Гемцитабин + иринотекан** | **Гемцитабин 1000 мг/м2 в 1 и 8 дни**  **Иринотекан 100 мг/м2 в 1 и 8 дни** | **3 недели** |

В ряде случаев возможно проведение химиотерапии второй линии. Умеренной эффективностью после комбинаций платины и таксанов обладают гемцитабин в монотерапии, комбинация гемцитабина и иринотекана, а также комбинация капецитабина и оксалиплатина.

В отношении длительности лечения и оценки его эффективности подходы стандартны – контрольные обследования в ходе лечения проводятся каждые 6 – 8 недель, лечение продолжается в течение 2 циклов после достижения максимального эффекта или до достижения непереносимой токсичности.

Отдельно рассматривается ряд клинических ситуаций, в которых можно ожидать значительно лучших результатов специального лечения:

**38.3.1.2. Женщины с локальным поражением подмышечных лимфатических узлов**.

Проводится лечение, аналогичное лечению второй стадии рака молочной железы. Адъювантная системная терапия проводится по тем же принципам, что и при раке молочной железы – и здесь важную роль играет определение гормональных рецепторов в ткани метастатических узлов.

**38.3.1.3. Женщины с канцероматозом брюшины**.

Часто гистологическая структура метастазов уже может косвенно указывать на рак яичников (например, серозная карцинома). Лечение проводится аналогично лечению распространенного рака яичников. Первым этапом выполняется циторедуктивная операция, после чего проводятся курсы комбинированной химиотерапии препаратами платины и таксанами – по схемам лечения эпителиального рака яичников. Для этой группы пациенток целесообразно определить сывороточный СА-125, который (в тех случаях, когда показатели повышены) в дальнейшем может быть использован в качестве маркера.

**38.3.1.4. Мужчины с метастатическим поражением костей**.

Наиболее частой причиной метастазов в костях является рак предстательной железы. Значительную помощь в диагностике оказывает определение сывороточного ПСА, а также иммуногистохимическое исследование биоптата из метастатического очага на ПСА. У значительной части пациентов с таким поражением может быть достигнут длительный паллиативный эффект от гормональной терапии.

**38.3.2. Пациенты с резектабельными опухолевыми образованиями**.

При переносимости хирургического вмешательства этой категории показана резекция опухолевого образования/образований. Это относится в том числе и к метастазам в печени и головном мозгу. Необходимость послеоперационной лучевой терапии и химиотерапии определяется индивидуально.

**38.3.3. Синдром экстрагонадного герминогенного рака.**

Пациенты с локализацией опухолевого процесса в средостении или забрюшинно и/или повышенным содержанием сывороточного бета-хорионического гонадотропина или альфа-фетопротеина должны получать лечение в соответствии с тактикой лечения смешанных опухолей яичка с плохим прогнозом. Тактика применима в тех ситуациях, когда морфологическая структура опухоли не позволяет установить диагноз экстрагонадного герминогенного рака непосредственно.

**38.3.4. Плоскоклеточный рак.**

Плоскоклеточный рак составляет от 5 до 10% всех случаев рака из невыявленного первичного очага. Изолированное поражение шейных лимфатических узлов встречается наиболее часто, другой важной группой являются пациенты с изолированным поражением паховых лимфатических узлов. Для обеих этих подгрупп необходимо специфическое лечение, поскольку потенциально возможно достижение длительной выживаемости.

**38.3.4.1. Изолированное поражение шейных лимфатических узлов**.

Пациенты с таким характером поражения должны получать лечение, аналогичное лечению плоскоклеточного рака ЛОР-органов. Параллельно проводимое химиолучевое лечение эффективнее, чем одно только локальное воздействие или последовательное применение химиотерапии и облучения. Дозы и техника лучевой терапии идентичны тем, что применяются при лечении рака ЛОР-органов.

**38.3.4.2. Пациенты с изолированным поражением паховых лимфатических узлов**.

В тех ситуациях, когда первичную опухоль не удалось выявить, показана лимфаденэктомия. Целесообразна последующая лучевая терапия, возможно с химиотерапией, включающей препараты платины.

В остальных случаях плоскоклеточного рака (имеющих большую распространенность) наиболее часто применяется системная химиотерапия, включающая цисплатин и 5-фторурацил (с возможным добавлением паклитаксела), но ее применение носит сугубо паллиативный характер.

Случаи диссеминированного опухолевого поражения плоскоклеточным раком относительно немногочисленны. Традиционно используемая при плоскоклеточных раках других локализаций комбинация цисплатина и 5-фторурацила в режиме длительной инфузии обнаружила определенную эффективность и при метастазах плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага. возможно также использование комбинаций препаратов платины и таксанов, а также трехкомпонентных комбинаций, включающих препараты платины, таксаны и 5-фторурацил.

Таблица 38.4

Эмпирические схемы химиотерапии при плоскоклеточном раке

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Схема** | **Дозы и режим введения** | **Цикл** |
| **Паклитаксел + карбоплатин** | **Паклитаксел 175 мг/м2 в 1 день**  **Карбоплатин AUC 5 в 1 день** | **3 недели** |
| **Паклитаксел + цисплатин +**  **5-фторурацил** | **Паклитаксел 175 мг/м2 в 1 день (3 часа)**  **Цисплатин 100 мг/м2 во 2 день**  **5-фторурацил 500 мг/м2 в течение 120 часов** | **3 недели** |

**38.3.5. Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома.**

Эта подгруппа рака из невыявленного первичного очага стала выделяться в результате появления техники иммуногистохимических исследований и увеличиваться по мере совершенствования этих исследований. Этот момент является весьма важным, поскольку клиническое течение и тактика лечения этой патологии существенно отличаются от клиники и лечения более дифференцированных нейроэндокринных опухолей (например, карциноида).

Отличительной чертой этой категории рака является весьма высокая чувствительность к цисплатин-содержащей химиотерапии. Схемой выбора является комбинация цисплатин + этопозид.

**38.3.6. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли.**

Для высокодифференцированных опухолей в первую очередь следует рассматривать возможности локальных методов лечения (хирургическое иссечение, химиоэмболизация, радиочастотная аблация). При наличии карциноидного синдрома – терапия октреотидом (предпочтение отдается формам пролонгированного действия). Химиотерапия значительно менее эффективна, чем при лечении нейроэндокринного рака. Могут быть использованы капецитабин, темозоломид, дакарбазин, оксалиплатин, 5-фторурацил, интерферон, однако эффективность подобного лечения весьма невелика.

**38.3.7. Метастазы в головном мозгу.**

От 8 до 10% всех злокачественных новообразований проявляют себя метастазами в головном мозгу. Если в ходе обследования не удается выявить первичную опухоль и нет внемозговых метастазов, доступных биопсии, необходимо получение биопсийного материала из метастаза в головном мозге. Необходимо срочное морфологическое исследование для подтверждения метастатического характера поражения. При небольшом числе метастазов (1–3) необходимо рассмотреть вопрос возможности их полного хирургического удаления с последующей лучевой терапией. При множественном поражении целесообразна как минимум стереотаксическая биопсия (возможность более обширного хирургического вмешательства рассматривается при наличии масс-эффекта). Далее следует оценить возможности лучевой терапии (стереотаксическая радиохирургия, облучение всего головного мозга или сочетание этих методик.