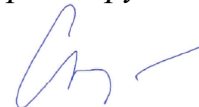


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА»

*На правах рукописи*



Яременко Степан Андреевич

**Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография с  
<sup>18</sup>F-ФДГ в обследовании пациентов с метастазами рака из невыявленного  
первичного очага**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Синицын Валентин Евгеньевич

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1. Общие данные о метастазах рака из НПО.....	13
1.2. Алгоритм диагностического поиска при метастазах рака из НПО.....	23
1.3. Возможности ПЭТ-КТ с $^{18}\text{F}$ -ФДГ в диагностике у пациентов с метастазами рака из НПО.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	44
2.1. Характеристика пациентов .....	44
2.2. $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ-КТ протокол.....	50
2.3. Анализ ПЭТ-КТ изображений .....	52
2.4. Методы статистической обработки результатов исследования.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	55
3.1. Возможности стандартных методов лучевой диагностики у пациентов с метастазами рака из невыявленного первичного очага до направления на ПЭТ-КТ с $^{18}\text{F}$ -ФДГ .....	55
3.2. Результаты ПЭТ-КТ с $^{18}\text{F}$ -ФДГ в поиске неизвестного первичного опухолевого очага.....	56
3.2.2. Результаты ПЭТ-КТ с $^{18}\text{F}$ -ФДГ в изменении оценки степени распространенности процесса у пациентов с метастазами рака из НПО.....	66
ОБСУЖДЕНИЕ .....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	81
ВЫВОДЫ .....	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	91

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ..... 92

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Метастазы рака из невыявленного первичного очага (НПО) — это злокачественные новообразования, проявляющиеся метастатическими очагами при отсутствии идентифицированной первичной опухоли. В англоязычной литературе для характеристики такого состояния используется термин CUP синдром (carcinoma unknown primary), или неизвестная первичная опухоль. В отличие от злокачественных опухолей установленной локализации, классификации метастазов рака из НПО по стадиям и системе TNM не существует[1].

Метастазы рака из НПО, несмотря на достижения в диагностике и визуализации, остается довольно серьезной проблемой для врача клинициста. Метастазы рака из НПО по данным исследований является четвертой по величине причиной смерти от рака у мужчин и женщин в среднем возрасте 60 лет[2]. НПО синдром включает в себя достаточно гетерогенную группу опухолей с различными клиническими характеристиками, но единым для всех случаев гистологически подтвержденным метастатическим процессом, хотя бы на одной из проведенных биопсий[3].

Общий прогноз для пациентов с метастазами рака из НПО весьма неутешителен, со средней выживаемостью от 4 до 12 месяцев, 50% живут в среднем один год и лишь 10% пересекают границу 5 летней выживаемости[4]. Небольшая подгруппа пациентов, имеющая высокодифференцированные опухоли и хорошую чувствительность к химиопрепаратам, демонстрирует лучшие показатели выживаемости. Тем не менее, большая масса пациентов с метастазами рака из НПО имеют плохой прогноз и демонстрируют устойчивость к стандартным схемам проводимого лечения. Но если у этих пациентов первичный источник будет установлен, то возможно изменение прогноза и коррекции проводимой терапии,

исходя из гистологического типа конкретной опухоли. В данное время есть исследования, подтверждающие это [5].

Поиск первичного источника опухоли часто дорогостоящий процесс, требующий комплексного подхода и больших затрат времени. Изначально такие пациенты должны проходить тщательную клиническую оценку и анализ. На основании анамнеза, а также лабораторных и клинических исследований, могут быть назначены различные варианты диагностических исследований. Дополнительно пациенту может потребоваться проведение маммографии и ультразвуковое исследование влагалища у женщин и предстательной железы у мужчин. С позиции пациента прохождение всех этих исследований может быть дорогостоящим, трудоемким и длительным в плане времени, которое может быть потеряно, в то время как пациент уже мог бы получать лечение. Отсюда следует, что применение одного метода с малой инвазивностью, охватывающего все области тела, может стать единственно правильным решением для клинициста и пациента в данной ситуации. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой (ФДГ) имеет потенциальную возможность стать как раз таким исследованием.

### **Степень разработанности проблемы**

По данным исследований при метастазах рака из НПО только лишь у 10-35% пациентов удалось выявить первичный источник, используя стандартные методы диагностики и визуализации [6][7]. Стандартные проводимые диагностические обследования, такие как рентгенограмма грудной клетки и ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, как правило, направлены на скрининг и довольно ограничены в возможностях обнаружения первичного источника опухоли. В последние несколько десятилетий основой диагностической визуализации в онкологии стали компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Оба этих метода основаны на возможности построения трехмерных изображений и способности визуализировать опухоль во внутренних тканях организма. Методика КТ нашла своё эффективное применение

в визуализации органов грудной клетки, брюшной полости. МРТ отлично подходит для визуализации структур головного мозга, области шеи и малого таза. Оба метода основываются на оценке анатомии, размеров, характере контрастирования. Однако образования маленьких размеров могут быть пропущены[8]. Асимметрия или повышение контрастирования могут наблюдаться при различных доброкачественных процессах, что может стать причиной ложноположительных результатов. Но даже если было проведено исследование КТ или МРТ всего тела, то на интерпретацию данных исследований уйдет большой промежуток времени.

Исследование ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ всего тела дает возможность определения уровня метаболизма глюкозы в разных областях. Для большинства злокачественных опухолей характерно повышения уровня метаболизма глюкозы. Следовательно, возможно определение участков с повышенным метаболизмом еще до того, как произошло изменение размеров органа или изменения еще слабо выражены. В данное время внедрение в практику методов гибридной диагностики, таких как ПЭТ-КТ, позволяет по-новому взглянуть на процесс постановки диагноза, стадирование и последующее ведение онкологических больных[9]. Появляются работы, которые освещают применение позитронно-эмиссионной компьютерной томографии с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в качестве эффективной методики в выявлении первичного опухолевого источника у пациентов с метастазами в область головы и шеи[10][11], так и с метастазами других локализаций[12]. Основным преимуществом ПЭТ-КТ совмещенных исследований является возможность точно сопоставить участки измененной метаболической активности на ПЭТ-изображениях с анатомической областью на серии изображений КТ.

## **Цель исследования**

Определить возможности ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в диагностике и оценке распространенности процесса у больных с метастазами рака из невыявленного первичного очага

## **Задачи исследования**

1. Оценить возможности стандартных методов лучевой диагностики у пациентов с метастазами рака из невыявленного первичного очага до направления на ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ
2. Изучить информативность ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в определении первичного источника опухоли у пациентов с метастазами рака из невыявленного первичного очага
3. Оценить диагностические возможности ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в оценке распространенности заболевания у пациентов с диагнозом метастазов рака из невыявленного первичного очага
4. Провести структурный анализ заболеваний, приводящих к метастазам рака из невыявленного первичного очага
5. Разработать алгоритм применения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в обследовании пациентов с метастазами рака из невыявленного первичного очага

## **Научная новизна исследования**

По результатам работы установлена диагностическая информативность ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у пациентов метастазами рака из НПО в выявлении первичного опухолевого очага.

Определена диагностическая эффективность ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у пациентов метастазами рака из НПО в изменении стадии заболевания.

Разработан алгоритм лучевой диагностики у пациентов с метастазами рака из НПО, с установленной ролью ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, как одного из информативных методов диагностики, что значительно сокращает количество необоснованных лучевых

исследований, лучевую нагрузку на пациента и экономит ресурсы диагностического оборудования.

### **Научная и практическая значимость работы**

Получены данные об эффективности методики ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в определении первичного опухолевого очага и оценке распространенности онкологического процесса у пациентов с метастазами рака из первично невыявленного очага, позволяют дополнить сведения о диагностическом протоколе и последующем персонализированном подходе лечения пациентов онкологического профиля.

На основании результатов исследования был разработан алгоритм лучевой диагностики пациентов с метастазами рака из НПО, с установленной ролью ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, как одного из высокоинформативных методов исследования. Применение данного алгоритма диагностики в практике отделения лучевой диагностики позволит сократить количество необоснованных лучевых исследований, лучевую нагрузку на пациента и сэкономить ресурсы диагностического оборудования.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Методы лучевой диагностики, проводимые у пациентов с метастазами рака из НПО до ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, не позволяют определить первичную опухолевую локализацию и лишь в 30% случаев позволяют достоверно оценить распространенность процесса
2. Методика совмещенной ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ демонстрирует высокую информативность в выявлении первичного опухолевого очага у пациентов с метастазами рака из НПО с показателями чувствительности 93,5%, специфичности 96,9% и точности 88,7%. ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ выявила первичный опухолевый очаг у 72 пациентов с метастазами рака из невыявленного первичного очага.
3. Доказан значимый вклад методики ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в оценку распространенности процесса у пациентов с диагнозом метастазов рака из



НПО. Изменение в оценке распространенности опухолевого процесса после проведения ПЭТ-КТ произошло в 131 (70%) случае.

4. Проведен структурный анализ заболеваний, приводящих к метастазам рака из НПО по результатам которого выявлено, что самой частой причиной метастазов рака из НПО являются опухоли головы и шеи
5. На основании полученных результатов разработан диагностический алгоритм применения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у пациентов с метастазами рака из первично неустановленного источника.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов:

1. Осуществлялся анализ литературы по исследованиям отечественных и зарубежных ученых по данной тематике.
2. Изучена и освоена основная методика исследования – позитронно-эмиссионная компьютерная томография с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.
3. Ретроспективно проанализированы результаты ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у 187 пациентов с метастазами рака из невыявленного первичного очага на базе Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова на 16 срезовом ПЭТ-КТ аппарате фирмы GE модель Discovery PET/CT 610.
4. Используя полученные данные, выработан наиболее оптимальный диагностический протокол, рекомендуемый к применению у пациентов с метастазами рака из НПО.

Исследовательская работа проведена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Протокол диссертационной работы «Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в обследовании пациентов с метастазами рака из невыявленного первичного очага» получил одобрение комитета по этике Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова» (протокол №8 от 19 ноября 2018 г.).

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Цель, задачи и результаты исследования полностью соответствуют специальности 14.01.13 – «Лучевая диагностика, лучевая терапия».

### **Личный вклад автора**

Автор непосредственно осуществил все этапы данного исследования, включая постановку исследовательской задачи, сбор и анализ клинического и диагностического материала, обсуждение и публикацию результатов с последующим внедрением последних в клиническую практику.

### **Степень достоверности и обработки результатов работы**

Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным количеством включенных в работу пациентов.

Для проведения научно-исследовательской работы использовано современное технологическое оборудование – ПЭТ-КТ аппарат Discovery PET/CT 610 фирмы GE, а также профессиональная станция постобработки изображений.

Статистический анализ включал в себя применение соответствующих программных пакетов.

Выводы в исследовательской работе полностью соответствуют заранее поставленным задачам. Практические рекомендации логически следуют из результатов проведенного исследования и могут служить руководством к работе.

Результаты исследовательской работы опубликованы в рецензируемых научных изданиях согласно рекомендациям перечня ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

### **Связь работы с научными программами и планами**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно-исследовательской программой кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова».

Утверждение темы диссертации осуществлено на заседании Ученого совета Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова» (протокол № 9 от 26.12.2018 г.).

### **Реализация результатов работы**

Результаты выполненного научного исследования внедрены в клиническую практику Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова. Основные положения диссертации используются в учебном процессе на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова».

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены:

- 1) Конгресс Российского общества Радиологов и Рентгенологов (Москва, 2019 г)
- 2) Европейский конгресс радиологов (European Congress of Radiology, Vienna, 2020)
- 3) Северо-Американский конгресс радиологов (North America Congress of Radiology, Chicago, 2020)

Апробация работы проведена 29 апреля 2022 г. на расширенном совместном заседании кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Факультета фундаментальной медицины и отдела возраст-ассоциированных заболеваний МНОЦ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», протокол №1 от 29.04.2022г.

### **Публикации**

По результатам исследования автором опубликовано 3 работы в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, из них 1 статья в издании, индексируемом в международной базе W Scopus.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 107 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Работа иллюстрирована 11 Таблицами, 14 Рисунками, 10 Диаграммами и 2 Схемами. Список литературы включает 128 источников, из них 15 отечественных и 113 зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Общие данные о метастазах рака из НПО

Метастазы рака из невыявленного первичного очага (НПО) – это широко распространенная гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся злокачественными метастазами из невыявленного первичного источника, который не удалось обнаружить даже после тщательного диагностического поиска [4,13–22]. Опухоль без выявленного первичного очага находится на 6 – 8 месте в мире по распространенности среди злокачественных новообразований. На её долю приходится от 2,3% до 6% новых диагнозов рака [23,24]. Она также занимает 3 – 4-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний [14,25–33] [25,34]. По данным последних исследований, прогноз выживаемости пациентов с метастазами рака из НПО неблагоприятный, составляет в среднем менее одного года[35]. Наиболее часто применяемые рентгенологические методы визуализации могут выявить первичную локализацию опухоли лишь 10-35% случаев. Низкая частота выявленной первичной опухоли может объясняться размером поражения которое меньше чем пространственное и контрастное разрешения применяемых методов рентгенологической диагностики[21]. Последовательное применение различных методов визуализации увеличивает время постановки правильного диагноза и своевременного начала лечения, и может оказаться экономически затратным. К моменту постановки диагноза часть пациентов уже имеет запущенную стадию заболевания[21].

Основываясь на биологических особенностях, клинической картине и картине метастазирования, рак без выявленной первичной локализации можно рассматривать как отдельное заболевание, отличное от других онкологических заболеваний с известными первичными локализациями опухолей [16,36].

При диагностике опухолей без выявленного первичного очага решающее значение имеют подробно собранный анамнез заболевания, комплексное физикальное обследование (включая обследование мочеполовой системы, ректальный осмотр и обследование молочных желез у женщин) и необходимые лабораторные анализы.

Перед тем как перейти к рассмотрению диагностических подходов у пациентов с метастазами рака из НПО, мы последовательно освящаем гипотезы патогенеза метастазов рака из НПО, заболеваемость и распространённость, факторы риска, молекулярную биологию и классификацию метастазов рака из НПО.

*Гипотезы патогенеза метастазов рака из НПО:*

- 1) Рак, продуцирующий стволовые клетки, без предракового поражения или первичного рака.
- 2) Первичный рак на ранней стадии, вызывающий быстрое прогрессирование метастазирования.
- 3) Хромосомная нестабильность, лежащая в основе агрессивного течения заболевания и химиорезистентности [36].

При диагностике опухолей без выявленного первичного очага решающее значение имеют подробно собранный анамнез заболевания, комплексное физикальное обследование (включая обследование мочеполовой системы, ректальный осмотр и обследование молочных желез у женщин) и необходимые лабораторные анализы. За последние 50 лет частота метастазов рака из НПО увеличилась, вероятно, из-за более высокой диагностической чувствительности методов визуализации в выявлении метастатических очагов. Улучшение диагностики привело к обнаружению большего количества метастатических заболеваний. В последние годы отмечается тенденция к снижению частоты метастазов рака из НПО за счет более раннего обнаружения первичного опухолевого участка [25].

### *Заболеваемость, распространенность и прогноз*

Локализация метастазирования и гистологический тип опухоли являются двумя существенными факторами в прогнозе метастазов рака из НПО [37]. Частота метастазов рака из НПО наиболее высока у пациентов в возрасте 60 – 75 лет [36]. В другом исследовании самый высокий коэффициент заболеваемости был в возрасте 85 – 89 лет, за которым последовало значительное снижение этого показателя в возрасте 90 и более лет (в 7 раз у мужчин и в 3 раза у женщин) [37].

### *Факторы риска*

Для оценки взаимосвязи возможных факторов риска для метастазов рака из НПО с развитием заболевания были построены модели пропорциональных рисков. Значительный риск развития метастазов рака из НПО в настоящее время наблюдается у заядлых курильщиков (26 или более сигарет в день) по сравнению с теми, кто никогда не курил. У людей с повышенным и пониженным индексом массы тела риск возникновения метастазов рака из НПО возрастает на 30% [38]. Среди незначительных факторов риска развития метастазов рака из НПО также отмечают употребление алкоголя и низкий уровень образования [39][40]. ДНК-вирус папилломы человека увеличивает риск развития плоскоклеточного рака из НПО в области головы и шеи. При гистологическом исследовании 60 пациентов с НПО головы и шеи (плоскоклеточный рак) ДНК-вирус папилломы человека (ВПЧ) был выявлен у 13 пациентов (22%) [41].

### *Молекулярная биология метастазов рака из НПО*

В настоящее время прилагаются значительные усилия для определения молекулярных характеристик метастазов рака из НПО. Понимание генетического механизма, лежащего в основе заболевания, позволит врачам-клиницистам лучше адаптировать лечение к этому заболеванию. Различные гистологические варианты опухолей имеют разные профили экспрессии генов, однако все они основанные на нормальном профиле экспрессии тканей из которых они произошли. Тем не менее, ряд исследований выявил несколько молекулярных особенностей, которые

являются общими для всех случаев метастазов рака из НПО. Pentheroudakis и др. [42] изучали биопсийный материал, взятый у женщин с метастазами рака из НПО в брюшину или аксиллярные лимфатические узлы. Результаты биопсии сравнили с контрольными образцами, полученными от женщин с раком яичников и молочной железы, соответственно [43]. При проведении микро-РНК анализа не было выявлено различий в профилях экспрессии генов.

### *Классификация метастазов рака из НПО*

В отличие от злокачественных опухолей установленной локализации, классификации метастазов рака из НПО по стадиям и системе TNM не существует. Однако выделяют ряд других классификаций метастазов рака из НПО по другим признакам. К примеру, в методических рекомендациях, изданных National Institute of Clinical Excellence (NICE) Соединенного Королевства для ведения пациентов с метастазами рака из НПО, была установлена классификация, основанная на количестве проведенных диагностических мероприятий до того, как был выставлен диагноз метастазов рака из НПО [16].

В России пациенты с метастазами рака из НПО, согласно классификации И.Г. Комарова и Д.В. Комова (2006 г.), подразделяются на три группы по локализации и распространённости:

- пациенты, у которых наблюдается изолированное поражение лимфатических узлов (шейных, подмышечных, паховых, медиастинальных, забрюшинных);
- пациенты, у которых наблюдается изолированное поражение органов и тканей (головной мозг, печень, лёгкие, кости и др.);
- пациенты, у которых наблюдается поражение нескольких коллекторов лимфатических узлов с наличием или без наличия поражения паренхиматозных органов [1].

Около 10-30% пациентов метастазами рака из НПО могут быть отнесены к определенным клиническим подгруппам. Эти подгруппы отличаются друг от друга четкой клинической картиной, весьма напоминающей конкретную первичную



опухоль. В такой подгруппе терапия должна проводиться в соответствии с рекомендациями для лечения эквивалентной первичной опухоли с метастатическим распространением[44][45]. Лежащая в основе биология, клиническое течение и ответ на лечение в этих подгруппах совпадают с соответствующими метастатическими опухолями с известной первичной локализацией. Прогноз этих больных также сходен с прогнозом соответствующих первичных опухолей, что является более благоприятным, чем прогноз общей группы больных метастазами рака из НПО[46]. Поэтому эти подгруппы также называются "благоприятными подгруппами". Как правило, следующие шесть подгрупп рассматриваются как отдельные благоприятные подгруппы[17]: (I) малодифференцированная карцинома со срединной локализацией у пациентов мужского пола, (II) аденокарцинома с изолированными односторонними подмышечными лимфатическими узлами у пациентов женского пола, с подозрением на рак молочной железы, (III) плоскоклеточный рак с метастазами в шейные лимфатические узлы, с подозрением на рак головы и шеи, (IV) плоскоклеточный рак с метастазами в паховые лимфатические узлы, вызывающими подозрение на первичную опухоль прямой кишки, вульвы, влагалища, матки, шейки матки, полового члена или мошонки, (V) серозный папиллярный перитонеальный карциноматоз у женщин, свидетельствующий о наличии яичниковой или перитонеальной локализации первичного очага, и (VI) бластные костные метастазы у мужчин с высокой концентрацией простатспецифического антигена (ПСА), указывающий на рак предстательной железы. Поскольку для клинициста крайне важно распознать эти варианты и соответственно диагностировать и лечить пациента, они будут рассмотрены ниже более подробно. Помимо этих четко определенных благоприятных подмножеств, последние данные показали, что пациенты с профилем рака толстой кишки и профилем почечно-клеточного рака в иммуногистохимическом методе исследования (ИГХ) также получают пользу от специфической терапии, направленной первичный опухолевый источник[47][48][39].

*Малодифференцированная карцинома со срединной локализацией у пациентов мужского пола*

Карциномы со срединной локализацией и низкой дифференцировкой у молодых мужчин по своему течению схожи с экстрагонадными опухолями происходящими из половых клеток. Как правило, больные моложе 50 лет, опухоль преимущественно расположена ближе к средней линии тела и демонстрирует быстрый рост. Часто  $\beta$ -ХГЧ или АФП обнаруживаются в образце ИГХ, и используются в качестве опухолевых маркеров. Пациенты должны лечиться с помощью протоколов по терапии экстрагонадных опухолей половых клеток, где платина является основой лечения. Характерно, что опухоли быстро реагируют на химиотерапию[49]. Благоприятный прогноз для этой подгруппы метастазов рака из НПО, был выявлен в 1980 – х годах[17][50]. Доказано, что медиастинальные и забрюшинные лимфатические узлы являются прогностически благоприятными, по сравнению с другими локализациями[17].

*Аденокарцинома с изолированными односторонними поражением подмышечных лимфатических узлов у женщин*

Аденокарцинома с изолированным односторонним поражением аксиллярных лимфатических у пациенток женского пола, вероятно, соответствует первичному раку молочной железы. Это подтверждается несколькими группами пациентов, которым было проведено хирургическое лечение в объеме мастэктомии, где малых размеров первичный рак молочной железы в конечном итоге был выявлен примерно у двух третей пациенток в постопреационном материале. В системном обзоре литературы сообщалось, что частота выявления первичного рака молочной железы в образцах мастэктомии составляет 321/446 (72%) случаев[51].

Что касается диагностики, то гистологический образец лимфатического узла должен быть протестирован на тип карциномы – обычно это протоковый вариант аденокарциномы[15] – и также должен быть определен статус рецепторов эстрогена (ЭР), прогестерона (ПР) и человеческий рецептор эпидермального фактора роста 2[52]. Билатеральная маммография и биопсия подозрительных очагов являются стандартными методами диагностики. В случае отрицательного

результата маммографии далее следует выполнить МРТ молочных желез, которая, как было показано, выявляет первичную опухоль более чем у половины пациенток[52]. В то время как МРТ молочных желез демонстрирует высокую чувствительность при метастазах рака из НПО в аксиллярные лимфатические узлы, ее специфичность довольно неоднозначна, и в спорных случаях требует гистологического подтверждения[3]. Идентификация первичного очага с помощью МРТ позволяет оценить объем хирургического вмешательства[53] и влияет на решение о назначении неoadъювантной химиотерапии.

