

ГЛАВА 39

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.

За последние десять лет в Беларуси число ежегодно регистрируемых случаев увеличилось с 603 в 2001 году до 676 в 2010. Из вновь заболевших в 2010 году 373 случая заболевания зарегистрировано у мужчин и 230 у женщин.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости для всего населения республики составил 7,1‰, для мужчин – 9,4‰, для женщин – 5,1‰. Стандартизованные показатели заболеваемости — 4,2‰, 7,0‰, 2,4‰ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 893 больных (448 мужчин и 445 женщин). Болезненность в целом по республике составила 9,4‰, 10,2‰ — у мужчин и 8,8‰ — у женщин.

В 2010 году умерло 530 больных данной патологии (331 мужчина и 199 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом для всего населения 5,6‰, 7,5‰ — у мужчин и 3,9‰ — у женщин, а стандартизованный — 3,3‰ для всего населения, 5,6‰ для мужчин и 0,2‰ для женщин.

Одногодичная летальность для всего населения была 68,7%, у мужчин – 73,0%, у женщин – 22,1%.

Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,79 – среди всего населения, 0,8 – у мужчин, 0,76 – у женщин.

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.

316. Диагностические мероприятия.

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

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

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

316.3. Общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи.

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

При наличии соответствующей клинической симптоматики необходимы эндоскопические исследования.

316.5. 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),

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,

выполнить КТ органов головы и шеи при поражении шейных лимфоузлов плоскоклеточным раком.

316.6. 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 больным, 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).

316.7. Одним из решающих моментов в определении тактики лечения больных раком 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.

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

высоко- и умереннодифференцированная аденокарцинома;
низкодифференцированная аденокарцинома или
низкодифференцированный рак;
плоскоклеточный рак;
недифференцированная злокачественная опухоль;
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.

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.

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.

Иммуногистохимические исследования в дифференциальной диагностике рака из невыявленного первичного очага (таблица 140).

Таблица 140

Тип опухоли	Цитокератины	Рецепторы эстрогена и прогестерона	Тиреоглобулин, кальцитонин	LCA	S100, HMB45	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	+	-	+	-	-	-	-	-	-

317. Лечение.

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

317.1. Аденокарцинома (высоко- или умереннодифференцированная).

317.1.1. 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.

317.1.2. 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 (таблица 141).

Таблица 141

Схема	Дозы и режим введения	Цикл
Паклитаксел + карбоплатин	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1 день Карбоплатин AUC 5 в 1 день	3 недели
Цисплатин + гемцитабин	Цисплатин 60 – 75 мг/м ² в 1 день Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1 и 8 дни	3 недели
Паклитаксел + цисплатин + флуороурацил	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1 день (3 часа) Цисплатин 100 мг/м ² во 2 день флуороурацил 500 мг/м ² в течение 120 часов	3 недели
EP	Цисплатин 75 мг/м ² в 1 день Этопозид 100 мг/м ² в 1 – 3 дни	3 недели
Капецитабин + оксалиплатин	Капецитабин 2000 мг/м ² в 1 – 14 дни Оксалиплатин 85 – 130 мг/м ² в 1 день	3 недели

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

317.2. Женщины с локальным поражением подмышечных лимфатических узлов.

Проводится лечение, аналогичное лечению второй стадии рака молочной железы. Адьювантная 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.

317.3. Женщины с канцероматозом брюшины.

Часто гистологическая структура метастазов уже может косвенно указывать на рак яичников (например, серозная карцинома или папиллярная 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 больных целесообразно определить сывороточный СА-125, который (в тех случаях, когда показатели повышены) в дальнейшем может быть использован в качестве маркера.

317.4. 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 больных с таким поражением может быть достигнут длительный паллиативный эффект от гормональной терапии.

317.5. Больные 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.

318. Синдром экстрагонадного герминогенного рака.

Больные 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.

319. 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 больные с изолированным поражением паховых лимфатических узлов. Для обеих этих подгрупп необходимо специфическое лечение, поскольку потенциально возможно достижение длительной выживаемости.

319.1. Изолированное поражение шейных лимфатических узлов. Больные 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.

319.2. Больные 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.

319.3. 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.

320. 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.