

## ГЛАВА 38

### РАК ИЗ НЕВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

Рак из невыявленного первичного очага — это морфологически подтвержденное злокачественное новообразование, происхождение которого не может быть установлено в ходе стандартного и дополнительного обследования.

По данным Европейского общества медицинских онкологов к этой категории относится 3–5 % всех выявленных злокачественных новообразований.

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

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

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

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

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

## 38.1. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

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

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

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

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

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

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

38.1.6. При наличии соответствующей клинической симптоматики необходимы эндоскопические исследования.

### **Дообследование необходимо и в ряде частных случаев. Следует выполнить:**

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

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

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

- определить СА-125 у женщин с канцероматозом брюшины;

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

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

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

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

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

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

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

Иммуногистохимическое исследование необходимо прежде всего для недифференцированных злокачественных опухолей с целью исключить ряд потенциально курабельных заболеваний — прежде всего лимфомы и герминоклеточные опухоли). На начальном этапе рекомендуется применять панцитокератин, виментин, белок S-100, и CD45 (антитела к PanCK, Vimentin, S100, CD45 (LCA) для дифференциации злокачественных новообразований из эпителиальной, мезенхимальной, нервной и лимфоидной ткани и меланом (таблица 1).

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

В случае положительной реакции с цитокератинами на втором этапе исследуются цито- и органоспецифические признаки. Ключевыми для дальнейшего поиска являются цитокератины CK7 и CK20 (таблица 2).

Таблица 1. Потенциальные иммуногистохимические маркеры при раке из невыявленного первичного очага для определения наиболее вероятной клеточной линии

Маркеры*	Наиболее вероятная клеточная линия
PanCK(AE1/AE3 и CAM5.2)	Карцинома
CK5/6, p63/p40	Плоскоклеточная карцинома
S100, SOX10	Меланома
LCA± CD20± CD3±	Лимфома
OKT3/4± SALL4±	Герминоклеточная опухоль
WT1, Calretinin, Mesothelin, D2-40	Мезотелиома
Vimentin	Саркома

**Примечание:**

\* Эти маркеры не являются однозначно специфичными или чувствительными и могут присутствовать в других опухолях.

Таблица 2. Цитокератины CK7 и CK20

Маркеры ИГХ	Вероятная локализация рака из невыявленного первичного очага / диагноз
<b>CK20+ / CK7+</b>	
CEA, CA19-9, CK19, CDX2, EMA, CA125, MUC5AC, Her2, DUPAN2, B72.3, Claudin-4, Claudin-8, ANXA8, ADAM9, CDH17*	Рак поджелудочной железы: Неоплазии с дуктальной дифференцировкой
Calretinin, SMAD4	Муцинозные неоплазии
α-inhibin, MUC6	Серозные неоплазии
BCL10, PDX1, Glypican-3, Trypsin/Chemotrypsin	Ацинарно-клеточные неоплазии
CD10, Cyclin D1, E-cadherin, CD99, CD117, α-1-antitrypsin, β-catenin, Claudin-5, Claudin-7	Солидная псевдопапиллярная неоплазия
Synaptophysin, Chromogranin A, CD56, CD57, EMA, p53, pVHL, RB1, DAXX, PDX1, ATRX, SSTR2A	Нейроэндокринные неоплазии
p63, CK5/6, Uroplakin, Thrombomodulin	Уротелиальная карцинома
CA125 (+CEA), MUC5-AC, MUC2, CDX2, PAX8, SATB2, DPC4	Муцинозная карцинома яичников
Thrombomodulin, CDX2	Аденокарцинома мочевого пузыря
TTF1, CDX2	Муцинозная аденокарцинома легкого
<b>CK20- / CK7+</b>	
ER, PR, CEA, GATA3, GCDFF-15 (BRST2), HER2, Mammoglobin, TTF1, NY-BR1	Рак молочной железы
GATA3, p63, CK5/6, CK20, p40, 34 β E12, CK903, UP II	Уротелиальная карцинома