Что касается терапии, то пациентки должны лечиться по аналогии с раком молочной железы[15]. У таких пациентов рекомендована аксиллярная лимфаденэктомия. Для пациентов с отрицательными результатами МРТ молочной железы дальнейшая тактика лечения ипсилатеральной молочной железы до сих пор не является решенным вопросом[17]. Ретроспективный анализ показал, что хирургическое вмешательство или облучение ипсилатеральной молочной железы приводило к длительному периоду без рецидивов и улучшенной выживаемости по сравнению с одной только подмышечной лимфодиссекцией[17]. Подмышечная лимфодиссекция с последующей лучевой терапией молочной железы, по-видимому, эквивалентна мастэктомии в отношении локализованного рецидива и безрецидивной выживаемости[54]. Однако, поскольку это ретроспективные данные и большинство пациентов из этих исследований не проходили МРТ молочной железы до начала лечения, эти результаты следует интерпретировать с осторожностью. Учитывая эти ограничения, сохранение молочной железы с помощью лучевой терапии может быть целесообразным в некоторых случаях с отрицательными результатами магнитно-резонансной томографии молочной железы. По аналогии с отсутствием узлового положительного рака молочной железы, ретроспективные данные говорят о том, что пациенты с метастазами рака из НПО должны повторно пройти адъювантную химиотерапию[15],[55]. Результаты полученные в этой группе пациентов с метастазами рака из НПО совпадают с результатами при наличии выявленного первичного рака молочной железы, предлагая перспективу излечения[15].

*Плоскоклеточный рак с поражением лимфатических узлов шеи*

Это сочетание считается весьма характерным для рака головы и шеи. На метастазы рака из НПО приходится 3% всех случаев злокачественных новообразований головы и шеи. Во многих случаях первичный участок скрыт в лимфоидном глоточном кольце, обычно глубоко в миндалевидных криптах или в основании языка[56][57]. В последние годы все чаще встречается ассоциированный с вирусом папилломы человека (ВПЧ) рак головы и шеи. Учитывая тенденцию ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) опухолей к раннему метастазированию, они часто представляют собой метастазы рака из НПО[58].

Что касается диагностического исследования, то уровень вовлеченности шейных лимфатических узлов и уровень вирусной нагрузки при ВПЧ указывают на наиболее вероятную первичную стадию заболевания. Например, лимфатический узел на уровне II подразумевает наличие плоскоклеточного рака ротоглотки, тогда как лимфатический узел на уровне III указывает на первичную опухоль надглоточной области гортани[59]. Диагностическое обследование должно включать в себя тестирование на ВПЧ[60]. ВПЧ-положительная биопсия шейного лимфатического узла известна своей ассоциацией с высокой вероятностью первичной опухоли ротоглотки, которая обычно локализуется в миндалинах или основании языка[61][62][63].

Как уже говорилось выше, ПЭТ-КТ имеет особое значение при метастазах рака из НПО в область головы и шеи [64]. В исследовании Mani с соавт. ПЭТ-КТ показала первичный результат в 27/52 случаях, из них 24 истинно положительных и три ложноположительных случая, что соответствует положительному значению прогноза в 88,9%[65]. Однако из-за возможных ложноположительных и ложноотрицательных результатов ПЭТ-КТ всегда должна сопровождаться гистологическим подтверждением [66][65]. Если первичная локализация опухоли не идентифицирована, несмотря на описанные выше диагностические процедуры, следует провести дальнейшие биопсии, панэндоскопию (эндоскопия верхних отделов пищеварительной системы) и тонзилэктомию.

Что касается терапии, рекомендовано применение протоколов по лечению прогрессирующего рака головы и шеи с радикальной диссекцией области шеи и радиохимиотерапией с использованием цис-платина в качестве базисного препарата[66]. Выбор оптимальной тактики лечения зависит от стадии поражения лимфатических узлов; при ранней стадии и низком риске заболевания (N1 и N2a с признаками низкого риска) достаточно одного способа, как правило, лимфодиссекции; при возрастающей стадии (от N2a с сопутствующими факторами риска) лимфодиссекция шеи должна сопровождаться адъювантной лучевой терапией; при распространенном поражении или при наличии признаков экстракапсулярного распространения опухоли предпочтительным методом лечения является первичная радиохимиотерапия[66].

Что касается прогноза, то пациенты с плоскоклеточным вариантом метастазов рака из НПО в области головы и шеи имеют значительно лучший исход, чем пациенты с метастазами рака из НПО в целом. У ВПЧ-позитивной подгруппы, по-видимому, особенно благоприятный прогноз[67].

#### *Плоскоклеточный рак с поражением паховых лимфатических узлов*

Плоскоклеточный рак с метастазами в паховые лимфатические узлы вызывает подозрение на рак анального отверстия, вульвы, влагалища, матки, шейки матки, полового члена или мошонки. Такие случаи требуют тщательного урологического, гинекологического и анального первичного поиска, включая биопсию. По возможности такие пациенты должны лечиться с применением местной резекции, совместно с местной лучевой терапией. Такой подход открывает перспективу длительной ремиссии или даже излечения.

#### *Канцероматоз брюшины у женщин*

У пациенток с диффузным карциноматозом брюшины и гистологией серозно-папиллярной или низко дифференцированной аденокарциномы клиническая картина весьма подозрительна на рак яичников. Однако примерно у 10-15% этих пациенток не обнаруживаются злокачественных новообразований яичников, маточных труб или матки, что приводит к постановке диагноза метастазов рака из НПО, который также называют первично перитонеальной карциномой в этой

ситуации[68]. В результатах ИГХ обычно получают мюллеровский неопластический фенотип эпителия яичников. Серозно-папиллярная карцинома брюшины и рак яичников имеют много общих признаков, что подчеркивает биологическое родство обоих заболеваний: (I) они имеют один и тот же ИГХ профиль с высокими показателями экспрессии CA125, S100 и CEA46, (II) они оба часто демонстрируют мутации TP53 и BRCA1, и оба имеют мутации зародышевой линии BRCA в диапазоне 5-10%, предполагая общие патогенетические механизмы[17], (III) они оба имеют одну и ту же клиническую картину с болями в животе, асцитом и кишечной непроходимостью[46] и (IV) они обычно демонстрируют повышенный уровень сывороточного маркера опухоли CA125. Всё это говорит о том, что между раком яичников и первично перитонеальной карциномой очень мало патогенетических различий, и биология ППР, по видимому, имитирует рак яичников[69].

Диагностический поиск долже быть сосредоточен на полном гинекологическом обследовании. Стадирование должно оценивать вовлечение яичников, тазовых и ретроперитонеальных лимфатических узлов. В дополнение к мутациям BRCA опухолевая ткань должна быть протестирована на сверхэкспрессию HER-2 и определены опухолевые маркеры, включая CA125.

Учитывая патогенетическое сходство с раком яичников, ППР следует лечить по аналогии с раком яичников III/IV стадий[39]. Пациенты должны подвергнуться расширенному хирургическому лечению для оптимальной циторедукции, сопровождаемой адъювантной химиотерапией, как правило, в комбинации с препаратами платины и паклитаксела.

Прогноз первично перитонеальной карциномы по сравнению с сопоставимым по стадии раком яичников является несколько спорным. Тогда как Ven-Baruch и соавт. сообщили об аналогичном прогнозе с первичным раком яичников, Killaskey и др. продемонстрировали худший прогноз первично перитонеальной карциномы с более низкой частотой циторедукции и худшей безрецидивной и общей выживаемостью при сопоставлении с данными по первичному раку яичников [70]. Тем не менее, существует общее мнение в отношении того, что прогноз первично

перитонеальной карциномы является более благоприятным, чем прогноз метастазов рака из НПО в целом.

*Бластные костные метастазы у пациентов мужского пола с высокими титрами пса*

Клиническая картина бластного костного метастазирования у пациентов мужского пола, наряду с высокими концентрациями пса согласуется с диагнозом метастазами рака предстательной железы. Диагностические тесты и лечение полностью соответствуют алгоритмам, установленным для метастатического рака предстательной железы.

## **1.2. Алгоритм диагностического поиска при метастазах рака из НПО**

В клинических рекомендациях министерства здравоохранения Российской Федерации по ведению пациентов с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага[71] и по данным отечественной научной литературы алгоритм диагностического поиска при метастазах рака из НПО состоит из четырех этапов [14][9,16,17] (Схема 1).

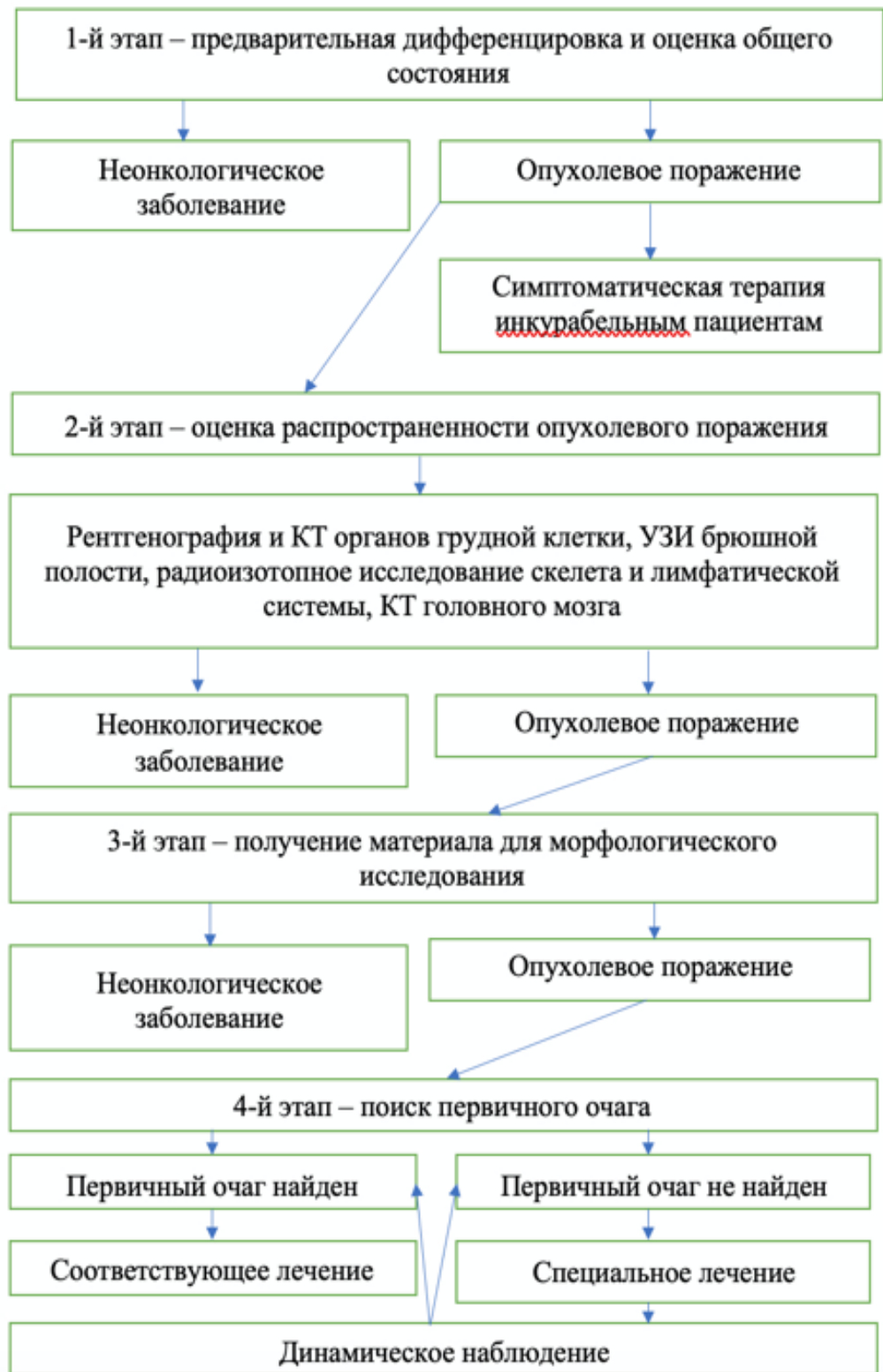


Схема 1. Диагностический алгоритм обследования пациентов с метастазами рака из НПО[14][71]

На первом этапе происходит максимально возможный сбор анамнеза и имеющейся медицинской документации (ранее перенесенные заболевания, результаты морфологического исследования, данные лабораторного и



инструментального обследования) и оценка общего состояния больного (осмотр кожных покровов, лимфатических узлов, органов половой системы, молочных желез у женщин).

На втором этапе определяется распространенность опухолевого процесса. Для этого применяется арсенал диагностических методов визуализации, таких как классический рентген, ультразвук, компьютерная и магнитнорезонансная томография, остеосцинтиграфия, а также гибридных методов визуализации таких как ПЭТ-КТ и ПЭТ-МРТ. При наличии необходимости задействуются дополнительные диагностические методики, такие как бронхо-, гастро- и колоноскопия. На этом этапе возможно обнаружение первичной опухолевого очага, в таком случае пациент будет переведен из группы метастазов рака из НПО в группу с конкретной первичной опухолевой локализацией и начнет получать лечение соответствующее его первичному процессу.

Третий этап включает в себя получение и гистологическое исследование биопсийного материала. Это один из важнейших этапов диагностического поиска. Необходимо как можно раньше получить понимание о наличии или отсутствии злокачественного процесса, оценить гистологическую принадлежность опухоли и степень её дифференцировки, а также дать понимание о возможной локализации первичного опухолевого очага. Пациенты без признаков злокачественного роста в биопсийном материале исключаются из дальнейшего диагностического поиска. Также исключаются пациенты с гистологически верифицированной лимфомой, ведением таких пациентов занимаются гематологи. До того как получить гистологический материал, чаще прибегают к применению цитологических методов диагностики. Ниже приведена Таблица 1 наиболее часто встречающихся цитологических вариантов опухолей у пациентов с метастазами рака из НПО[19][3]:

Таблица 1 – Наиболее часто встречающиеся цитологические варианты опухолей у пациентов с метастазами рака из НПО

цитологический вариант опухоли	распространенность
аденокарцинома с умеренной или высокой дифференцировкой	50%
аденокарцинома с низкой дифференцировкой или недифференцированная	30%
недифференцированная опухоль	5%
нейроэндокринные опухоли, меланом, лимфома и др.	редко встречаемые (менее 5%)

Исходя из гистологического варианта опухоли в классификации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) от 2010г. идет следующая классификация представленная в Таблице 2 [72].

Таблица 2 - Основные гистологические варианты опухолей при метастазах рака из НПО

Основные гистологические варианты опухолей при метастазах рака из НПО	высоко- и умеренно дифференцированные аденокарциномы
	низкодифференцированные аденокарциномы
	низкодифференцированные карциномы
	плоскоклеточный рак
	недифференцированная карцинома
	нейроэндокринный рак

Для более точного патологоанатомического исследования применяют иммуногистохимический метод. Так в своей работе J.L. Dennis с соавт. предлагают использовать для определения первичного опухолевого источника иммуногистохимический профиль метастазов применяя определенные наборы маркеров, представленных в Таблице 3 [73].

Таблица 3 – Иммуногистохимические маркеры

Иммуногистохимические маркеры	Локализация первичной опухоли
<p style="text-align: center;">GCDFP-15</p>	<p>Аденокарцинома толстого кишечника или аденокарцинома молочной железы.</p> <p>В зависимости от маркера CDX2.</p> <p>Опухоли CDX2(+) – соответствует аденокарциноме толстого кишечника, CDX2(–) — аденокарциноме молочной железы.</p>
<p style="text-align: center;">CDX2 и CK20</p>	<p>Опухоли желудка, поджелудочной железы и толстой кишки.</p> <p>В зависимости от маркера CK7.</p> <p>CK7(+) соответствует аденокарциноме желудка и поджелудочной железы; CK7(–) соответствует аденокарциноме толстой кишки</p>

## Продолжение Таблицы 3

Рецепторы к эстрогенам	<p>Опухоли молочной железы и яичников.</p> <p>В зависимости от маркера мезотелина.</p> <p>Мезотелин (+) соответствует раку яичников</p> <p>Мезотелин (-) — раку молочной железы</p>
<p>Мезотелин (+) и/или</p> <p>Лизоцим (+)</p>	Опухоли желудка и поджелудочной железы

Также анализ опухолевых маркеров в сыворотке крови дает дополнительную информацию для поиска первичного опухолевого очага, в Таблице 4 представлены часто используемые маркеры.

Таблица 4 – Маркеры сыворотки крови

Маркеры сыворотки крови	Локализация первичной опухоли
CA 15.3	Молочная железа
HCE	Легкие
CA19,9	Пищеварительный тракт
CA125	Рак яичников, асцит или гидроторакс любой этиологии
PSA	Рак предстательной железы

Продолжение таблицы 4

АФП	маркер неэпителиальных опухолей яичка, герминогенных опухолей, маркер первичного рака печени
ХГ	маркер герминогенных опухолей
S100	метастатическая меланома

Четвертый этап посвящен поиску первичного очага с использованием методов инструментальной диагностики. Выбор методов, применяемых на этом этапе диагностики напрямую зависит от гистологического варианта опухоли и распространенности поражения.

Так при поиске первичного опухолевого очага в области головы и шеи, всем пациентам проводят осмотр головы и шеи, а также при наличии показаний назначается фиброскопия верхних дыхательных путей и МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием. Особую эффективность МРТ показало в обнаружении назофарингеального рака, когда опухоль недоступна для визуального осмотра и фиброскопии[74]. При обнаружении патологически измененных лимфатических узлов в шейно-надключичной области для поиска первичного опухолевого очага часто прибегают к эпифарингоскопии, бронхоскопии, сцинтиграфии щитовидной железы, эзофагогастроскопии, маммографии. У этой группы больных применение ПЭТ-КТ дает значительное преимущество в возможности обнаружения первичной опухоли. Так ПЭТ-КТ позволяет выявить около 50% первичных опухолей у пациентов этой группы[75,76].

Женщинам с поражением аксиллярных лимфатических узлов показано проведение маммографии молочных желез, однако в последние годы свою эффективность в более точном определении локализации опухолевого очага показала МРТ молочных желез, способная идентифицировать заболевание даже при его скрытом течении.

При наличии метастатически-измененных паховых лимфатических узлов в первую очередь стоит сконцентрировать диагностический поиск на области ануса и анального канала, а также у женщин на органах репродуктивной системы (матка, шейка матки, яичники). В плане диагностических методов в данном случае применяют колоноскопию, цистоскопию, гистероскопию, эзофагогастроскопию, КТ.

При наличии отдаленных метастазов в легкие следует говорить о наличии у таких пациентов гематогенного пути метастазирования. В таком случае для поиска первичного опухолевого очага необходимы диагностические методы, способные исследовать большинство органов и систем. В данном случае ПЭТ-КТ является одним из таких методов.

При метастатическом поражении костной системы, назначают проведение остеосцинтиграфии и дополнительно рентгенографические исследования отдельных измененных костей. При этом также идет поиск первичного опухолевого очага, в данном случае особое внимание стоит сконцентрировать на молочных железах, почках и предстательной железе у мужчин.

Для вторичного поражения яичников чаще характерно наличие первичного очага в молочной железе, толстой кишке, желудке, учитывая это следует назначать соответствующие диагностические методы исследования.

При наличии поражения печени, необходимо проводить дифференциальную диагностику между первичными опухолями печени (гепатоцеллюлярный рак, холангиокарциномой) и вторичным поражением печени метастатического характера. При наличии метастазов в печени необходимо исследования всех органов и систем для поиска первичного опухолевого очага[14].

*Возможности методов диагностической визуализации в обнаружении  
первичного опухолевого очага*

С учётом онкологической настороженности, лабораторных и клинических данных могут быть назначены различные виды микроскопических и диагностических методов визуализации. Что касается визуализационных исследований для диагностики неизвестного первичного опухолевого очага, классическая рентгенография и ультразвуковые исследования брюшной полости являются методами первой линии, однако имеют ограничения для обнаружения первичного источника опухоли. Основой диагностики в онкологии за последние несколько десятилетий стали компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Оба метода диагностики имеют возможности трехмерной визуализации и, с их помощью, врач способен оценить локализацию опухоли в тканях тела. КТ лучше подходит для оценки легких и костей и достаточно эффективна в выявлении патологии паренхиматозных органов. МРТ отлично подходит для визуализации головного мозга и органов брюшной полости и малого таза, а также суставов. Оба метода позволяют визуализировать анатомические структуры, и при выявлении опухоли оценивать такие её параметры, как размер, характер и неоднородность накопления контрастного препарата в патологическом очаге. Тем не менее, есть ограничения, связанные с трудностью или невозможностью визуализации опухолевого образования малого размера, которые часто наблюдаются у пациентов с метастазами рака из НПО [77]. Однако асимметрия и интенсивное (патологическое) накопление контрастного препарата могут также наблюдаться при различных доброкачественных состояниях, таких, как воспалительные процессы, и могут быть причиной ложноположительных результатов. Кроме того, если выполняется визуализация всего тела с помощью КТ или МРТ, то для поиска первичного источника часто необходимо проанализировать огромные массивы диагностических изображений. Это обстоятельство может снизить общую чувствительность исследования.

В рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) говорится о необходимости проведения пациентам с метастазами рака из НПО КТ грудной клетки, брюшной полости и органов малого таза [77]. Очевидно, что КТ имеет большое значение в поиске первичной локализации злокачественного новообразования, для постановки диагноза и оценки ремиссии. Органы и их количество, пораженные метастазами, имеют прогностическое значение: было наглядно доказано, что неблагоприятность прогноза возрастает с увеличением числа вовлеченных органов, а также при костных и висцеральных метастазах [78–80].

Пациенткам женского пола при необходимости следует назначить маммографию и ультразвуковое исследование (УЗИ) женских половых органов, в то время как пациентам-мужчинам проводится УЗИ предстательной железы [81]. Маммография показана женщинам с метастазами рака из НПО в аксиллярные лимфатические узлы при подозрении на рак молочной железы. При отсутствии патологических изменений на маммограммах следующим диагностическим шагом является МРТ молочных желез [82]. Пациенткам с метастазами рака из НПО без поражения подмышечных лимфатических узлов, указывающих на рак молочной железы, не следует регулярно назначать маммографию [83]. Клиническая картина бластного костного метастазирования у пациентов мужского пола, наряду с высокими концентрациями пса согласуется с диагнозом метастазами рака предстательной железы. Диагностические тесты и лечение полностью соответствуют алгоритмам, установленным для метастатического рака предстательной железы.

Роль эндоскопии, как метода визуализации при диагностике метастазов рака из НПО, также ограничена. Первичная стадия заболевания выявляется с помощью бронхоскопии или колоноскопии лишь в редких случаях, и поэтому эти диагностические методики следует использовать только в тех случаях, когда иммуногистохимический профиль (ИГХ) или клиническая предрасположенность указывают на рак легких или толстой кишки, соответственно.



ПЭТ-КТ в клинических рекомендациях министерства здравоохранения Российской Федерации по ведению пациентов с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага относится к дополнительному методу диагностики, применяемому, после вышеперечисленных диагностических методик.

С точки зрения пациента, прохождение множества диагностических процедур может быть дорогим, трудоёмким, а в некоторых случаях инвазивным, поэтому поиск первичного опухолевого очага может стать обременительным и нецелесообразным для человека с онкологическим диагнозом, который ожидает начала соответствующего лечения при первой же возможности. Следовательно, один неинвазивный тест, охватывающий весь организм и имеющий высокий диагностический потенциал, будет оптимальным вариантом для пациентов с метастазами рака из НПО. ПЭТ-КТ всего тела с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой (ФДГ) может стать одним из таких исследований.

#### *Прогноз пациентов с метастазами рака из невыявленного первичного очага*

В большинстве своем прогноз у пациентов с метастазами рака из НПО неблагоприятный в 80% случаев[15]. Существует ряд независимых прогностических факторов, из которых наиболее значимыми являются возраст, количество вовлеченных в патологических процесс органов, общее состояние пациента, гистологический вариант первичной опухоли и степень её дифференцировки.

Средняя продолжительность жизни пациентов с метастазами рака из НПО составляет от 6 до 10 месяцев. Однолетняя выживаемость составляет 25% от общей выборки, пятилетняя около 10%. Прогнозы выживаемости значительно снижаются при наличии множественного метастатического поражении лимфатических узлов и паренхиматозных органов, в сравнении с пациентами с изолированным поражением лимфатических узлов[84]. Достичь лучших показателей пятилетней выживаемости удавалось у пациентов, которым назначалась специальная терапия, при наличии изолированного поражения лимфатических узлов паховых,

подмышечных или шейных областей[85]. Также благоприятной подгруппой больных с метастазами рака из НПО являются мужчины с наличием вторичного поражения костей и высокими титрами ПСА. Неблагоприятный прогноз демонстрируют аденокарциномы с метастазами в печень и другие паренхиматозные органы, а также плоскоклеточный рак с метастазами в головной мозг, кости и легкие[26]. Данная клиническая подгруппа больных демонстрирует низкую однолетнюю выживаемость не более 15%, пятилетняя выживаемость колеблется в пределах от 5 до 10%[14].

Необходим обязательный диспансерный учет и наблюдение больных с метастазами рака из невыявленного первичного очага, не реже чем каждые 3 -6мес. Постоянное динамическое наблюдение повышает вероятность выявления первичной опухолевой локализации, что позволит проводить специфическое лечение у таких больных, направленное на конкретный опухолевый очаг. Поэтому в ведении таких больных на первое место встает выбор оптимальной и унифицированной диагностической методики, обладающей большим диагностическим потенциалом и при этом способной охватить все органы и системы, в данном случае ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в имеет все шансы стать методом выбора у больных с метастазами рака из невыявленного первичного очага. Ведь от того насколько рано будет выявлен первичный опухолевый источник, зависит своевременно назначенное специфическое лечение и как следствие дальнейший прогноз таких пациентов.

### **1.3. Возможности ПЭТ-КТ с $^{18}\text{F}$ -ФДГ в диагностике у пациентов с метастазами рака из НПО**

ПЭТ-сканирование – это функциональная визуализация всего тела, при которой ФДГ используется в качестве трэйсерного маркера метаболизма глюкозы в организме. У большинства злокачественных опухолей наблюдается нарушение

метаболизма глюкозы, что приводит к эффекту Варбурга, когда в опухолевых клетках отмечается повышенный захват глюкозы с образованием лактата даже в присутствии достаточного количества  $O_2$  и митохондрий[86]. Следовательно, с помощью ПЭТ обнаружение метаболических изменений возможно даже тогда, когда они минимальны или вовсе не выявлены, с помощью других диагностических методик. Кроме того, высокая контрастность патологически измененных участков, в отличие от неизмененных тканей, доступная на изображениях ПЭТ, значительно повышает диагностическую чувствительность метода. Благодаря широкому распространению современных ПЭТ-КТ-сканеров, теперь возможно точное сочетание функциональных и анатомических изображений. Эта комбинация позволяет уменьшить время, затрачиваемое на исследование, и устранить проблемы, связанные с отсутствием анатомической информации при отдельном сканировании ПЭТ. Если контрастная КТ проводится вместе с ПЭТ, то в большинстве случаев это устраняет необходимость в отдельном КТ. Тем не менее, из-за более высокой плотности контраста, йодное контрастирование может стать причиной артефактов на изображениях.

ПЭТ с  $^{18}F$ -ФДГ, способная оценить метаболизм тканей, уже доказала свою эффективность в выявлении злокачественных поражений. Как было сказано ранее, используется интегрированная ПЭТ-КТ, которая объединяет ПЭТ и КТ и, таким образом, дает как метаболическую, так и морфологическую информацию[87]. В клинической практике чувствительность выявления первичного заболевания может быть повышена с помощью ПЭТ-КТ [15].

Наиболее распространенными первичными локализациями метастазов рака из НПО, обнаруживаемыми с помощью ПЭТ-КТ, по данным статей, являются рак легких, а также рак головы и шеи [88–90]. ПЭТ-КТ уже зарекомендовала себя для следующих двух групп:

- во-первых, пациенты с метастазами рака из НПО в область головы и шеи. В этой группе следует проводить ПЭТ-КТ в комплексе с другими исследованиями, так как только одиночное применение этого метода несет высокий риск

ложноположительных результатов по причине повышенного физиологического метаболизма тонзиллярной лимфатической ткани [64];

- во-вторых, пациенты с единичными метастазами рака из НПО, у которых есть возможность выявить первичную потенциально резектабельную опухоль [15,26,64].

*Сравнительные данные ПЭТ-КТ и других методов визуализации в диагностике при метастазах рака из НПО*

В настоящей работе были проанализированы статьи, в которых сравнивается эффективность ПЭТ-КТ и КТ при поиске первичного источника опухоли у больных с метастазами рака из НПО.

Например, Roh и др. [91] показали, что чувствительность ФДГ ПЭТ-КТ (87,5%) была значительно выше ( $p = 0,016$ ), чем КТ (43,7%) при выявлении первичных опухолей у 44 пациентов с метастазами рака из НПО в области шеи.

Nassenstein и др. [92] обследовали 39 пациентов с метастазами рака из НПО в области шеи: КТ выявила первичную опухоль только у 5 пациентов (13%), тогда как ФДГ ПЭТ и комбинированная ФДГ ПЭТ-КТ выявили первичную опухоль у 10 пациентов (26%) и 11 пациентов (28%) соответственно.

Кроме того, Freudenberg и др. [93] обследовали 21 пациента с метастазами рака из НПО в области шеи. Они показали, что КТ выявила только 5 первичных опухолей (23%), в то время как ФДГ ПЭТ и комбинированная ФДГ ПЭТ-КТ выявили 11 (52%) и 12 (57%) первичных опухолей соответственно со значительной разницей ( $p = 0,03$ ) между только КТ и ФДГ ПЭТ-КТ.

Эти и многие другие исследования показывают лучшую чувствительность и специфичность ПЭТ-КТ по сравнению с КТ или ПЭТ в обнаружении первичной опухолевой локализации у пациентов с метастазами рака из НПО.

В настоящее время в мировой научной литературе появляются статьи, дающие оценку и сравнение диагностического потенциала ПЭТ-КТ и ПЭТ-МРТ, которые говорят об эффективности обоих методов визуализации в выявлении первичного источника опухоли и оценки распространённости процесса у пациентов с

метастазами рака из НПО. Оба гибридных метода визуализации обеспечивают сопоставимые диагностические возможности для обнаружения рака из невыявленного первичного очага и оценке распространенности процесса у пациентов с метастазами рака из НПО, демонстрируя превосходную оценку поражений при раке шейки матки при ПЭТ-МРТ и, оценке изменений в легких при ПЭТ-КТ. Однако, время проведения ПЭТ-КТ всего тела значительно короче ПЭТ-МРТ, что является существенным преимуществом при проведении исследования у онкологических пациентов, которым может быть тяжело в течение длительного времени находиться в томографе[94].

*Критическая оценка эффективности ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при диагностике у пациентов с метастазами рака из НПО*

У 30% пациентов с НПО первичная опухоль выявляется до момента смерти. Посмертные исследования определяют предполагаемый первичный очаг у 60-80% пациентов с НПО, чаще всего в легком (27%), поджелудочной железе (24%) и гепатобилиарной системе (8%). Посмертные исследования определяют предполагаемый первичный очаг у 60-80% пациентов с метастазами рака из НПО, чаще всего в легком (27%), поджелудочной железе (24%) и гепатобилиарной системе (8%)[95]. Следует помнить, что прижизненный диагноз в 30% случаев заболевания устанавливается после расширенного диагностического поиска. Эти низкие показатели до сих пор не вполне объяснимы. Существуют гипотезы, о наличии спонтанной регрессии, иммунно-опосредованном разрушении первичной опухоли или присущем ей небольшой размер (метастатическое распространение преобладает над локальным ростом опухоли) [26,96,97].

Независимо от причин, по которым первичная локализация опухоли остается невыявленной, нельзя недооценивать то, что обнаружение первичной опухоли повышает выживаемость этих пациентов [5,13]. Следовательно, важно знать, как ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ сочетается с обычными методами визуализации. В обзоре, приведенном Национальным исследовательским институтом онкологии, было проанализировано 47 первичных исследований (35 ПЭТ, 12 ПЭТ-КТ).

Объединенные данные показали чувствительность 0,80 (95% доверительный интервал [ДИ]: 0,72–0,86) и специфичность 0,81 (95% ДИ: 0,75–0,86) для ПЭТ или ПЭТ-КТ, причем ПЭТ-КТ имела более высокую чувствительность и специфичность, чем одна ПЭТ.

Результаты отдельных исследований, однако, были очень неоднородны [98]. Dong и др. [99] в своей обзорной статье показали следующие чувствительность и специфичность ПЭТ-КТ - 81% (95% ДИ: 74–87%) и 83% (95% ДИ: 78–87%) соответственно. Частота выявления опухолей для ПЭТ-КТ составила 31% в работе Dong и др. [99]. Kwee и др. [100] в обзор литературы включили 11 исследований с общим объемом выборки 433 пациента с метастазами рака из НПО. Общая частота выявления первичной опухоли, объединенная чувствительность и специфичность ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ составляли 37%, 84% (95% ДИ 78% -88%) и 84% (95% ДИ 78% - 89%) соответственно.

Другие интересные выводы данной работы заключаются в том, что полнота диагностического обследования перед ПЭТ-КТ, локализация метастазов рака из НПО, введение контрастных препаратов при КТ, тип оцениваемых изображений ПЭТ-КТ и способ анализа ПЭТ-КТ не оказывают существенного влияния на диагностические показатели. Следовательно, ПЭТ-КТ является очень эффективным и независимым методом в диагностике НПО.

Хотя основное внимание в большинстве исследований уделяется поиску первичного источника опухолевого роста, авторы этих исследований рассказывают также о перспективе применения ПЭТ-КТ в данной диагностике. ПЭТ-КТ исследование — это визуализация всего тела с высокой чувствительностью. Помимо поиска первичного опухолевого источника, проводится также N и M стадирование. Как правило, в случае выявления первичного источника опухолевого роста, после проведенного ПЭТ-КТ исследования, пропадает необходимость в проведении дополнительных диагностических исследований.

Следует отметить, что большинство исследований в этой области носят ретроспективный характер. Кроме того, наблюдается значительная гетерогенность

в изучаемых выборках (критерии для включения в выборку пациентов как пациентов с раком из НПО), неоднородность в протоколах ПЭТ-КТ и в интерпретации результатов, а также отсутствие проспективных исследований с достаточным количеством пациентов и с более единообразными критериями включения в исследуемую выборку. Несмотря на ограниченные данные о целесообразности применения ПЭТ-КТ у пациентов с метастазами рака из НПО, многопрофильная группа экспертов-онкологов, рентгенологов и специалистов ядерной медицины пришла к выводу, что использование ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в диагностическом протоколе пациентов с НПО оправдано [101]. Также рекомендуется проведение подтверждающей биопсии при положительных результатах ПЭТ-КТ во избежание ложноположительных результатов [101]. Кроме того, показано проведение дополнительных диагностических методов в случае отрицательных результатов ПЭТ-КТ у пациентов с подозрением на метастазы рака из НПО в области головы и шеи из-за высокой вероятности ложноотрицательных результатов [101]. Аналогичные заключения [102] о том, что для диагностики у пациентов с метастазами рака из НПО показано проведение ПЭТ-КТ как одного из наиболее подходящих методов, сделаны в международных руководствах по ПЭТ-КТ.

В настоящее время существует больше исследований об эффективности ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у пациентов с метастазами рака из НПО в лимфатические узлы шеи. Rusthoven и др. изучили 16 исследований, в которых приняли участие в общей сложности 302 пациента. Общая чувствительность, специфичность и точность ПЭТ-ФДГ при выявлении неизвестных первичных опухолей составили соответственно 88,3%, 74,9% и 78,8%. Кроме того, ПЭТ-ФДГ выявила 24,5% опухолей, которые не были определены после обычных исследований. ПЭТ-ФДГ также привела к выявлению ранее не распознанных метастазов у 27,1% больных (регионарные 15,9%; отдаленные 11,2%) [103]. В другой статье, Fleming и др. у 40 пациентов с метастазами рака из НПО с поражением головы и шеи первичный очаг был обнаружен в 72,7% случаев. В нашей статье мы приводим наш собственный клинический случай, так у пациента 59 лет с поражением лимфатических узлов

временной группы, выявленными при проведении УЗИ и КТ мягких тканей шеи, идентифицировать первичную локализацию опухоли не удавалось. Проведение ПЭТ-КТ у этого пациента дало возможность определить первичный опухолевый очаг, локализующийся в области гортани (Рисунок 1). Синхронные поражения были обнаружены у 8,1% пациентов с помощью ПЭТ-КТ, при этом положительная прогностическая ценность составила 66,6%. Отдаленные метастазы были выявлены у 15,4% больных [104]. Два других обзора подтверждают сходные результаты при первичных плоскоклеточных опухолях головы и шеи, которые выявляются примерно у 50% этих пациентов [91,105]. Также следует отметить, что в 20% случаев рака головы и шеи первичная синхронная опухоль присутствует в других частях тела. Поэтому в этой группе представляется целесообразным проведение ПЭТ-КТ всего тела [106]. В обзоре Varadhachary [107] ПЭТ-КТ было рекомендовано пациентам с плоскоклеточным раком, которые имеют злокачественную лимфаденопатию области шеи.



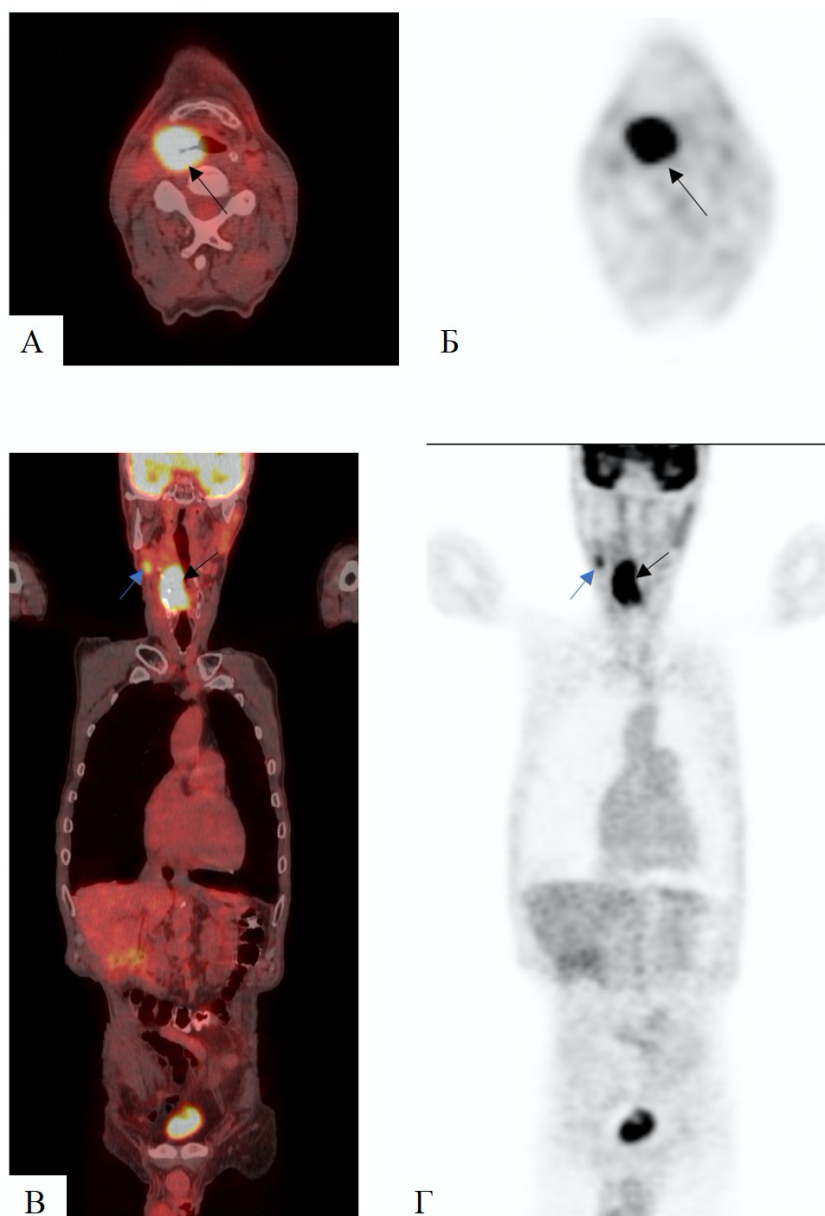


Рисунок 1 (А,Б,В,Г) – Пациент 59 лет с поражением яремных лимфатических узлов (синяя стрелка) и выявленным при помощи ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ первичным опухолевым образованием гортани в области грушевидного синуса, с вовлечением черпаловидного хряща (черная стрелка)

*Вероятные перспективы в области подхода к лечению пациентов с метастазами рака из НПО*

Метастазы рака из НПО может рассматриваться как метастатическое заболевание пациентов, у которых первичная опухоль не была обнаружена и не вызвала симптомов заболевания [97,98]. Если это так, то обнаружение первичной опухоли имеет смысл, поскольку оно может привести к более конкретному

планированию лечения и улучшению прогнозов выживаемости [97,98]. С другой стороны, метастазы рака из НПО могут представлять собой отдельную группу онкологических заболеваний с генетическими и фенотипическими характеристиками, лежащими в основе их уникальной клинической картины [97,98]. В этом случае обнаружение первичной опухоли не имеет большого значения, а диагностическая оценка должна быть сосредоточена на выявлении поддающихся лечению клинических подгрупп, дальнейшее ведение которых схоже с тактикой ведения конкретных верифицированных образований. Другими словами, исследования должны быть направлены на выявление биохимических или молекулярных мишеней для разработки НПО-специфической терапии [97,98].

Таким образом, в первом случае повышенная частота обнаружения неизвестного первичного источника при проведении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ сама по себе может улучшить выживаемость при назначении пациентам опухолеспецифической терапии. У пациентов с метастазами рака из НПО в лимфатические узлы шеи ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ полезна, поскольку она может помочь провести биопсию предполагаемого первичного опухолевого участка, определить степень заболевания, включая уровень накопления РФП и наличие метастатического заболевания в других органах, и, как следствие, обеспечить соответствующее лечение. При наличии отдаленных метастазов в других областях ПЭТ-КТ показывает свою эффективность в выявлении первичной локализации опухоли, особенно в тех случаях, когда заболевание проявляется локализовано или как единичный метастаз. Также для того, чтобы определить степень заболевания до начала локализованного лечения, такого как хирургическое вмешательство или облучение. Хотя во втором случае выяснение первичного очага может оказаться не столь важным, обнаружение других очагов метастатического заболевания повлияет на ведение больных. Особенно в случае узлового заболевания это может привести к изменению поля облучения, вследствие обнаружения дополнительных очагов метастазирования или может предотвратить нецелесообразную агрессивную местную терапию в виде основного лечения или лучевой терапии.

Таким образом, ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ может стать универсальной диагностической процедурой у пациентов с метастазами рака из НПО. Кроме того, учитывая достижения в области терапии, направленной на определенный молекулярный состав в опухоли, обладающую главным образом цитостатическими эффектами, мониторинг этих процессов может быть более точным с помощью ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, нежели только анатомическая визуализация. Исходная ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ может играть ценную роль в планировании тактики лечения, динамического наблюдения и хирургического вмешательства[19]. Действительно, ПЭТ-КТ, как сообщалось в научных статьях, изменила план ведения пациентов в 34,7% случаев у пациентов с метастазами рака из НПО [64,108,109]. Четыре индивидуальных исследования у пациентов с метастазами рака из НПО сообщили о влиянии ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ на терапию у 18,2% - 60,0% пациентов [110–113].

Основываясь на данных литературы можно рекомендовать применение ПЭТ-КТ у пациентов с метастазами из НПО. Большинство исследований и обзоров поддерживают использование ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при метастазах из НПО. Несмотря на это существует необходимость в проспективных рандомизированных исследованиях для точного определения роли ПЭТ-КТ в ведении пациентов с НПО.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Характеристика пациентов

За период с сентября 2018г. по март 2019г. в ретроспективное исследование было включено, в общей сложности, 187 пациентов с диагнозом метастазов рака из НПО. Считалось, что у пациентов был диагноз метастазов рака из НПО, когда диагностическое обследование, рекомендованное Российским обществом клинической онкологии, не позволило идентифицировать первичную локализацию опухоли[71]. Из них 64 (34,2%) составили женщины и 123 (65,8%) – мужчины (Диаграмма 1).



Диаграмма 1 – Половой состав исследуемой группы пациентов с метастазами рака из НПО

Возраст пациентов включенных был от 47 до 82 лет. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил  $61,9 \pm 7,5$  лет. Распределение пациентов по возрасту представлено в Таблице 5.

Таблица 5 – Распределение пациентов по возрасту

Возраст (годы)	Количество пациентов	
	Абсолютное число	% от общего количества
47-59	77	41,2
60-69	85	45,5
70 и старше	25	13,3
Всего	187	100

Всем пациентам перед ПЭТ-КТ была проведена пункционная биопсия, как минимум, одного метастатического очага и цитологически или гистологически верифицирован злокачественный характер новообразования.

Среди 187 пациентов, включенных в исследование, наблюдалось следующее распределение гистологических вариантов опухоли (по данным биопсии метастатических узлов) : 87 (46,5%) пациент с диагнозом плоскоклеточного рака, 15 (8%) пациента с диагнозом меланомы, 45 (24,1%) пациентов с недифференцированной карциномой, 23 (12,3%) пациента с аденокарциномой и 17 (9,1%) пациентов с недифференцированным злокачественным новообразованием, Диаграмма 2.

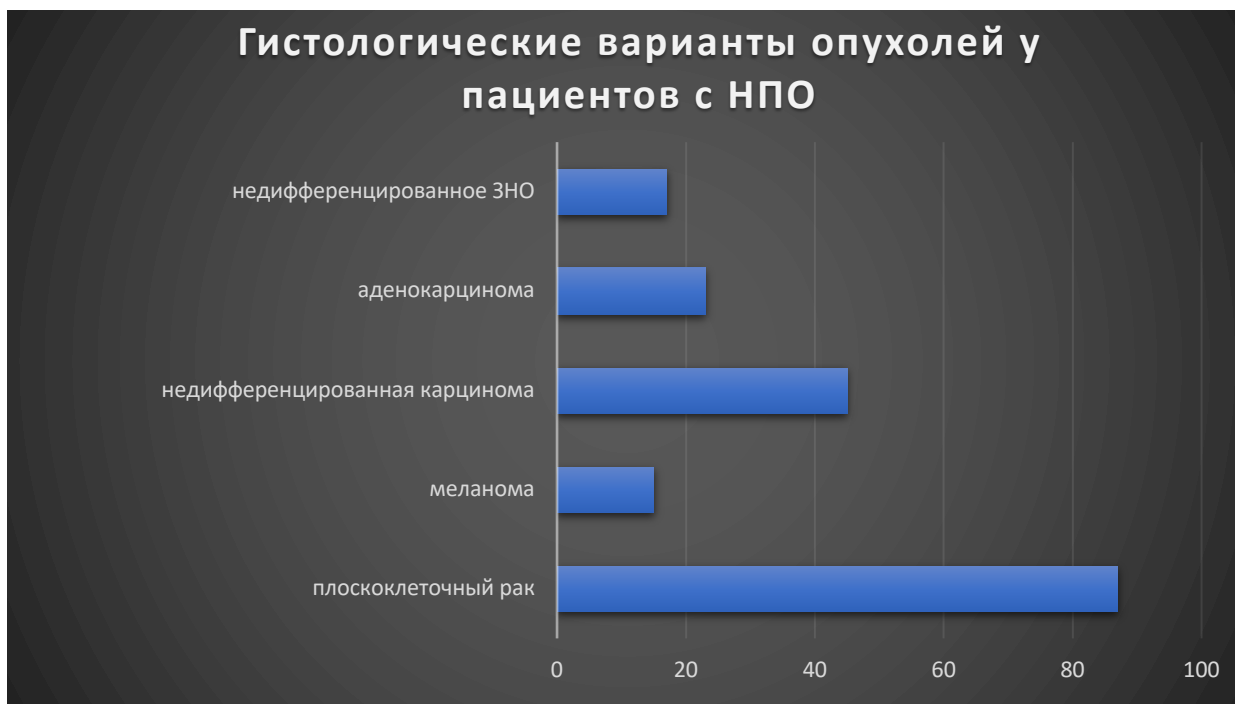


Диаграмма 2 – Распределение гистологических вариантов опухолей, у пациентов с метастазами рака из НПО по результатам гистологии метастатических очагов

Самым распространенным гистологическим вариантом опухоли по результатам биопсии лимфатических узлов в нашем исследовании был плоскоклеточный рак, зачастую это были пациенты с поражением лимфатических узлов головы и шеи (Рисунок 2)

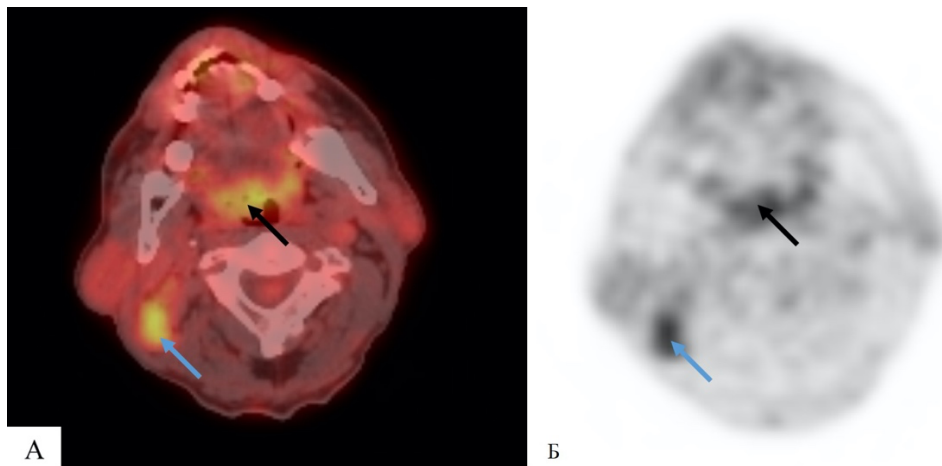


Рисунок 2 (А,Б) – ПЭТ-КТ пациента 63 лет с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи справа (синяя стрелка), участок гиперметаболизма в стенке носоглотки справа соответствующий первичному опухолевому очагу (черная стрелка)

На втором месте по распространенности по результатам гистологии был вариант недифференцированной карциномы (Рисунок 3).

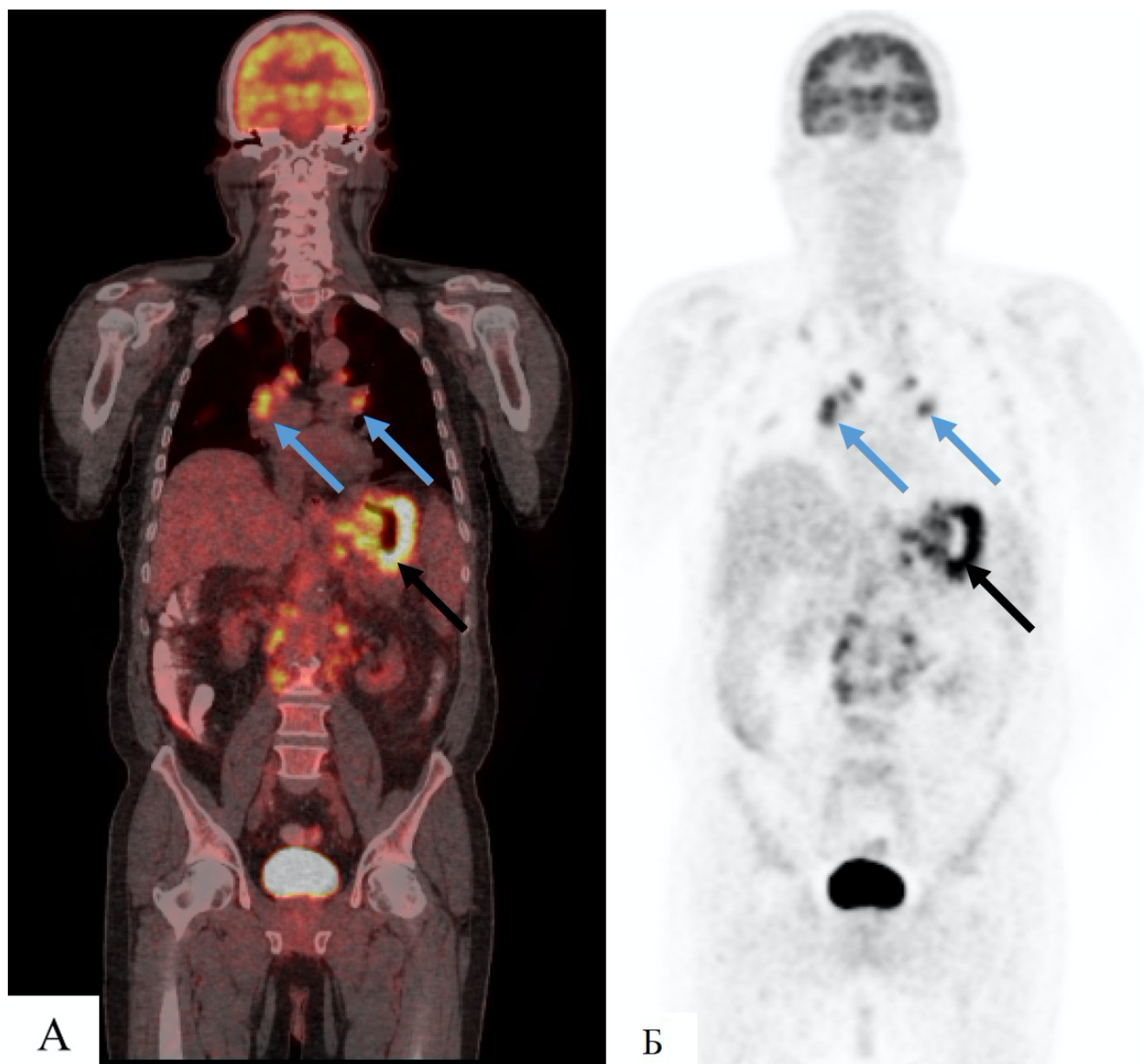


Рисунок 3 (А,Б) – Пациент с метастазами недифференцированной карциномы в лимфатические узлы средостения и легкие (синие стрелки), при проведении ПЭТ-КТ была выявлена первичная опухоль желудка (черная стрелка)

В остальном отмечалось достаточно равномерное распределение пациентов по гистологическим вариантам опухоли между аденокарциномой, меланомой и недифференцированным злокачественным новообразованием.

Также всем пациентам перед проведением ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ был проведен ряд «стандартных» исследований в рамках онкопоиска для выявления природы



первичного опухолевого очаг: 175 пациентам было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, 10 пациентам – рентгенография органов грудной клетки, 21 пациенту была проведена компьютерная томография органов брюшной полости и грудной клетки, 1 пациенту – магниторезонансная томография и 3 пациенткам – маммография(Диаграмма 3).



Диаграмма 3 – Исследования, проведенные в рамках «стандартного» онкопоиска

Критерии исключения из группы исследования пациентов представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Критерии исключения из группы исследования пациентов

Критерии исключения из исследовательской группы
наличие в анамнезе предшествующего злокачественного новообразования в течение 5 лет
сахарный диабет

Продолжение Таблицы 6

клаустрофобия
тяжелое ожирение (> 150 кг)
аллергия на контрастные вещества

## 2.2. $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ-КТ протокол

Всем пациентам было проведено исследование ПЭТ-КТ исследование на 16 срезовом ПЭТ-КТ аппарате Discovery PET/CT 610 (General Electric Company, Boston, Massachusetts, USA - 2015 г.) (Рисунок 4).



Рисунок 4 – ПЭТ-КТ аппарате Discovery PET/CT 610

Параметры применяемые для получения КТ-данных представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Параметры применяемые для получения КТ-данных

параметр	значения
коллимация детектора	20мм
питч	18,75мм/оборот
время вращения гентри	0,8с
напряжение на рентгеновской трубке	120 keV
сила тока на рентгеновской трубке	120мА
реконструкция аксиальных изображений с толщиной среза	1,25мм
вводимый внутривенно контрастный препарат и его объем	Омнипак 300мг – 100мл
скорость введения контрастного препарата	2,5мл/сек
время сканирования	40сек (поздняя артериальная – ранняя венозная фаза сканирования)

Параметры получения данных при ПЭТ отражены в Таблице 8:

Таблица 8 – Параметры получения данных при ПЭТ

параметр	значения
пространственный шаг	5мм
поле зрения	40мм
время проведения исследования	60мин после введения РФП
радиофармпрепарат	<sup>18</sup> F-ФДГ
отказ от приема пищи	за 6ч до исследования

Продолжение таблицы 8

концентрация глюкозы в крови перед исследованием	60-100мг/дл
--	-------------

### 2.3. Анализ ПЭТ-КТ изображений

Анализ изображений проводился врачом-рентгенологом, сертифицированным в радиологии и ядерной медицине с более чем 2-летним опытом работы в онкологической визуализации, аспирантом кафедры лучевой диагностики МГУ им. М.В. Ломоносова. Первичная опухоль, а также метастазы и лимфатические узлы оценивались путем измерения SUV<sub>max</sub> (стандартизированный уровень захвата радиофармпрепарата). Стандартно SUV<sub>max</sub> рассчитывается как отношение накопления радиофармпрепарата в очаге, к общему количеству радиофармпрепарата, введенного пациенту, нормализованного по массе тела. Опухоли, метастазы и лимфатические узлы были измерены с помощью эллипсового ROI (область интереса) Рисунок 5.

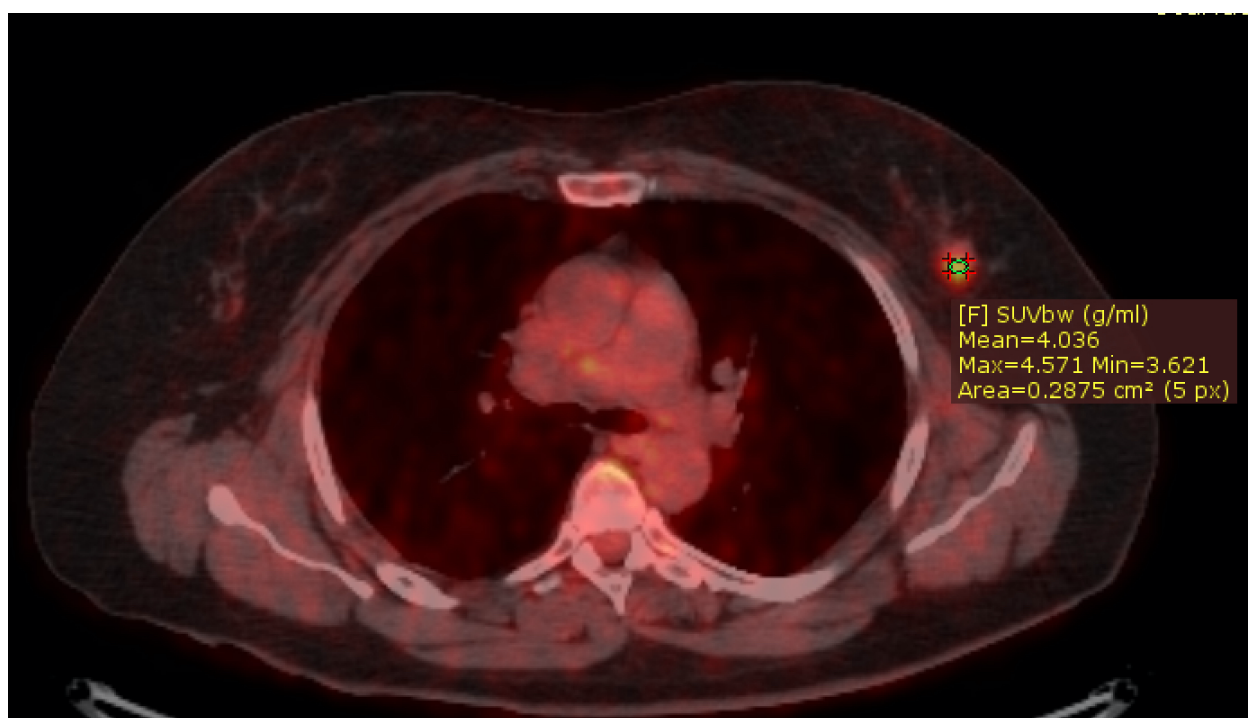


Рисунок 5 – Измерение SUV<sub>max</sub> с помощью эллипсового ROI

SUV<sub>max</sub> ФДГ злокачественных поражений определяли путем вычерчивания областей интереса. Измерения SUV<sub>max</sub> проводились в единицах SUV<sub>bw</sub> (g/ml). Для прогностического анализа мы рассматривали поражение с самым высоким SUV<sub>max</sub> у пациента, поскольку это поражение считалось наиболее агрессивным и, следовательно, прогностически детерминантным. Лимфатические узлы были охарактеризованы как злокачественные при значениях SUV<sub>max</sub> > 2,5 по данным Hellwig и др [114].

## 2.4. Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics (IBM Inc., США).

В исследовании применялись следующие методы обработки данных:

- t-критерий для независимых выборок – для проверки гипотезы о равенстве в двух выборках
- хи-квадрат непараметрический статистический показатель, используемый для определения того, отличается ли наблюдаемая частота результатов от ожидаемой частоты.
- критерий Манна-Уитни, используемый для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню какого-либо признака, измеренного количественно.

Полученные результаты считались статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

Расчет таких показателей как чувствительность (Se), специфичность (Sp) и точность (Ac) метода проводились по следующим формулам:

$Se = TP/D^+ * 100\%$  где TP - истинно положительные результаты,  $D^+$  - общее количество исследуемых

$Sp = TN/D^- * 100\%$  где TN – истинно отрицательные результаты,  $D^-$  – пациенты с отсутствием признака

$Ac = (TP + TN) / (TP + TN + D^+ + D^-) * 100\%$  где TP - истинно положительные результаты, TN – истинно отрицательные результаты,  $D^+$  - пациенты с наличием признака,  $D^-$  – пациенты с отсутствием признака

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Возможности стандартных методов лучевой диагностики у пациентов с метастазами рака из невыявленного первичного очага до направления на ПЭТ-КТ с $^{18}\text{F}$ -ФДГ

Всем пациентам перед проведением ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ был проведен ряд «стандартных» исследований в рамках онкопоиска для выявления природы первичного опухолевого очага: 175 пациентам было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, 10 пациентам – рентгенография органов грудной клетки, 21 пациенту была проведена компьютерная томография органов брюшной полости и грудной клетки, 1 пациенту – магниторезонансная томография и 3 пациенткам – маммография [115] (Диаграмма 4).



Диаграмма 4 – Исследования, проведенные в рамках «стандартного» онкопоиска

Ни один из вышеперечисленных методов, проводимых до ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у пациентов с метастазами рака из НПО, не смог выявить или заподозрить первичную опухолевую локализацию, что говорит о низкой информативности данных методов у пациентов метастазами рака из НПО

### 3.2. Результаты ПЭТ-КТ с $^{18}\text{F}$ -ФДГ в поиске неизвестного первичного опухолевого очага

В ходе исследования все 187 пациентов с диагнозом метастазов рака из НПО были разделены на две группы: пациенты с предварительно найденными НПО после проведения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ – 93 человека (49,7%), лица с невыявленным НПО после проведения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ – 94 человека (50,3%), Диаграмма 5.



Диаграмма 5 – Распределение пациентов с метастазами рака из НПО по проценту выявленных первичных опухолевых локализаций



По результатам вычисления t-критерия для независимых выборок, возрастной состав пациентов в группах не отличается ( $p = 0,278$ ), в том числе при предположении о равенстве дисперсий Левиня ( $p = 0,641$ ).

По результатам вычисления хи-квадрата Пирсона ( $p = 0,065$ ), половой состав пациентов в группах не отличался.

В нашем исследовании ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ смогла предварительно обнаружить первичную опухоль у 49,7% пациентов, у 50,3% пациентов первичный опухолевый очаг определить не удалось [115] (Таблица 9).

Таблица 9 – Распределение пациентов с метастазами рака из НПО, у которых не удалось выявить первичную опухолевую локализацию после проведения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в зависимости от результатов гистологии метастатических очагов

гистология метастатического очага	Количество пациентов
Недифференцированное ЗНО	18
аденокарцинома	9
Низкодифференцированная карцинома	7
Плоскоклеточный рак	40
Меланома	12
Нейроэндокринный рак	8

Связано это может быть с различными причинами, так объемные образования малых размеров и плохо кровоснабжаемые имеют низкий уровень захвата РФП и могут быть пропущены. Также стоит отметить, что образования,

имеющие высокую степень дифференцировки, также могут быть не выявлены по причине низкого уровня захвата  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Еще одной причиной является позднее обращение пациента, в таких ситуациях при распространенном процессе иногда бывает невозможно определить какой из неопластических очагов является «первичным», а какие «вторичными» (Рисунок 6).

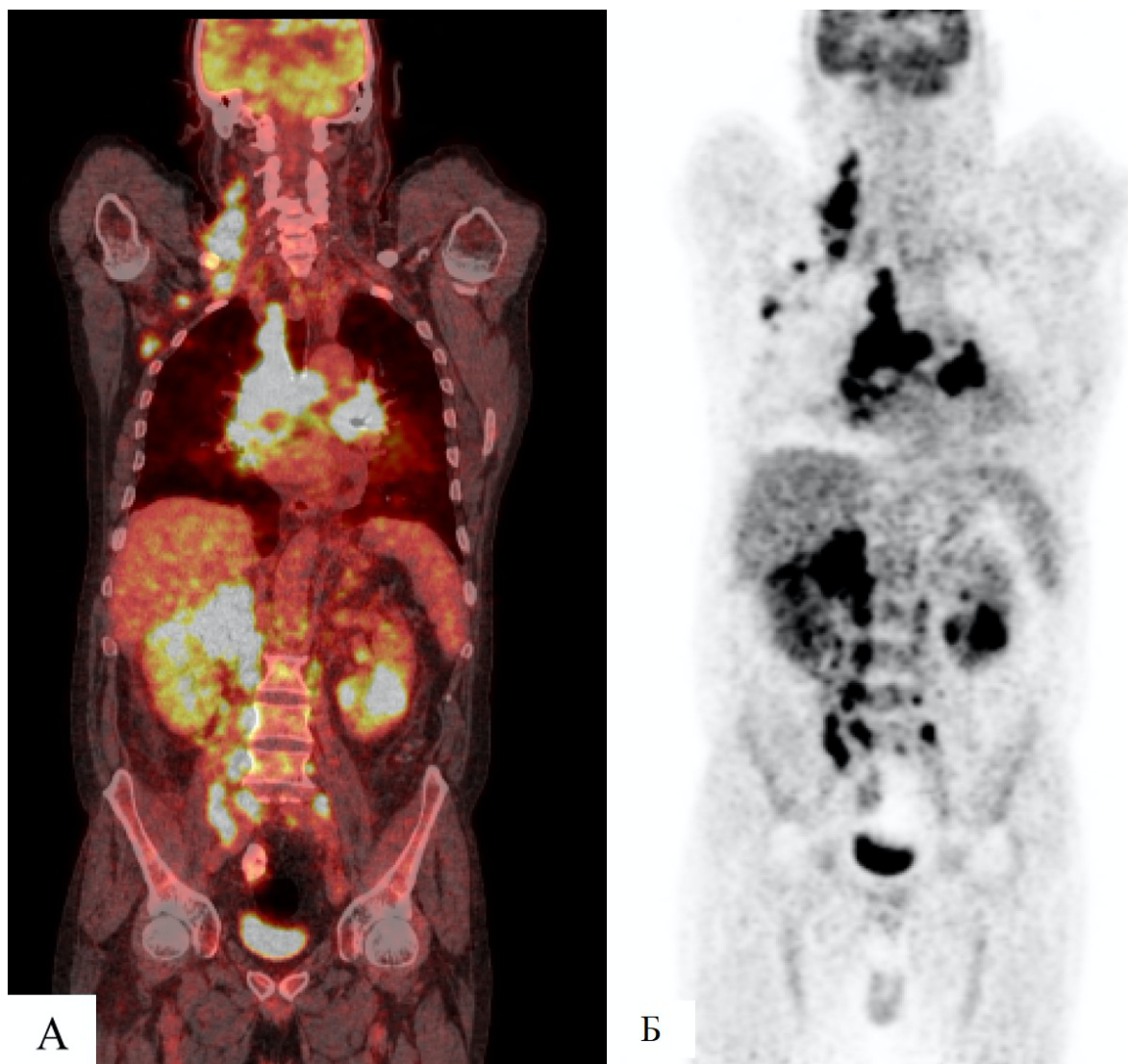


Рисунок 6 (А,Б) – Пациент 55 лет с метастазами аденокарциномы из невыявленного первичного очага. Определяются метастатические очаги в легкие, кости, почки, надпочечники, а также лимфатические узлы средостения, аксиллярных областей, области шеи, брюшной полости и забрюшинного пространства. Достоверно судить о локализации первичного опухолевого очага в данном случае не представляется возможным

Среди пациентов, у которых был предварительно выявлен первичный опухолевый очаг после проведения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, распределение опухолей по первичной локализации было следующее: желудок – 3 пациента, желчный пузырь – 1 пациент, кожа – 3 пациента, легкие – 9 пациентов, матка – 1 пациент, молочные железы – 6 пациентов, перикард – 1 пациент, пищевод – 3 пациента, поджелудочная железа – 2 пациента, почки – 3 пациента, предстательная железа – 1 пациент, ротоносоглотка – 49 пациентов, толстая кишка – 5 пациентов, тонкая кишка – 2 пациента, щитовидная железа – 2 пациента и яичники – 2 пациента, Диаграмма 6.



Диаграмма 6 – Распределение выявленных НПО по локализациям

Из 93 пациентов метастазами рака из НПО с предварительно выявленным после проведения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ первичным опухолевым очагом у 72 пациентов первичный опухолевый очаг подтвердился данными гистологии (Таблица 10).

Таблица 10 – Распределение пациентов с метастазами рака из НПО у которых удалось выявить первичную опухолевую локализацию после проведения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в зависимости от результатов гистологии первичного очага

гистология выявленного по ПЭТ-КТ с $^{18}\text{F}$ -ФДГ первичного очага	Количество пациентов
Аденокарцинома	21
Плоскоклеточный рак	47
Меланома	3
Светлоклеточный рак	1

У 3 пациентов метастазами рака из НПО первичный очаг, выявленный после проведения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ не подтвердился биопсией. У 5 из 93 пациентов с метастазами рака из НПО первичный очаг был выявлен по КТ сериям, но на ПЭТ сериях были ложно отрицательные результаты. И наконец у 13 пациентов первичный очаг не был подтверждён гистологически по причине распространенности заболевания и отсутствия показаний к оперативному лечению предполагаемого выявленного первичного очага. Методика совмещенной ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ демонстрирует высокую эффективность в выявлении первичного опухолевого очага у пациентов с метастазами рака из НПО с показателями чувствительности 93,5%, специфичности 96,9% и точности 88,77%.

При структурном анализе самой частой выявляемой после проведения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ локализацией первичной опухоли у пациентов метастазами рака из невыявленного первичного очага являлась область ротоносоглотки 45 пациента из них по результатам гистологии выявленного первичного очага 43 пациента с плоскоклеточным раком, 2 пациента с гистологией аденокарциномы [116] (Рисунок 7 и 8).

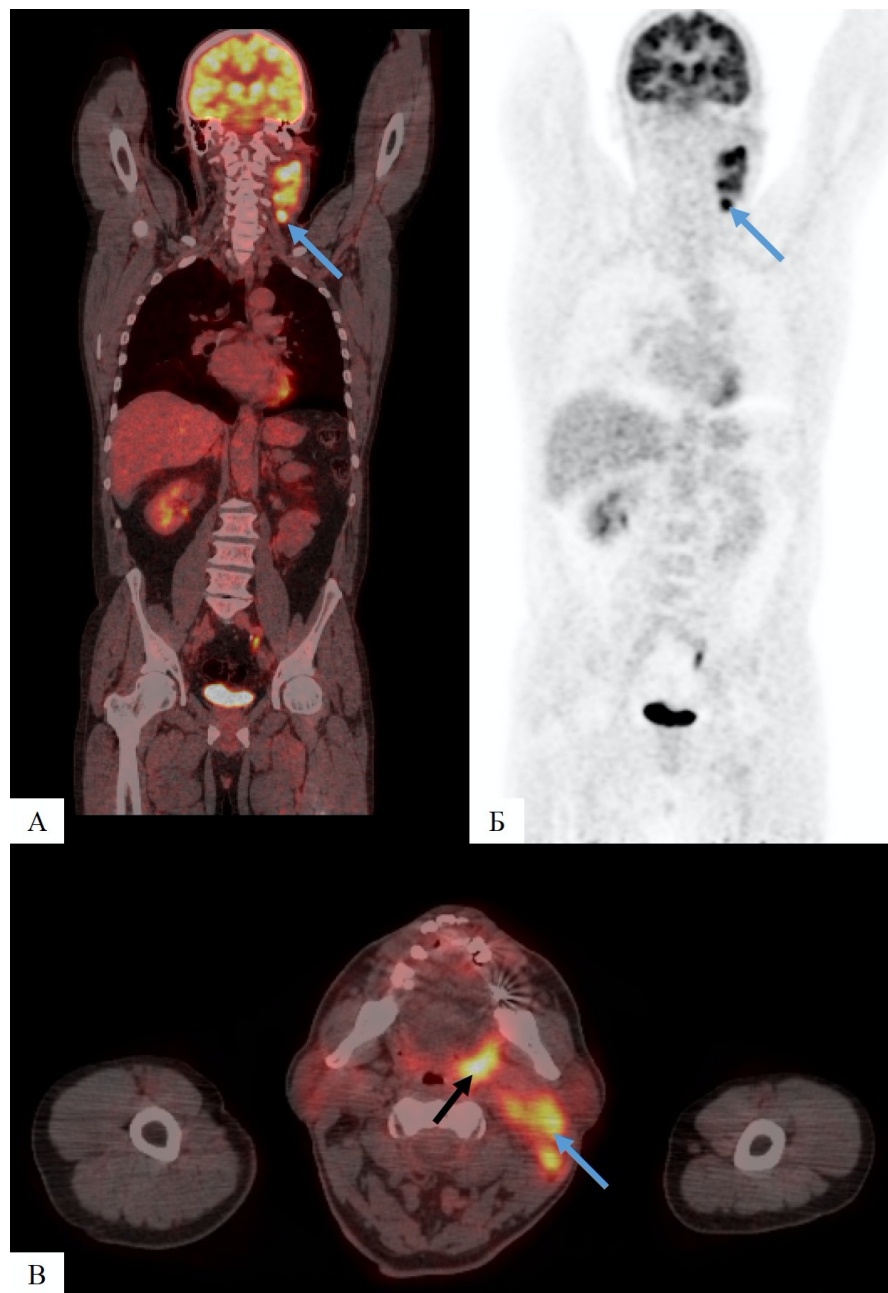


Рисунок 7(А,Б,В) – Пациент 53 лет с поражением шейных лимфатических узлов (синяя стрелка) и первичным опухолевым образованием в области левой небной миндалины (черная стрелка)

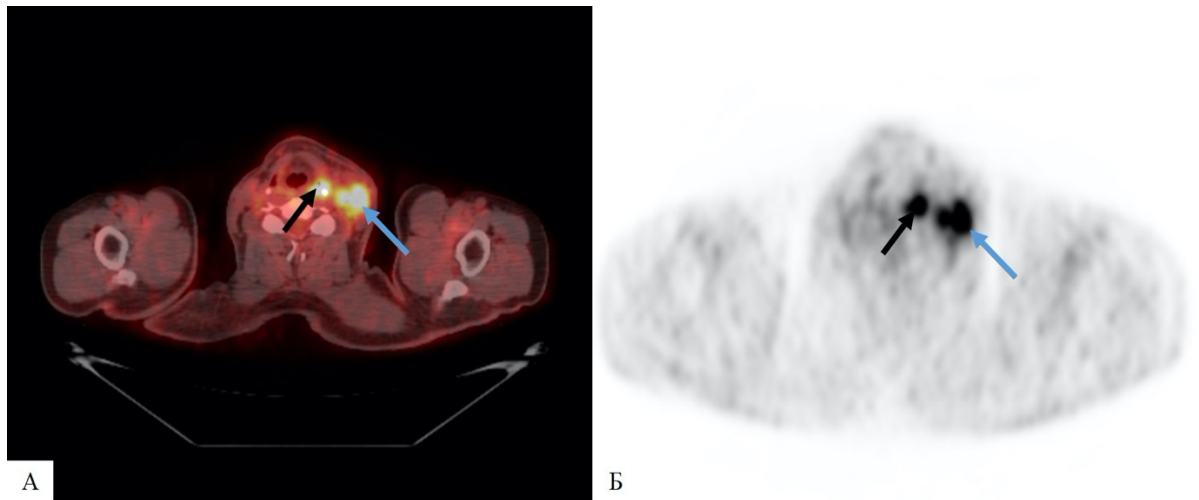


Рисунок 8 (А,Б) – Пациент 56 лет с поражением шейных лимфатических узлов (синяя стрелка) и первичным опухолевым образованием в области грушевидного синуса (черная стрелка)

Второй по распространенности выявляемой первичной локализацией опухолевого очага при проведении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у пациентов с метастазами рака из невыявленного первичного очага были легкие - 7 пациентов, по результатам гистологии первичного очага у которых была получена аденокарцинома у 4 пациентов и плоскоклеточный рак у 3 пациентов. Так, у пациента 58 лет с левосторонним поражением шейных лимфатических узлов первичный опухолевый очаг был выявлен в корне правого легкого (Рисунок 9).

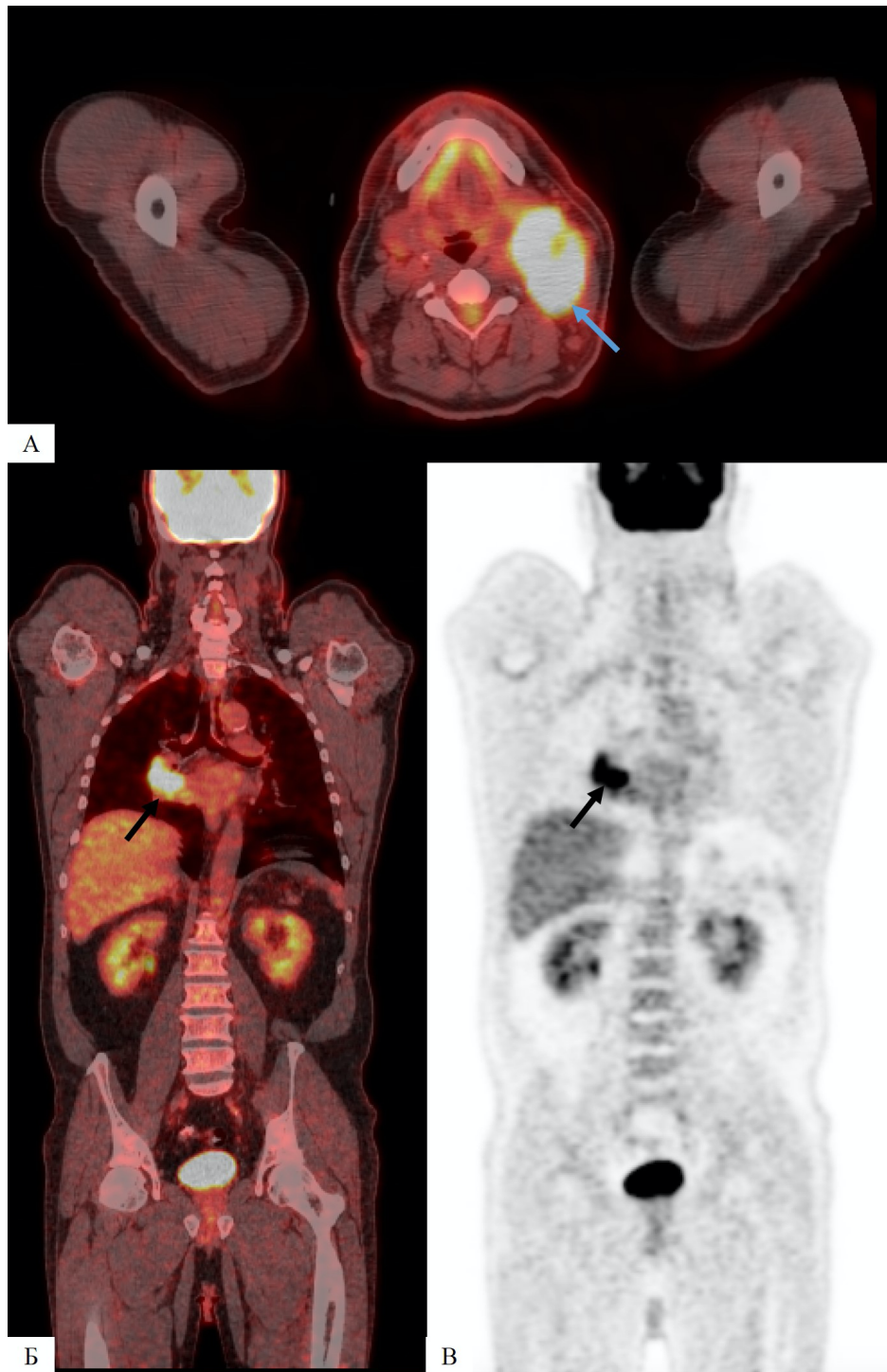
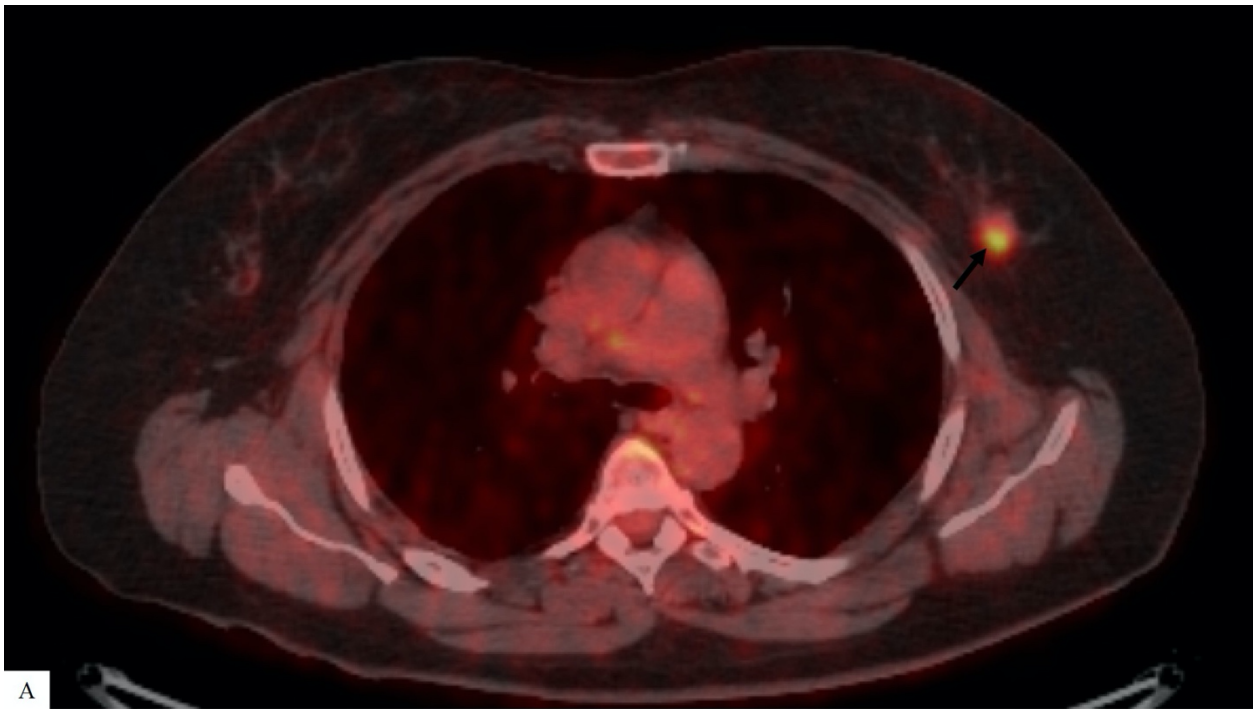


Рисунок 9 (А,Б,В) – Пациент 58 лет с поражением шейных лимфатических узлов (синяя стрелка) и первичным опухолевым образованием в корне правого легкого (черная стрелка)

Третьей по распространённости опухолевой локализацией первичного опухолевого очага в нашей группе были молочная железа – 6 пациентов с гистологией аденокарциномы (Рисунок 10).



А



Б

Рисунок 10(А,Б) – Пациентка с гистологически верифицированным метастазом железистого рака в левый аксилярный лимфатический узел, при проведении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в центральных отделах паренхимы левой молочной железы выявлено объемное образование с патологической гиперфиксацией радиофармпрепарата (черная стрелка)



У 4 пациентов первичный опухолевый очаг локализовался в прямой кишке, гистологически у всех пациентов была выявлена аденокарцинома. Так у пациента 60 лет при проведении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ была выявлена гиперметаболическая опухоль верхнеампулярного отдела прямой кишки (Рисунок 11).

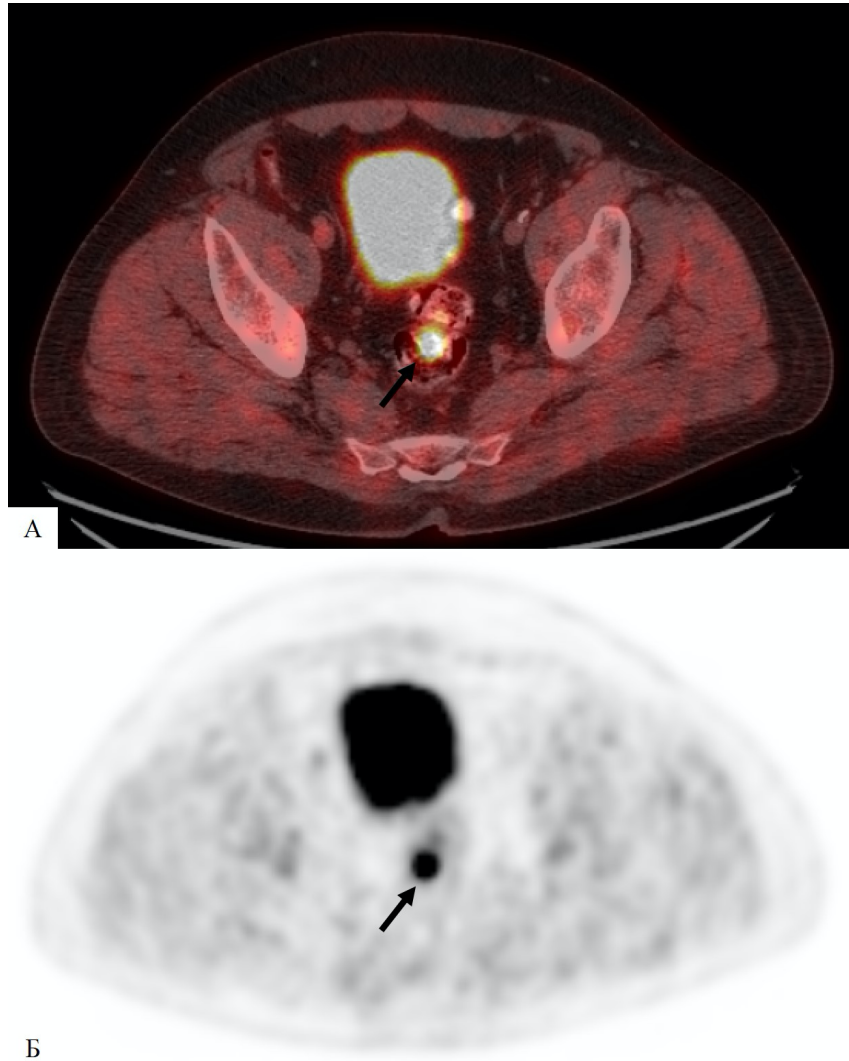


Рисунок 11(А,Б) – ПЭТ-КТ пациента с первичным опухолевым очагом, локализованным в прямой кишке (черная стрелка)

У 3 пациентов первичный опухолевый очаг, выявленный после проведения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ локализовался на коже и в результатах гистологии была выявлена меланома. У 2 пациентов первичный очаг локализовался в

поджелудочной железе, по результатам гистологии первичного опухолевого очага в обоих случаях была получена аденокарцинома. Еще у 2 пациентов первичный очаг локализовался в желудке, по результатам гистологии первичного опухолевого очага в обоих случаях была получена аденокарцинома. У 1 пациента первичный опухолевый очаг выявленный после проведения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ локализовался в яичнике и гистологически соответствовал цистаденокарциноме. У 1 пациента первичный опухолевый очаг локализовался в почке и соответствовал светлоклеточному раку. И наконец у 1 пациента с выявленным первичным опухолевым очагом в щитовидной железе в гистологическом исследовании был получен плоскоклеточный рак.

### **3.2.2. Результаты ПЭТ-КТ с $^{18}\text{F}$ -ФДГ в изменении оценки степени распространенности процесса у пациентов с метастазами рака из НПО**

Новые метастатические очаги были обнаружены при ПЭТ-КТ у 89 пациентов, что составило 47,5% от всей выборки пациентов (Диаграмма 7).



Диаграмма 7 – Частота выявляемости новых метастатических очагов у пациентов метастазами рака из НПО

По сравнению с проведенными «стандартными» методами диагностического поиска (УЗИ, рентгенография грудной клетки, маммография, КТ и МРТ) при проведении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у 187 пациентов с метастазами рака из НПО было выявлено на 1174 очага метастатического отсева больше, что составляет 47,3% от общего количества очагов метастатической природы выявленных у этих пациентов (Таблица 11).

Таблица 11 – Количество очагов метастатического характера у пациентов с метастазами рака из НПО выявленных при проведении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в сравнении с методами диагностической визуализации проведенными до ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ

Методики	Методы визуализации проводимые до ПЭТ-КТ всего тела с $^{18}\text{F}$ -ФДГ	ПЭТ-КТ с $^{18}\text{F}$ -ФДГ
Общее количество метастатических очагов, выявленных у 187 пациентов	1311	2485

Шанс выявить новые метастатические очаги статистически значимо не отличается у пациентов с уже найденными и не идентифицированными НПО. Данные хи-квадрат (асимптотическая  $p=0,273$ ). Количество новых очагов у пациентов разных групп (обнаружен НПО/не обнаружен НПО) достоверно неотлично согласно критерию Манна-Уитни ( $p = 0,827$ ). Общее количество очагов в разных группах (обнаружен НПО/не обнаружен НПО) не отличается согласно критерию Манна-Уитни ( $p = 0,800$ ).

Стоит отметить, что изменение распространенности опухолевого процесса после проведения ПЭТ-КТ произошло в 131 (70,1%) случае, что было связано как с обнаружением первичной опухоли, так и с выявлением новых метастатических очагов (Диаграмма 8).



Диаграмма 8 – Частота изменения оценки распространенности заболевания у пациентов с метастазами рака из НПО после проведения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ

Так у пациента с двусторонним поражением лимфатических узлов шеи, после проведения ПЭТ-КТ был обнаружен первичный опухолевый очаг в щитовидной железе, кроме этого, были обнаружены отдаленные метастазы в печень и кости (Рисунок 12).

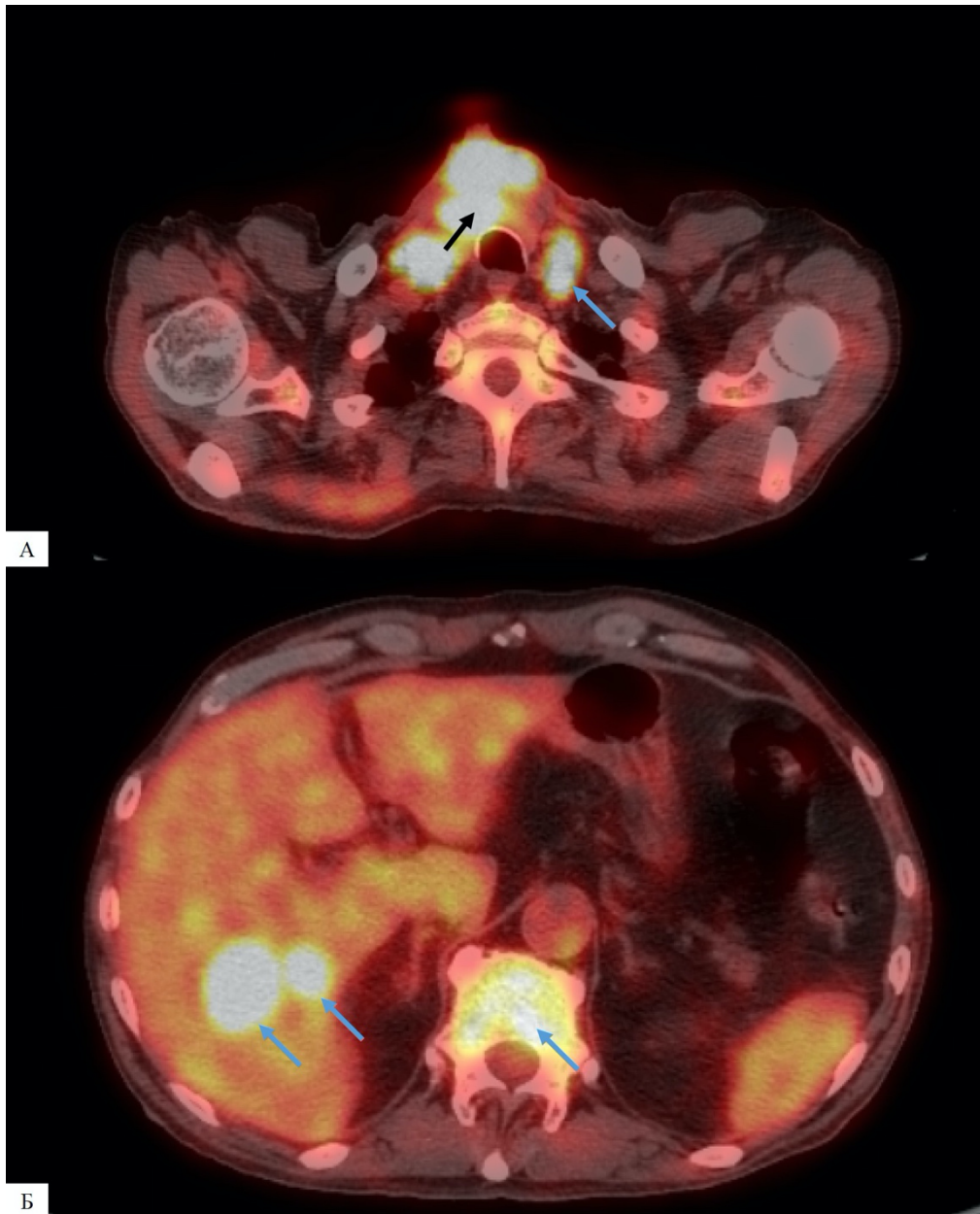


Рисунок 12(А,Б) – Пациент 58 лет с поражением шейных лимфатических узлов, печени и костей (синие стрелки) и первичным опухолевым образованием щитовидной железы (черная стрелка)

У 45 пациентов (24%) с метастазами рака из НПО при проведении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ кроме уже идентифицированных ранее пораженных лимфатических узлов, были выявлены отдаленные органные метастазы. Распределение пациентов

с метастазами рака из НПО по локализации органичных метастазов представлено в Диаграмме 9.



Диаграмма 9 – Распределение пациентов с метастазами рака из НПО по локализации органичных метастазов выявленных при проведении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ

Стоит отметить, что самыми частыми локализациями органичных метастазов выявляемых при проведении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ являлись легкие и кости, чуть реже выявлялись метастазы в печени и надпочечниках и самой редкой локализацией органичных метастазов являлся головной мозг, всего 1 пациент (Рисунок 13).

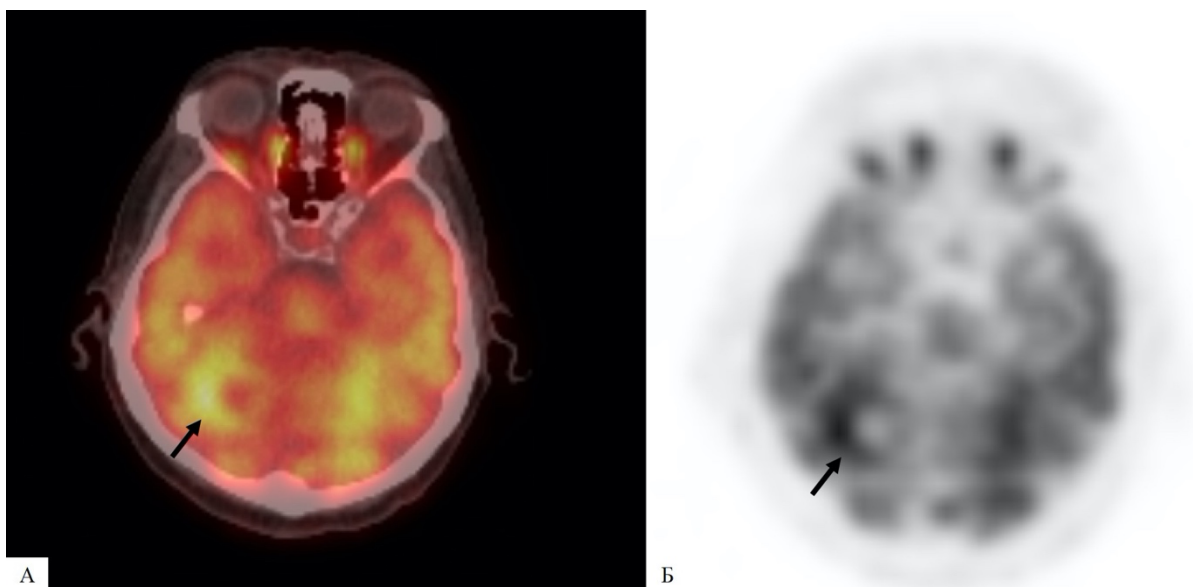


Рисунок 13(А,Б) – Пациентка 62 лет с метастазами плоскоклеточного рака в шейные лимфатические узлы и первичным опухолевым образованием в области гортаноглотки. В правой гемисфере головного мозга определяется кольцевидная зона гиперметаболизма ФДГ (черная стрелка), соответствующая метастазу плоскоклеточного рака, подтвержденного на последующем МРТ исследовании с контрастированием

У 93 пациентов (49,7%) с метастазами рака из НПО при проведении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ кроме уже идентифицированных ранее пораженных лимфатических узлов, были выявлены новые ранее не определяемые метастатически измененные лимфатические узлы. Распределение пациентов с метастазами рака из НПО по локализации пораженных лимфатических узлов в представлено Диаграмме 10.





Диаграмма 10 – Распределение пациентов с метастазами рака из НПО по локализации метастатически измененных лимфатических узлов, выявленных при проведении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ

Самыми частыми локализациями метастатически измененных лимфатических узлов, выявляемых при проведении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ являлись область шеи и средостения (Рисунок 14). Остальные локализации встречались реже и были распределены среди пациентов достаточно равномерно.

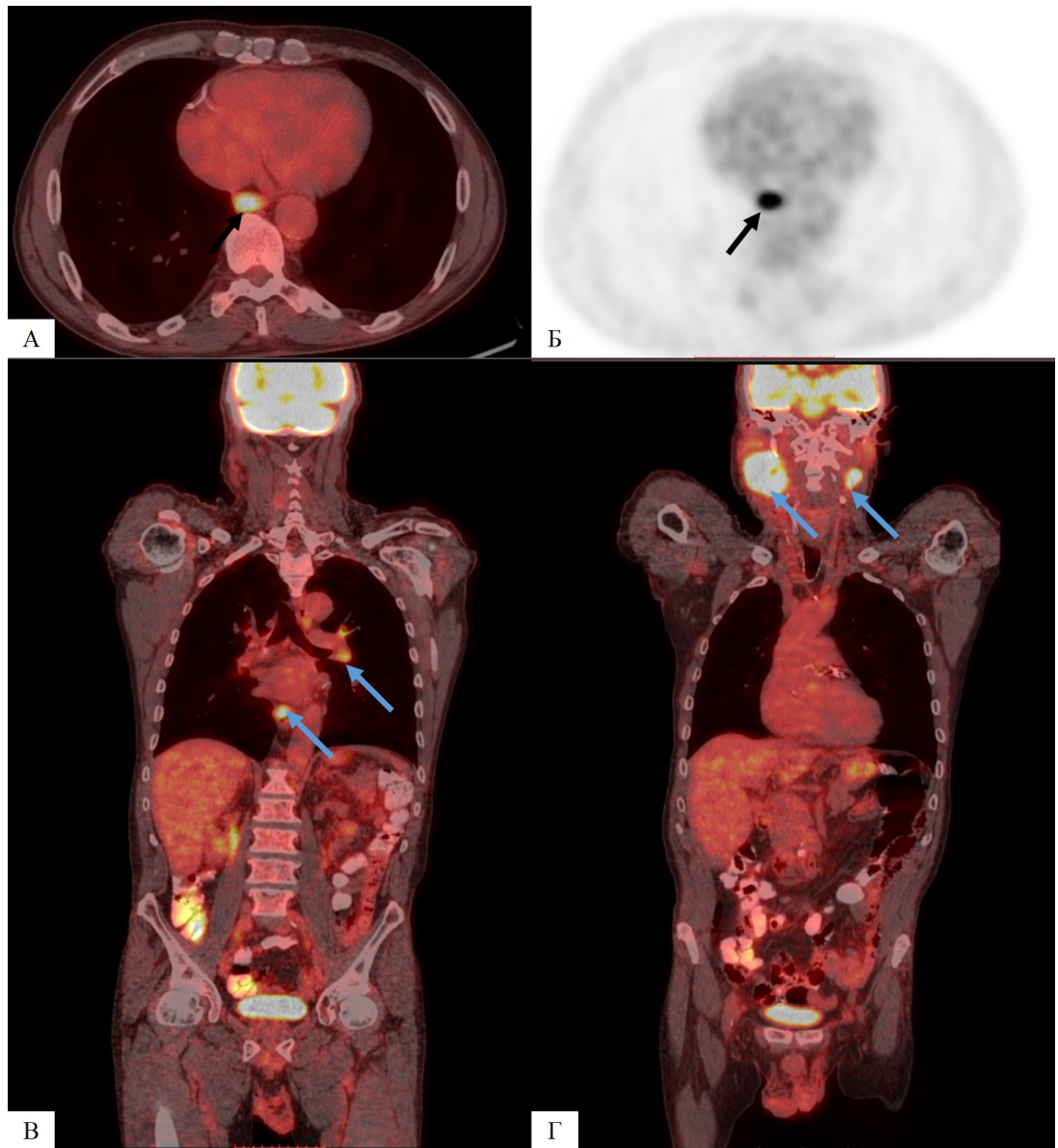


Рисунок 14 (А,Б,В,Г) – У пациента 54 лет с первичной опухолью пищевода (черная стрелка) отмечается поражение лимфатических узлов шеи и средостения (синие стрелки)

Также важно отметить что, согласно данным хи-квадрат изменение стадии достоверно чаще (100%) отмечалось у пациентов с выявленной первичной опухолевой локализацией, по сравнению с группой с невыявленной первичной локализацией опухоли (40,4%),  $p < 0,001$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ

КТ и МРТ наиболее часто применяемые методы визуализации в клинической практике у пациентов с метастазами рака из НПО. Хотя они и обнаруживают анатомические аномалии с патологическим усилением контраста, небольшие или не накапливающие контрастный препарат образования могут быть пропущены [117]. На данный момент ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ получает все большее распространение в качестве метода визуализации, который будет использоваться при ведении пациентов с метастазами рака из НПО. Образования, имеющие малый размер могут быть обнаружены с более высокой чувствительностью из-за его высокого контраста между поражением и фоном. В нескольких исследованиях сообщалось, что ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ более чувствительна, чем КТ и МРТ в визуализации метастазов рака из НПО. В исследовании Gutzeit и соавт. [93] показали, что КТ выявила первичную опухоль только у 8 из 45 пациентов (18%), в то время как ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ выявила первичный очаг у 15 из 45 пациентов (33%). В другом исследовании Roh и соавт. [91] сообщили, что уровень чувствительности ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (87,5%) был значительно выше, чем у КТ (43,7%) в диагностике первичной опухоли у пациентов с метастазами неизвестного происхождения. В нескольких исследованиях частота обнаружения первичной опухоли у пациентов с метастазами рака из НПО при проведении ПЭТ-КТ колебалась от 24,5 до 53% [103, 118–120]. Согласно литературным данным, первичные опухоли были правильно обнаружены у 59 из 121 пациента (49%) при проведении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ всего тела. Чувствительность, специфичность и точность ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в обнаружении первичной опухоли были идентифицированы как 84%, 78% и 82% соответственно. Nap и соавт. [121] сообщили о чувствительности, специфичности и точности ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у пациентов метастазами рака из НПО как 91,5%, 85,2% и 88,3% соответственно. В другом исследовании чувствительность, специфичность и точность ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в обнаружении первичной опухоли у пациентов с метастазами рака из НПО составили 80%, 74% и 78% соответственно [122]. В нашем исследовании ПЭТ-КТ с

$^{18}\text{F}$ -ФДГ не была первым методом визуализации, применяемым для обнаружения первичного опухолевого источника у пациентов с метастазами рака из НПО. ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в качестве метода визуализации первой линии у пациентов с метастазами рака из НПО имеет большие перспективы в будущем, так как она имеет значительные преимущества перед другими методами исследования. Визуализация всего тела позволяет оценить степень распространенности заболевания, в дополнение к обнаружению первичной опухоли, избавляет от необходимости в дальнейшей визуализации и других инвазивных процедурах. Таким образом, сокращается время от начала диагностического поиска до начала соответствующего лечения [113,121].

Сообщалось, что рак легких, ротоглотки и поджелудочной железы являются наиболее частыми первичными опухолями у пациентов с метастазами рака из НПО [100]. В нашем исследовании область ротоносоглотки (53%) и легкие (10%) были наиболее частыми локализациями первичных опухолей. Рак толстого кишечника находится в нашем исследовании на третьем месте по частоте обнаружения первичного опухолевого источника, что согласуется с данными других авторов[19].

В нашем исследовании ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ смогла предварительно обнаружить первичную опухоль у 49,7% пациентов, у 50,3% пациентов первичный опухолевый очаг определить не удалось. В дальнейшем у 72 пациентов удалось гистологически подтвердить выявленный при проведении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ первичный опухолевый очаг. Связано это может быть с различными причинами, так объемные образования малых размеров и плохо кровоснабжаемые имеют низкий уровень захвата РФП и могут быть пропущены. Также стоит отметить, что образования, имеющие высокую степень дифференцировки, также могут быть не выявлены по причине низкого уровня захвата  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Еще одной причиной является позднее обращение пациента, в таких ситуациях при распространенном процессе иногда бывает невозможно определить какой из неопластических очагов является «первичным», а какие «вторичными».

ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ всего тела также эффективна в определении степени распространенности метастатического заболевания, которое имеет важное значение в клиническом ведении таких пациентов. Это особенно важно у пациентов с единичными метастазами в лимфатические узлы [123,124]. Мы показали дополнительные метастазы в солидные органы у 45 из 187 (24%) пациентов с метастазами рака из НПО.

Lonneux с соавторами 2000г. проанализировали эффективность ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в диагностике первичной опухоли у пациентов с метастазами рака из НПО [119]. По результатам указанной работы ПЭТ-ФДГ всего тела оказалась более эффективной, чем обычные методы визуализации при обнаружении первичной локализации опухоли. Применение ПЭТ-КТ повлияло на изменение тактики ведения пациентов в 42% случаев. ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ следует проводить до других исследований у таких пациентов, чтобы избежать избыточных диагностических процедур. В нашем исследовании мы подтверждаем гипотезу, [119] о том, что ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ может стать методом выбора у пациентов с метастазами рака из невыявленного первичного очага. Основным аргументом в пользу использования ПЭТ-КТ у пациентов с метастазами рака из НПО это высокая чувствительность методики к большинству онкологических заболеваний [125], а также возможность неинвазивного обследования всего тела, что избавляет пациента от ненужных диагностических вмешательств и экономит время. Abbruzzese с соавт. проводили ПЭТ-КТ пациентам с метастазами рака, подтвержденными гистологически, при неопознанной первичной опухолевой локализации после ряда диагностических мероприятий [13]. Наши результаты показывают, что чувствительность ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ высока, из 187 пациентов с диагнозом метастазов рака из НПО, выставленным по результатам предшествующих диагностических мероприятий, первичный гистологически подтвержденный опухолевый очаг удалось установить у 72 пациентов. ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ показала высокую эффективность у пациентов с метастазами в области головы и шеи, что подтверждает данные зарубежной литературы [120,126,127].

Изменение оценки распространенности у пациентов с метастазами рака из НПО ведет к изменению тактики лечения и как следствие, более благоприятным прогнозам, что согласуется данными работы Assar с соавт. о вкладе ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в тактику ведения таких пациентов. В указанной работе при обследовании пациентов с метастазами в лимфатические узлы шеи выявили что ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ оказывает влияние на терапевтическое ведение таких больных [128]. Кроме вышесказанного, вне зависимости от типа первичной опухоли всем пациентам с метастазами рака из НПО ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ может быть использована также в качестве методики позволяющей дать информацию об эффективности проведенного лечения и оценить возможные рецидивы основного заболевания.

Важный вопрос - пересмотреть диагностический алгоритм, который применяется у пациентов с метастазами рака из невыявленного первичного очага. ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ является неинвазивным и очень чувствительным методом анатомической визуализации всего тела, позволяющим обнаруживать первичную опухоль, и что не менее важно, проводить точное стадирование онкологического процесса. Фактически, можно утверждать, что, когда первичная опухоль не обнаруживается с помощью ПЭТ-КТ, маловероятно, что она будет обнаружена другими диагностическими манипуляциями, которые часто являются инвазивными и требуют много времени. Таким образом, ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ следует использовать в качестве метода визуализации первой линии у всех пациентов с метастазами рака из НПО, а не использовать его после того, как другие диагностические процедуры не смогли идентифицировать первичную опухоль. В нашей работе мы предлагаем использовать следующий диагностический алгоритм у пациентов с метастазами рака из НПО (Схема 2):



Схема 2 – Оптимизированный алгоритм диагностики у пациентов с метастазами рака из НПО

Таким образом введение в клиническую практику данного диагностического протокола у пациентов с метастазами рака из НПО позволит значительно сэкономить время пациента от постановки диагноза до начала соответствующего лечения. К тому же проведение ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ всего тела является альтернативой КТ-сканированию у пациентов метастазами рака из НПО. «Стандартные» протоколы КТ сканирования, используемые в большинстве клиник, предполагают 4 фазы сканирования пациента, что влечет за собой чрезмерную лучевую нагрузку и не всегда приводит к ожидаемым результатам

диагностического поиска. Использование монофазного контрастного протокола при проведении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ зачастую позволяет добиться желаемых результатов, а зачастую и превзойти КТ-методику исследования, при этом снизив лучевую нагрузку на пациента.

#### *Ограничения исследования*

Ретроспективный характер исследования не всегда позволял нам получить полную информацию о пациентах, такую как: подробные отчеты результатов гистологического исследования или результаты проводимых ранее методов визуализации, поскольку эти исследования проводились в разных регионах России и не было единой сформированной электронной базы. Также стоит отметить отсутствие контрольной выборки (пациенты с гистологически подтвержденными метастазами рака из НПО, которым не проводилось ПЭТ-КТ всего тела с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ), а также отсутствие возможности наблюдения в долгосрочной перспективе за такими пациентами.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метастазы рака из НПО по данным литературы являются четвертой причиной смерти от рака среди мужчин и женщин в среднем возрасте 60 лет. Общий прогноз выживаемости для пациентов с метастазами рака из НПО в большинстве случаев не утешителен, с медианой выживаемости не более одного года. Это обусловлено наличием у таких пациентов устойчивости к проводимым стандартным схемам химиотерапии, в отсутствии данных о конкретном гистологическом варианте первичного опухолевого очага. Знание гистологического варианта конкретной первичной опухоли, помогло бы скорректировать курс проводимого лечения и тем самым улучшить выживаемость таких пациентов.

Диагностический поиск первичной опухолевой локализации у пациентов с метастазами рака из НПО часто требует больших затрат времени и финансов. Использование широкого арсенала диагностических методик, применяемых для оценки различных органов и систем, может быть в данном случае неоправданно затратным, как в финансовом плане, так и в плане упущенного времени у таких больных. Выбор методики способной дать в большинстве случаев исчерпывающую диагностическую информацию о состоянии различных органов и систем в данном случае должно превалировать при определении тактики диагностического поиска у пациентов с метастазами рака из НПО.

Отсюда следует, что применение одного метода с малой инвазивностью, охватывающего все области тела, может стать единственно правильным решением для клинициста и пациента в данной ситуации. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой (ФДГ) имеет потенциальную возможность стать как раз таким исследованием.

Целью данного исследования было определение возможности ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в диагностике и оценке распространённости процесса у больных с

метастазами рака из невыявленного первичного очага. Для достижения данной цели были сформулированы и решены следующие задачи:

- проанализировать диагностическую результативность методов лучевой диагностики у пациентов с метастазами рака из невыявленного первичного очага до направления на ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ
- изучить информативность ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в определении первичного источника опухоли у пациентов с метастазами рака из невыявленного первичного очага
- оценить диагностические возможности ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в оценке распространенности заболевания у пациентов с диагнозом метастазов рака из невыявленного первичного очага
- провести структурный анализ заболеваний, приводящих к метастазам рака из невыявленного первичного очага
- разработать алгоритм применения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в обследовании пациентов с метастазами рака из невыявленного первичного очага

Для достижения поставленных задач ретроспективно были проанализированы результаты ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у 187 пациентов с метастазами рака из невыявленного первичного очага на базе Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова на 16 срезовом ПЭТ-КТ аппарате фирмы GE модель Discovery PET/CT 610.

Всем пациентам перед ПЭТ-КТ была проведена пункционная биопсия, как минимум, одного метастатического очага и цитологически или гистологически верифицирован злокачественный характер новообразования, а также был проведен ряд «стандартных» исследований в рамках онкопоиска для выявления природы первичного опухолевого очага.

Всем пациентам перед проведением ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ был проведен ряд «стандартных» исследований в рамках онкопоиска для выявления природы первичного опухолевого очага: 175 пациентам было проведено ультразвуковое

исследование органов брюшной полости, 10 пациентам – рентгенография органов грудной клетки, 21 пациенту была проведена компьютерная томография органов брюшной полости и грудной клетки, 1 пациенту – магниторезонансная томография и 3 пациенткам – маммография. Ни один из вышеперечисленных методов, проводимых до ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у пациентов с метастазами рака из НПО не смог выявить или заподозрить первичную опухолевую локализацию, что говорит о низкой информативности данных методов у пациентов метастазами рака из НПО.

Среди 187 пациентов, включенных в исследование, наблюдалось следующее распределение гистологических вариантов опухоли (по данным биопсии метастатических узлов): 87 (46,5%) пациент с диагнозом плоскоклеточного рака, 15 (8%) пациента с диагнозом меланомы, 45 (24,1%) пациентов с недифференцированной карциномой, 23 (12,3%) пациента с аденокарциномой и 17 (9,1%) пациентов с недифференцированным злокачественным новообразованием. Самым распространенным гистологическим вариантом опухоли по результатам биопсии лимфатических узлов в нашем исследовании был плоскоклеточный рак, зачастую это были пациенты с поражением лимфатических узлов головы и шеи. На втором месте по распространенности по результатам гистологии был вариант недифференцированной карциномы. В остальном отмечалось достаточно равномерное распределение пациентов по гистологическим вариантам опухоли между аденокарциномой, меланомой и недифференцированным злокачественным новообразованием.

Анализ ПЭТ-КТ изображений проводился врачом-рентгенологом, сертифицированным в радиологии и ядерной медицине с более чем 2-летним опытом работы в онкологической визуализации, аспирантом кафедры лучевой диагностики МГУ им. М.В. Ломоносова. Первичная опухоль, а также метастазы и лимфатические узлы оценивались путем измерения SUVmax (стандартизированный уровень захвата радиофармпрепарата). Стандартно SUVmax рассчитывается как отношение накопления радиофармпрепарата в

очаге, к общему количеству радиофармпрепарата, введенного пациенту, нормализованного по массе тела. Опухоли, метастазы и лимфатические узлы были измерены с помощью эллипсового ROI (область интереса).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics (IBM Inc., США).

В исследовании применялись следующие методы обработки данных:

- t-критерий для независимых выборок – для проверки гипотезы о равенстве в двух выборках
- хи-квадрат непараметрический статистический показатель, используемый для определения того, отличается ли наблюдаемая частота результатов от ожидаемой частоты.
- критерий Манна-Уитни, используемый для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню какого-либо признака, измеренного количественно.

Полученные результаты считались статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

- расчёт таких показателей как чувствительность (Se), специфичность (Sp) и точность (Ac) метода проводились по следующим формулам:

$Se = TP/D^+ * 100\%$  где TP - истинно положительные результаты,  $D^+$  - общее количество исследуемых

$Sp = TN/D^- * 100\%$  где TN – истинно отрицательные результаты, D – пациенты с отсутствием признака

$Ac = (TP + TN) / (D^+ + D^-) * 100\%$  где TP - истинно положительные результаты, TN – истинно отрицательные результаты,  $D^+$  - пациенты с наличием признака,  $D^-$  – пациенты с отсутствием признака

В ходе исследования все 187 пациентов с диагнозом метастазов рака из НПО были разделены на две группы: пациенты с предварительно найденными НПО после проведения ПЭТ-КТ с  $^{18}F$ -ФДГ – 93 человека (49,7%), лица с невыявленным

НПО после проведения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ – 94 человека (50,3%). По результатам вычисления t-критерия для независимых выборок, возрастной состав пациентов в группах не отличается ( $p = 0,278$ ), в том числе при предположении о равенстве дисперсий Ливиня ( $p = 0,641$ ). По результатам вычисления хи-квадрата Пирсона ( $p = 0,065$ ), половой состав пациентов в группах не отличался. Из 93 пациентов метастазами рака из НПО с предварительно выявленным после проведения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ первичным опухолевым очагом у 72 пациентов первичный опухолевый очаг подтвердился данными гистологии. У 3 пациентов метастазами рака из НПО первичный очаг, выявленный после проведения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ не подтвердился биопсией. У 5 из 93 пациентов с метастазами рака из НПО первичный очаг был выявлен по КТ сериям, но на ПЭТ сериях были ложно отрицательные результаты. И наконец у 13 пациентов первичный очаг не был подтверждён гистологически по причине распространённости заболевания и отсутствия показаний к оперативному лечению предполагаемого выявленного первичного очага. Методика совмещенной ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ демонстрирует высокую эффективность в выявлении первичного опухолевого очага у пациентов с метастазами рака из НПО с показателями чувствительности 93,5%, специфичности 96,9% и точности 88,77%.

При структурном анализе самой частой выявляемой после проведения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ локализацией первичной опухоли у пациентов метастазами рака из невыявленного первичного очага являлась область ротоносоглотки 45 пациента из них по результатам гистологии выявленного первичного очага 43 пациента с плоскоклеточным раком, 2 пациента с гистологией аденокарциномы. Второй по распространённости выявляемой первичной локализацией опухолевого очага при проведении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у пациентов с метастазами рака из невыявленного первичного очага были легкие - 7 пациентов, по результатам гистологии первичного очага у которых была получена аденокарцинома у 4 пациентов и плоскоклеточный рак у 3 пациентов. Третьей по распространённости опухолевой локализацией первичного опухолевого очага в нашей группе были молочная железа – 6 пациентов с гистологией аденокарциномы. У 4 пациентов первичный

опухолевый очаг локализовался в прямой кишке, гистологически у всех пациентов была выявлена аденокарцинома. У 3 пациентов первичный опухолевый очаг, выявленный после проведения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ локализовался на коже и в результатах гистологии была выявлена меланома. У 2 пациентов первичный очаг локализовался в поджелудочной железе, по результатам гистологии первичного опухолевого очага в обоих случаях была получена аденокарцинома. Еще у 2 пациентов первичный очаг локализовался в желудке, по результатам гистологии первичного опухолевого очага в обоих случаях была получена аденокарцинома. У 1 пациента первичный опухолевый очаг выявленный после проведения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ локализовался в яичнике и гистологически соответствовал цистаденокарциноме. У 1 пациента первичный опухолевый очаг локализовался в почке и соответствовал светлоклеточному раку. И наконец у 1 пациента с выявленным первичным опухолевым очагом в щитовидной железе в гистологическом исследовании был получен плоскоклеточный рак.

Новые метастатические очаги были обнаружены при ПЭТ-КТ у 89 пациентов, что составило 47,5% от всей выборки пациентов. По сравнению с проведенными «стандартными» методами диагностического поиска (УЗИ, рентгенография грудной клетки, маммография, КТ и МРТ) при проведении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у 187 пациентов с метастазами рака из НПО было выявлено на 1174 очага метастатического отсева больше, что составляет 47,3% от общего количества очагов метастатической природы выявленных у этих пациентов.

Шанс выявить новые метастатические очаги статистически значимо не отличается у пациентов с уже найденными и не идентифицированными НПО. Данные хи-квадрат (асимптотическая  $p=0,273$ ). Количество новых очагов у пациентов разных групп (обнаружен НПО/не обнаружен НПО) достоверно неотлично согласно критерию Манна-Уитни ( $p = 0,827$ ). Общее количество очагов в разных группах (обнаружен НПО/не обнаружен НПО) не отличается согласно критерию Манна-Уитни ( $p = 0,800$ ).

Стоит отметить, что изменение распространенности опухолевого процесса после проведения ПЭТ-КТ произошло в 131 (70,1%) случаев, что было связано как

с обнаружением первичной опухоли, так и с выявлением новых метастатических очагов.

У 45 пациентов (24%) с метастазами рака из НПО при проведении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ кроме уже идентифицированных ранее пораженных лимфатических узлов, были выявлены отдаленные органные метастазы. Стоит отметить, что самыми частыми локализациями органных метастазов выявляемых при проведении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ являлись легкие и кости, чуть реже выявлялись метастазы в печени и надпочечниках и самой редкой локализацией органных метастазов являлся головной мозг.

У 93 пациентов (49,7%) с метастазами рака из НПО при проведении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ кроме уже идентифицированных ранее пораженных лимфатических узлов, были выявлены новые ранее не определяемые метастатически измененные лимфатические узлы. Самыми частыми локализациями метастатически измененных лимфатических узлов, выявляемых при проведении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ являлись область шеи и средостения. Остальные локализации встречались реже и были распределены среди пациентов достаточно равномерно.

Также важно отметить что, согласно данным хи-квадрат изменение стадии достоверно чаще (100%) отмечалось у пациентов с выявленной первичной опухолевой локализацией, по сравнению с группой с невыявленной первичной локализацией опухоли (40,4%),  $p < 0,001$ .

На защиту нами вынесены положения, которые получили подтверждение в результате всесторонней обработки результатов исследований. Было доказано, что:

- стандартные методы лучевой диагностики, проводимые у пациентов с метастазами рака из НПО до ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, не позволяют определить первичную опухолевую локализацию и лишь в 30% случаев позволяют достоверно оценить распространенность процесса
- методика совмещенной ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ демонстрирует высокую информативность в выявлении первичного опухолевого очага у пациентов с метастазами рака из НПО с показателями чувствительности 93,5%, специфичности 96,9% и точности 88,7%. ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ выявила

первичный опухолевый очаг у 72 пациентов с метастазами рака из невыявленного первичного очага.

- доказан значимый вклад методики ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в оценку распространенности процесса у пациентов с диагнозом метастазов рака из НПО. Изменение в оценке распространенности опухолевого процесса после проведения ПЭТ-КТ произошло в 131 (70%) случае.
- проведен структурный анализ заболеваний, приводящих к метастазам рака из НПО по результатам которого выявлено, что самой частой причиной метастазов рака из НПО являются опухоли головы и шеи.
- на основании полученных результатов разработан диагностический алгоритм применения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у пациентов с метастазами рака из первично неустановленного источника.

По результатам нашей работы было показано, что методика совмещенной ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ демонстрирует высокую информативность в выявлении первичного опухолевого очага у пациентов с метастазами рака из НПО. Кроме того, ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ позволяет более точно оценить распространенность заболевания у таких пациентов. Также на основании полученных результатов в нашей работе был разработан и представлен диагностический алгоритм для пациентов с метастазами рака из НПО, где совмещенная ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ занимает одну из ключевых ролей в тактике дальнейшего диагностического поиска.



**ВЫВОДЫ**

1. Стандартные методы лучевой диагностики, проводимые у пациентов с метастазами рака из НПО до ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, не позволяют определить первичную опухолевую локализацию и лишь в 30% случаев позволяют достоверно оценить распространенность процесса
2. Методика совмещенной ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ демонстрирует высокую информативность в выявлении первичного опухолевого очага у пациентов с метастазами рака из НПО с показателями чувствительности 93,5%, специфичности 96,9% и точности 88,7%. ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ выявила первичный опухолевый очаг у 72 пациентов с метастазами рака из невыявленного первичного очага.
3. Доказан значимый вклад методики ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в оценку распространенности процесса у пациентов с диагнозом метастазов рака из НПО. Изменение в оценке распространенности опухолевого процесса после проведения ПЭТ-КТ произошло в 131 (70%) случае.
4. Проведен структурный анализ заболеваний, приводящих к метастазам рака из НПО по результатам которого выявлено, что самой частой причиной метастазов рака из НПО являются опухоли головы и шеи
5. На основании полученных результатов разработан диагностический алгоритм применения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у пациентов с метастазами рака из первично неустановленного источника.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для практического применения предлагается обновленный диагностический алгоритм у пациентов с подозрением на наличие метастазов рака из невыявленного первичного очага, где ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ является одним из методов первой линии, как для выявления первичного опухолевого очага, так и для оценки распространенности заболевания. Остальные же методы диагностики рекомендуется использовать в качестве факультативных, и применять при наличии клинической необходимости.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ВПЧ– вирус папилломы человека

ИГХ– иммуногистохимическое исследование

КВ – контрастное вещество

КТ – компьютерная томография

МРТ– магнитно-резонансная томография

НПО – невыявленный первичный очаг

ПР – прогестероны

ПСА – простатспецифический антиген

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография

РФП – радиофармпрепарат

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФДГ –  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза

ЭР – эстрогены

CUP – carcinoma unknown primary

ROI – область интереса

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Прохоров АВ. Метастазы из невыявленного первичного очага. Минск БГМУ; 2017.
2. Liu Y. FDG PET/CT for metastatic squamous cell carcinoma of unknown primary of the head and neck. *Oral Oncol* [Internet]. 2019;92(November 2018):46–51. DOI:10.1016/j.oraloncology.2019.03.014
3. Reinert CP, Sekler J, la Fougère C, Pfannenbergl C, Gatidis S. Impact of PET/CT on clinical management in patients with cancer of unknown primary—a PET/CT registry study. *Eur Radiol*. 2020;30(3):1325–33. DOI:10.1007/s00330-019-06518-9
4. Qaseem A, Usman N, Jayaraj JS, Janapala RN, Kashif T. Cancer of Unknown Primary: A Review on Clinical Guidelines in the Development and Targeted Management of Patients with the Unknown Primary Site. *Cureus*. 2019;11(9). DOI:10.7759/cureus.5552
5. Haas I, Hoffmann TK, Engers R, Ganzer U. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2002; DOI:10.1007/s00405-002-0470-1
6. Albertson M, Chandra S, Sayed Z, Johnson C. PET/CT Evaluation of Head and Neck Cancer of Unknown Primary. *Semin Ultrasound, CT MRI* [Internet]. 2019;40(5):414–23. DOI:10.1053/j.sult.2019.07.005
7. Mayerhoefer ME, Prosch H, Beer L, Tamandl D, Beyer T, Hoeller C, et al. PET/MRI versus PET/CT in oncology: a prospective single-center study of 330 examinations focusing on implications for patient management and cost considerations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(1):51–60. DOI:10.1007/s00259-019-04452-y
8. El Rassy E, Khaled H, Pavlidis N. Liquid biopsy: a new diagnostic, predictive and

- prognostic window in cancers of unknown primary. *Eur J Cancer* [Internet]. 2018;105:28–32. DOI:10.1016/j.ejca.2018.09.035
9. Wong WL. PET-CT for Staging and Detection of Recurrence of Head and Neck Cancer. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2021;51(1):13–25. DOI:10.1053/j.semnuclmed.2020.09.004
  10. Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, Chernock R, Duvvuri U, Geiger J, et al. Diagnosis and Management of Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary in the Head and Neck: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(22):2570–96. DOI:10.1200/JCO.20.00275
  11. Woo S. Impact of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography on management of cancer of unknown primary: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2021;159:60–77. DOI:https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.09.031
  12. Niu L, Zheng D, Wang D, Zhang J, Fei J, Guo C. Accuracy of 18 F-FDG PET/CT in Detection of Neck Metastases of Oral Squamous Cell Carcinoma in Patients Without Large Palpable Lymph Nodes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2020;129(4):418–26. DOI:10.1016/j.oooo.2019.09.005
  13. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, Hess KR, Raber MN. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol*. 1995; DOI:10.1200/JCO.1995.13.8.2094
  14. Комаров, И. Г., & Слетина СЮ. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. *Онкогинекология*. 2015;2:50–8.
  15. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. In: *The Lancet*. 2012. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61178-1
  16. Wagland R, Bracher M, Drosowsky A, Richardson A, Symons J, Mileskin L, et al. Differences in experiences of care between patients diagnosed with metastatic cancer of known and unknown primaries: Mixed-method findings from the 2013 cancer patient experience survey in England. *BMJ Open*. 2017;7(9):1–10.

DOI:10.1136/bmjopen-2017-017881

17. Bochtler T, Löffler H, Krämer A. Diagnosis and management of metastatic neoplasms with unknown primary. *Semin Diagn Pathol*. 2018;35(3):199–206. DOI:10.1053/j.semdp.2017.11.013
18. Cetin Avcı N, Hatipoğlu F, Alacacıoğlu A, Bayar EE, Bural GG. FDG PET/CT and Conventional Imaging Methods in Cancer of Unknown Primary: an Approach to Overscanning. *Nucl Med Mol Imaging* (2010). 2018;52(6):438–44. DOI:10.1007/s13139-018-0544-7
19. Cengiz A, Göksel S, Yürekli Y. Diagnostic Value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in Patients with Carcinoma of Unknown Primary. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2018;27(3):126–32. DOI:10.4274/mirt.64426
20. Send T, Kreppel B, Gaertner FC, Bundschuh RA, Strunk H, Bootz F, et al. PET-CT bei Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich. *HNO*. 2017;65(6):504–13. DOI:10.1007/s00106-017-0355-7
21. Burglin SA, Hess S, Høilund-Carlsen PF, Gerke O. 18F-FDG PET/CT for detection of the primary tumor in adults with extracervical metastases from cancer of unknown primary. *Med (United States)*. 2017;96(16):1–8. DOI:10.1097/MD.00000000000006713
22. Aro K, Bäck L, Mäkitie A, Tapiovaara L. An evaluation of the diagnostic methods in head and neck cancer of unknown primary site. *Acta Otolaryngol* [Internet]. 2018;138(10):930–6. DOI:10.1080/00016489.2018.1484567
23. Редькин АН, Макарова ЕД, Устинова ЕЮ, Савенок ВУ, Рыжих ОВ, Дорофеева ОВ, et al. Выбор объема хирургического вмешательства при метастазах рака из невыявленного первичного очага. 2012;578–80.
24. Рудык АН, Зинченко СВ, Хасанов РШ, Хамидуллин РГ, Чернышев ВА. Результаты диагностики и лечения больных с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага. 2010;2–5.

25. Jones, W., Allardice, G., Scott, I., Oien, K., Brewster, D., & Morrison DS. Cancers of unknown primary diagnosed during hospitalization: A population-based study. *BMC Cancer*. 2017; DOI:10.1186/s12885-017-3083-1
26. Pavlidis N, Fizazi K. Carcinoma of unknown primary (CUP). *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2009. DOI:10.1016/j.critrevonc.2008.09.005
27. Wood AJJ, Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of Patients with Cancer of an Unknown Primary Site. *New England Journal of Medicine*. 1993. DOI:10.1056/NEJM199307223290407
28. Lee MS. Cancer of unknown primary. *BMJ*. 2020; DOI:10.1136/bmj.m4050
29. Fries F. Cervical CUP syndrome. *Radiologe*. 2020;60(11):1047–51. DOI:10.1007/s00117-020-00752-9
30. Fatima N. Detection efficiency of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for primary tumors in patients with carcinoma of unknown primary. *World J Nucl Med*. 2019;9(1):47–51.
31. Ma Y, Xu W, Bai R, Li Y, Yu H, Yang C, et al. Volume-based predictive biomarkers of sequential FDG-PET/CT for sunitinib in cancer of unknown primary: identification of the best benefited patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]*. 2017;44(2):199–205. DOI:10.1007/s00259-016-3504-4
32. Dorobisz K, Wlodarska-Polinska I, Pazdro-Zastawny K, Rutkowski T, Palka P, Dworzecki T, et al. The impact of the patient's condition, diagnostic procedures and treatment on the survival of carcinoma of unknown primary site patients. *Cancer Manag Res*. 2019;11:6603–14. DOI:10.2147/CMAR.S204346
33. Пачес АИ, Мудунов АМ, Михнин АЕ, Ольшанский ВО, Кожанов ЛГ, Пустынский ИН, et al. хроника. информация. 2014;1(61).
34. Dyrvig AK, Yderstræde KB, Gerke O, Jensen PB, Hess S, Høilund-Carlsen PF, et al. Cancer of unknown primary: Registered procedures compared with national integrated cancer pathway for illuminating external validity. *Med (United States)*.

2017; DOI:10.1097/MD.00000000000006693

35. Moran S, Martinez-Cardús A, Boussios S, Esteller M. Precision medicine based on epigenomics: The paradigm of carcinoma of unknown primary. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(11):682–94. DOI:10.1038/nrclinonc.2017.97
36. Losa F, Iglesias L, Pané M, Sanz J, Nieto B, Fusté V, et al. 2018 consensus statement by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology on the diagnosis and treatment of cancer of unknown primary. *Clinical and Translational Oncology.* 2018. DOI:10.1007/s12094-018-1899-z
37. Hemminki K, Pavlidis N, Tsilidis KK, Sundquist K, Ji J. Age-Dependent Metastatic Spread and Survival: Cancer of Unknown Primary as a Model. *Sci Rep.* 2016; DOI:10.1038/srep23725
38. Varghese AM, Arora A, Capanu M, Camacho N, Won HH, Zehir A, et al. Clinical and molecular characterization of patients with cancer of unknown primary in the modern era. *Ann Oncol.* 2017; DOI:10.1093/annonc/mdx545
39. Rassy E, Pavlidis N. The diagnostic challenges of patients with carcinoma of unknown primary. *Expert Rev Anticancer Ther [Internet].* 2020;20(9):775–83. DOI:10.1080/14737140.2020.1807948
40. Vajdic CM, Perez-Concha O, Dobbins T, Ward RL, Schaffer AL, van Leeuwen MT, et al. Demographic, social and lifestyle risk factors for cancer registry-notified cancer of unknown primary site (CUP). *Cancer Epidemiol.* 2019; DOI:10.1016/j.canep.2019.04.004
41. Jensen DH, Hedback N, Specht L, Høgdall E, Andersen E, Therkildsen MH, et al. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary is a common event and a strong predictor of survival. *PLoS One.* 2014; DOI:10.1371/journal.pone.0110456
42. Favero F, Joshi T, Marquard AM, Birkbak NJ, Krzystanek M, Li Q, et al. Sequenza: Allele-specific copy number and mutation profiles from tumor sequencing data.



Ann Oncol. 2015; DOI:10.1093/annonc/mdu479

43. Flensburg C, Sargeant T, Oshlack A, Majewski IJ. Superfreq: Integrated mutation detection and clonal tracking in cancer. *PLoS Comput Biol*. 2020;16(2):1–21. DOI:10.1371/journal.pcbi.1007603
44. Hayashi H, Kurata T, Takiguchi Y, Arai M, Takeda K, Akiyoshi K, et al. Randomized phase II trial comparing site-specific treatment based on gene expression profiling with carboplatin and paclitaxel for patients with cancer of unknown primary site. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):570–9. DOI:10.1200/JCO.18.00771
45. Laprovitera N, Riefolo M, Ambrosini E, Klec C, Pichler M, Ferracin M. Cancer of unknown primary: Challenges and progress in clinical management. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):1–30. DOI:10.3390/cancers13030451
46. Jin Y, Lin M, Luo Z, Hu X, Zhang J. Development and validation of a nomogram for predicting overall survival of patients with cancer of unknown primary: a real-world data analysis. *Ann Transl Med*. 2021;9(3):198–198. DOI:10.21037/atm-20-4826
47. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Comprehensive analysis of cancers of unknown primary for the biomarkers of response to immune checkpoint blockade therapy. *Eur J Cancer [Internet]*. 2018;94:179–86. DOI:10.1016/j.ejca.2018.02.021
48. Conway AM, Mitchell C, Kilgour E, Brady G, Dive C, Cook N. Molecular characterisation and liquid biomarkers in Carcinoma of Unknown Primary (CUP): taking the ‘U’ out of ‘CUP.’ *Br J Cancer [Internet]*. 2019;120(2):141–53. DOI:10.1038/s41416-018-0332-2
49. Choi J, Nahm JH, Kim SK. Prognostic clinicopathologic factors in carcinoma of unknown primary origin: A study of 106 consecutive cases. *Oncotarget*. 2017;8(37):62630–40. DOI:10.18632/oncotarget.16021
50. Carcinomatosis P, Hainsworth JD, Greco FA. Section 13 Cancer of Unknown

Primary , Paraneoplastic Syndromes , Cancer of Unknown Primary Site - Pathologic Evaluation.

51. Zaun G, Schuler M, Herrmann K, Tannapfel A. CUP syndrome - Metastatic malignancy with unknown primary tumor. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(10):157–62. DOI:10.3238/arztebl.2018.0157
52. Rodríguez L, Otero W, Grosso F. A review of metastatic cancer with unknown primary cancer. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2018;33(2):134–44. DOI:10.22516/25007440.254
53. Nissan E, Amit U, Baron L, Zabatani A, Urban D, Barshack I, et al. The usefulness of [18F]FDG-PET/CT in detecting and managing cancers with unknown primary site depends on histological subtype. *Sci Rep [Internet].* 2021;11(1):1–8. DOI:10.1038/s41598-021-96451-z
54. Huang KY, Zhang J, Fu WF, Lin YX, Song CG. Different Clinicopathological Characteristics and Prognostic Factors for Occult and Non-occult Breast Cancer: Analysis of the SEER Database. *Front Oncol.* 2020;10(August):1–11. DOI:10.3389/fonc.2020.01420
55. Kim H, Park W, Kim SS, Ahn SJ, Kim YB, Kim TH, et al. Outcome of breast-conserving treatment for axillary lymph node metastasis from occult breast cancer with negative breast MRI. *Breast [Internet].* 2020;49:63–9. DOI:10.1016/j.breast.2019.10.017
56. Li MM, Puram S V., Silverman DA, Old MO, Rocco JW, Kang SY. Margin Analysis in Head and Neck Cancer: State of the Art and Future Directions. *Ann Surg Oncol [Internet].* 2019;26(12):4070–80. DOI:10.1245/s10434-019-07645-9
57. Pynnonen MA, Gillespie MB, Roman B, Rosenfeld RM, Tunkel DE, Bontempo L, et al. Clinical Practice Guideline: Evaluation of the Neck Mass in Adults. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States).* 2017;157(2\_suppl):S1–30. DOI:10.1177/0194599817722550

58. Stepan KO, Li MM, Kang SY, Puram S V. Molecular margins in head and neck cancer: Current techniques and future directions. *Oral Oncol* [Internet]. 2020;110(July):104893. DOI:10.1016/j.oraloncology.2020.104893
59. Rueda A, Giralt J, Mañós M, Lozano A, Sistiaga A, García-Miragall E, et al. Multidisciplinary management of head and neck cancer: First expert consensus using Delphi methodology from the Spanish Society for Head and Neck Cancer (part 2). *Oral Oncol* [Internet]. 2017;70:65–72. DOI:10.1016/j.oraloncology.2017.04.005
60. Rini BI, Battle D, Figlin RA, George DJ, Hammers H, Hutson T, et al. The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):1–31. DOI:10.1186/s40425-019-0813-8
61. Channir HI, Lomholt AF, Gerds TA, Charabi BW, Kiss K, von Buchwald C. Human papillomavirus testing in metastatic squamous cell carcinoma of the neck with unknown primary using PCR on fine-needle aspiration smears: a prospective clinical study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2021;(0123456789). DOI:10.1007/s00405-021-07133-5
62. Balk M, Rupp R, Mantsopoulos K, Allner M, Grundtner P, Mueller SK, et al. Relevance of the time interval between surgery and adjuvant radio ( chemo ) therapy in HPV-negative and advanced head and neck carcinoma of unknown primary ( CUP ). 2021;1–10.
63. Larsen MHH, Channir HI, von Buchwald C. Human papillomavirus and squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck region: A comprehensive review on clinical implications. *Viruses*. 2021;13(7). DOI:10.3390/v13071297
64. Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, Arzani D, Petrelli L, Paludetti G, et al. Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Head Neck*. 2014;36(10):1391. DOI:10.1002/HED
65. Mani N, George MM, Nash L, Anwar B, Homer JJ. Role of 18-Fludeoxyglucose

- positron emission tomography-computed tomography and subsequent panendoscopy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. *Laryngoscope*. 2016;126(6):1354–8. DOI:10.1002/lary.25783
66. Galloway T. J. RJA. Management of squamous cancer metastatic to cervical nodes with an unknown primary site. *J Clin Oncol*. 2015;33(29):3328–37.
  67. Sivars L, Tani E, Näsman A, Ramqvist T, Munck-Wikland E, Dalianis T. Human papillomavirus as a diagnostic and prognostic tool in cancer of unknown primary in the head and neck region. *Anticancer Res*. 2016;36(2):487–94.
  68. Kemppainen J, Hynninen J, Virtanen J, Seppänen M. PET/CT for Evaluation of Ovarian Cancer. *Semin Nucl Med*. 2019;49(6):484–92. DOI:10.1053/j.semnuclmed.2019.06.010
  69. Chen M, Wen Z, Qi Z, Gao M. Development and Validation of Prognostic Nomogram for Primary Peritoneal Serous Carcinoma Compared With FIGO Staging System: A Population-Based Study. *Front Oncol*. 2021;11(August):1–10. DOI:10.3389/fonc.2021.651969
  70. Killackey M. A. Papillary serous carcinoma of the peritoneal surface: matched-case comparison with papillary serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1993;51(2):171–4.
  71. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага [Internet]. Клинические рекомендации. 2018.
  72. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Рак без выявленного первичного очага. Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.; 2010. 348–353 p.
  73. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic Strategies for Unknown Primary Cancer. *Cancer*. 2004;100(9):1776–85. DOI:10.1002/cncr.20202
  74. Вагнер Р.И., Подвязников С.О., Чойнзонов Е.Л., Кропотов М.А. Ки. .

Обследование и лечение больных с метастазами рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага. Сибирский онкологический журнал. 2014;1:61–2.

75. Chen YH, Yang XM, Li SS, Wang YH, He JJ, Yang Y Da, et al. 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;56(1):66–74. DOI:10.1111/j.1754-9485.2011.02331.x
76. Fülöp M. et al. The role of PET-CT in detecting unknown primary tumour in patients with cervical lymph node metastases. *Magy Onkol.* 2012;56(2):84–92.
77. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; DOI:10.1093/annonc/mdv305
78. Löffler H, Puthenparambil J, Hielscher T, Neben K, Krämer A. Patients with cancer of unknown primary: A retrospective analysis of 223 patients with adeno carcinoma or undifferentiated carcinoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2014; DOI:10.3238/arztebl.2014.0481
79. Van Der Gaast A, Verweij J, Planting AST, Hop WCJ, Stoter G. Simple prognostic model to predict survival in patients with undifferentiated carcinoma of unknown primary site. *J Clin Oncol.* 1995; DOI:10.1200/JCO.1995.13.7.1720
80. Piga A, Gesuita R, Catalano V, Nortilli R, Cetto G, Cardillo F, et al. Identification of clinical prognostic factors in patients with unknown primary tumors treated with a platinum-based combination. *Oncology.* 2005; DOI:10.1159/000087837
81. Pawaskar AS, Basu S. Role of 2-fluoro-2-deoxyglucose PET/computed tomography in carcinoma of unknown primary. *PET Clinics.* 2015. DOI:10.1016/j.cpet.2015.03.004
82. Schrotten-Loef C, Verhoeven RHA, de Hingh IHJT, van de Wouw AJ, van Laarhoven HWM, Lemmens VEPP. Unknown primary carcinoma in the

- Netherlands: decrease in incidence and survival times remain poor between 2000 and 2012. *Eur J Cancer* [Internet]. 2018;101:77–86. DOI:10.1016/j.ejca.2018.06.032
83. Costantini M, Montella RA, Fadda MP, Garganese G, Di Leone A, Sanchez AM, et al. Axillary nodal metastases from carcinoma of unknown primary (Cupax): Role of contrast-enhanced spectral mammography (cesm) in detecting occult breast cancer. *J Pers Med*. 2021;11(6):1–10. DOI:10.3390/jpm11060465
84. Moy J, Li R. Approach to the Patient with Unknown Primary Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Curr Treat Options Oncol*. 2020;21(12). DOI:10.1007/s11864-020-00791-3
85. Комаров И.Г. КДВ. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. *Онкология: справочник практического врача*. 2009;4:750–7.
86. Jeong H, Kim S, Hong BJ, Lee CJ, Kim YE, Bok S, et al. Tumor-associated macrophages enhance tumor hypoxia and aerobic glycolysis. *Cancer Res*. 2019;79(4):795–806. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-18-2545
87. Kolling S, Ventre F, Geuna E, Milan M, Pisacane A, Voccaccio C, et al. “Metastatic Cancer of Unknown Primary” or “Primary Metastatic Cancer”? *Front Oncol*. 2020;9(January). DOI:10.3389/fonc.2019.01546
88. Минкин А. Частота выявления метастазов в лимфатические узлы шеи из невыявленного первичного очага в архангельской области. 2012;66–7.
89. Сдвижков АМ, Кожанов ЛГ, Кравцов СА, Романова ЕС, Шацкая НХ, Ядыков ОА. К вопросу диагностики и лечения метастазов рака в лимфатические узлы шеи из невыявленного первичного очага. *Сибирский онкологический журнал*. 2014;1(61):71–2.
90. Голуб Г. Д. Лучевая диагностика диссеминированных поражений легких в онкологическом учреждении. *Материалы конференции Новые технологии в*

медицине диагностика, лечение, реабилитация. 2002;148.

91. Roh JL, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, et al. Utility of combined 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography in patients with cervical metastases from unknown primary tumors. *Oral Oncol.* 2009; DOI:10.1016/j.oraloncology.2008.05.010
92. Nassenstein K, Veit-Haibach P, Stergar H, Gutzeit A, Freudenberg L, Kuehl H, et al. Cervical lymph node metastases of unknown origin: Primary tumor detection with whole-body positron emission tomography/computed tomography. *Acta radiol.* 2007;48(10):1101–8. DOI:10.1080/02841850701581768
93. Freudenberg LS, Fischer M, Antoch G, Jentzen W, Gutzeit A, Rosenbaum SJ, et al. Dual modality of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in patients with cervical carcinoma of unknown primary. *Med Princ Pract.* 2005;14(3):155–60. DOI:10.1159/000084632
94. Ruhlmann V, Ruhlmann M, Bellendorf A, Grueneisen J, Sawicki LM, Grafe H, et al. Hybrid imaging for detection of carcinoma of unknown primary: A preliminary comparison trial of whole-body PET/MRI versus PET/CT. *Eur J Radiol [Internet].* 2016;85(11):1941–7. DOI:10.1016/j.ejrad.2016.08.020
95. Meijer L, Verhoeven RHA, de Hingh IHJT, van de Wouw AJ, van Laarhoven HWM, Lemmens VEPP, et al. Extensive diagnostic work-up for patients with carcinoma of unknown primary. *Clin Exp Metastasis [Internet].* 2021;38(2):231–8. DOI:10.1007/s10585-021-10073-3
96. Pentheroudakis G, Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of Unknown Primary Site: Missing Primary or Missing Biology? *Oncologist.* 2007;12(4):418–25. DOI:10.1634/theoncologist.12-4-418
97. van de Wouw AJ, Jansen RLH, Speel EJM, Hillen HFP. The unknown biology of the unknown primary tumour: A literature review. *Annals of Oncology.* 2003. DOI:10.1093/annonc/mdg068

98. National Institute for Health and Care Excellence. Diagnosis and management of metastatic malignant disease of unknown primary origin (clinical guideline 104). London, UK Natl Inst Heal Clin Excell. 2010;
99. Dong MJ, Zhao K, Lin XT et al. Role of fluorodeoxyglucose-PET Versus fluorodeoxyglucose-PET/computed Tomography in Detection of Unknown Primary Tumor: A Meta-Analysis of the Literature. Nucl Med Commun. 2008;28:791–802.
100. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: Systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2009;19(3):731–44. DOI:10.1007/s00330-008-1194-4
101. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. Journal of Nuclear Medicine. 2008. DOI:10.2967/jnumed.107.047787
102. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: Version 1.0. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2010. DOI:10.1007/s00259-009-1297-4
103. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. Cancer. 2004. DOI:10.1002/cncr.20687
104. Fleming AJ, Smith SP, Paul CM, Hall NC, Daly BT, Agrawal A, et al. Impact of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. Laryngoscope. 2007;117(7):1173–9. DOI:10.1097/MLG.0b013e31805d017b
105. Ambrosini V, Nanni C, Rubello D, Moretti A, Battista G, Castellucci P, et al. 18F-FDG PET/TC nella valutazione del tumore primitivo ignoto. Radiol Medica. 2006;111(8):1146–55. DOI:10.1007/s11547-006-0112-6



106. Яременко С, Ручьева Н, Сеницын В. Возможности позитронно-эмиссионной компьютерной томографии с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой в диагностике и ведении пациентов с раком из невыявленного первичного (обзор литературы с собственными наблюдениями). Вестник РНЦПР. 2021;3.
107. Varadhachary GR. Carcinoma of unknown primary: Focused evaluation. JNCCN J Natl Compr Cancer Netw. 2011;9(12):1406–12. DOI:10.6004/jnccn.2011.0119
108. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology: Tenth Edition. 2015.
109. Sève P, Billotey C, Broussolle C, Dumontet C, Mackey JR. The role of 2-deoxy-2-[f-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. Cancer. 2007. DOI:10.1002/cncr.22410
110. Bruna C, Journo A, Netter F, Kaminsky MC, Dolivet G, Olivier P, et al. Impact de la tomographie par émission de positons au 18fluorodésoxyglucose dans la prise en charge des cancers de primitif inconnu. Med Nucl. 2007;31(5):242–9. DOI:10.1016/j.mednuc.2006.10.001
111. Wartski M, Stanc E Le, Gontier E, Vilain D, Banal A, Tainturier C, et al. In search of an unknown primary tumour presenting with cervical metastases: Performance of hybrid FDG-PET-CT. Nucl Med Commun. 2007;28(5):365–71. DOI:10.1097/MNM.0b013e3280708edf
112. Fakhry N, Barberet M, Lussato D, Cammilleri S, Mundler O, Giovanni A, et al. [Role of [18F]-FDG PET-CT in the management of the head and neck cancers]. Bull Cancer. 2006 Oct;93(10):1017–25.
113. Pelosi E, Pennone M, Deandreis D, Douroukas A, Mancini M, Bisi G. Role of whole body positron emission tomography/computed tomography scan with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose in patients with biopsy proven tumor metastases from unknown primary site. Q J Nucl Med Mol imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med [and] Int Assoc Radiopharmacol (IAR), [and] Sect Soc of. 2006 Mar;50(1):15–22.

114. Hellwig D, Baum RP, Kirsch CM. FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer: A systematic review. *NuklearMedizin*. 2009. DOI:10.3413/nukmed-0217
115. Яременко С, Ручьева Н, Сеницын В. Оценка возможности применения позитронно-эмиссионной компьютерной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой у пациентов с метастазами из невыявленного первичного очага. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2021;102(4):208–16. DOI:<https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-4-208-216>
116. Яременко С, Ручьева Н, Сеницын В. Оценка возможности применения позитронно-эмиссионной компьютерной томографии с применением 18F-фтордезоксиглюкозы у пациентов с метастазами из невыявленного первичного очага в области головы и шеи. *Медицинская визуализация*. 2022;26(1):21–6. DOI:<https://doi.org/10.24835/1607-0763-1087>
117. Pavlidis N, Fizazi K. Carcinoma of unknown primary (CUP). *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2009. DOI:10.1016/j.critrevonc.2008.09.005
118. Delgado-Bolton RC, Fernández-Pérez C, González-Maté A, Carreras JL. Meta-analysis of the performance of 18F-FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. *J Nucl Med*. 2003;44(8):1301–14.
119. Lonneux M, Reffad AM. Metastases from unknown primary tumor: PET-FDG as initial diagnostic procedure? *Clin Positron Imaging*. 2000; DOI:10.1016/S1095-0397(00)00053-4
120. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kröger S, Sonnemann U, Buchert R, Werner JA, et al. FDG PET detection of unknown primary tumors. *J Nucl Med*. 2000;
121. Han A, Xue J, Hu M, Zheng J, Wang X. Clinical value of 18F-FDG PET-CT in detecting primary tumor for patients with carcinoma of unknown primary. *Cancer Epidemiol [Internet]*. 2012;36(5):470–5. DOI:10.1016/j.canep.2012.03.002
122. Riaz S, Nawaz MK, Faruqui ZS, Saeed Kazmi SA, Loya A, Bashir H. Diagnostic

- Accuracy of <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography in the Evaluation of Carcinoma of Unknown Primary. *Molecular Imaging Radionucl Ther.* 2016;25(1):11–8. DOI:10.4274/mirt.05706
123. Kwee TC, Basu S, Cheng G, Alavi A. FDG PET/CT in carcinoma of unknown primary. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(3):635–44. DOI:10.1007/s00259-009-1295-6
124. Basu S, Alavi A. FDG-PET in the clinical management of carcinoma of unknown primary with metastatic cervical lymphadenopathy: Shifting gears from detecting the primary to planning therapeutic strategies [2]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2007. DOI:10.1007/s00259-006-0313-1
125. Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G, et al. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 1996. DOI:10.1007/bf01249629
126. Kole AC, Nieweg OE, Pruim J, Hoekstra HJ, Koops HS, Roodenburg JLN, et al. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer.* 1998; DOI:10.1002/(SICI)1097-0142(19980315)82:6<1160::AID-CNCR22>3.0.CO;2-3
127. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, Damgaard K, Friberg L. <sup>18</sup>F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). *Eur J Cancer.* 1999; DOI:10.1016/S0959-8049(99)00077-5
128. Aassar OS, Fischbein NJ, Caputo GR, Kaplan MJ, Prince DC, Singer MI, et al. Metastatic head and neck cancer: Role and usefulness of FDG PET in locating occult primary tumors. *Radiology.* 1999; DOI:10.1148/radiology.210.1.r99ja48177