Окончание таблицы 2

Маркеры ИГХ	Вероятная локализация рака из невыявленного первичного очага / диагноз	
<b>CK20- / CK7+</b>	Synaptophysin, Chromogranin A, CD56, p63, TTF1	Мелкоклеточный рак легкого
	ER, PR, PAX8, Vimentin, CEA, p16, MGB	Аденокарцинома эндометрия
	Calretinin, WT1, CK5/6, Thrombomodulin, D2-40, Mesothelin, p63, CEA, Vimentin, MOC31, BerEP4, TAG72	Мезотелиома
	CEA, Vimentin, ER/PR, p16, PAX8, HPV, PAX2	Эндоцервикальная карцинома
	TTF1, Thyroglobulin, CEA, PAX8, CK AE1/AE3	Рак щитовидной железы (папиллярный и фолликулярный)
	Calcitonin, Synaptophysin, Chromogranin A	Рак щитовидной железы (медуллярный)
	WT1, ER/PR, Mesothelin, CEA, PAX8, p53, p16, GATA3, TFF1, TFF3, CA125	Серозная карцинома яичников
	TTF1, CEA, CDX2, Napsin A, Surfactant A, GATA3	Аденокарцинома легкого
	CK19, CEA, CDX2, SMAD4, MOC31, CA19-9	Холангиокарцинома
	Chromogranin A, Synaptophysin, CD56	Нейроэндокринная карцинома
	Vimentin, CD10, PAX8	Почечно-клеточный рак
	CK5/6, p63, GATA3, NSE, CD56, CK20, AR	Рак слюнной железы
<b>CK20- / CK7-</b>	CEA, CK5/6, PSAP, P504S, P501S PSA, PAP, NKX3.1, ERG	Аденокарцинома предстательной железы
	PLAP, CD30, CD117, EMA, AFP, OCT3/4, SALL4, Glypican3, NANOG	Несеминозная герминоклеточная опухоль
	P63, CK5/6, Thrombomodulin, p40, 34 β E12, p16	Плоскоклеточная карцинома
	Vimentin, RCC, CD10, CEA, PAX8, pVHL, KIM1, RCCMa	Почечно-клеточный рак
	HepPar1, pCEA, CD10, MOC31, Arginase1, Glypican3	Гепатоцеллюлярная карцинома
	Inhibin, Calretinin, MelanA, Vimentin, CEA, SF1	Адренокортикальная карцинома
<b>CK20+ / CK7-</b>	Thrombomodulin, β-catenin, CDH17	Аденокарцинома мочевого пузыря
	CDX2, CEA, MUC2, MUC5-AC, Villin, SATB2	Колоректальная аденокарцинома
	Synaptophysin, ChromograninA, CD56, NSE, CK20, MCPyV	Карцинома Меркеля

Примечание:

\* Курсивом выделены реже используемые маркеры.

Используемые антитела следует выбирать на основе их способности подтвердить или исключить определенную гипотезу в дифференциальной диагностике, при этом следует учитывать такие факторы как анамнез, морфологические особенности опухоли и результаты других клинико-инструментальных исследований. Чем менее дифференцирована опухоль, тем меньше вероятность экспрессии антигенов тканевой дифференцировки. Следует подчеркнуть, что результаты иммуногистохимического исследования носят лишь предположительный характер ввиду того, что указанные маркеры не являются абсолютно специфичными для соответствующих типов опухоли. Окончательный диагноз должен быть поставлен с использованием всех имеющихся клинических, морфологических, серологических, инструментальных и эпидемиологических данных. Несмотря на то, что окончательный диагноз редко может быть выставлен только на основании иммуногистохимического исследования, тем не менее, эта информация может быть важна для выработки тактики лечения, а в ряде случаев и для углубленного диагностического поиска. По мере поступления дополнительной информации значительная часть этих предположительно метастатических опухолей из невыявленного первичного очага идентифицируется как специфический тип опухоли, а место происхождения подтверждается клинически; в некоторых случаях кажущиеся метастазы представляют собой первичную опухоль, часто с атипичной морфологической картиной. В ряде случаев регистрируется конкретная нозологическая форма с установлением Т0 по классификации TNM (например, у женщин с поражением подмышечных лимфатических узлов метастазами с наличием эстрогеновых и/или прогестероновых рецепторов при отсутствии определяемого опухолевого поражения собственно молочной железы).

Приблизительно в одной трети случаев первичный очаг проявляется в ходе течения болезни, еще в трети случаев — выявляется на аутопсии, в остальных случаях первоисточник так и не удается обнаружить. В ряде случаев, когда при помощи ИГХ-исследования не удается провести дифференциальный диагноз опухоли, на помощь может прийти молекулярно-генетический анализ.

Расширенные методики молекулярно-генетических исследований (включая секвенирование нового поколения) не рекомендуются к использованию; кроме того, значительное число препаратов, потенциальная активность которых определяется в ходе таких исследований (в первую очередь таргетных, а также PD-1 и PD-L1 ингибиторов) в нашей стране не зарегистрированы. Исключением может быть ситуация, предполагающая возможность метастатического рака легкого (например, поражение средостения аденокарциномой у женщин и у мужчин при исключении герминоклеточной опухоли), при которой целесообразна тактика, аналогичная обследованию при немелкоклеточном неплоскоклеточном раке легкого — определение мутаций *EGFR*, *ALK*, *ROS1* и *BRAFV600*.

## 38.2. ЛЕЧЕНИЕ

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

### 38.2.1. Аденокарцинома (высоко- или умереннодифференцированная).

Клинические характеристики:

- обычно больные пожилого и старческого возраста;
- множественные области метастатического поражения;
- плохой исходный статус (общее состояние) на момент выявления заболевания;
- наиболее часто поражаются лимфатические узлы, печень, легкие и кости;
- на секции наиболее часто выявляется первичный рак легких или поджелудочной железы;
- плохой прогноз (медиана выживаемости 3–4 месяца).

Опухолевый процесс характеризуется низкой чувствительностью к химиотерапии с очень небольшим числом регрессий. Для пациентов с состоянием по шкале ECOG 2 и более и повышением уровня ЛДГ необходимо оценить целесообразность химиотерапии в принципе (рекомендации ESMO по лечению CUP), в ряде случаев симптоматическое лечение может быть предпочтительнее.

Клинически значимое исключение представляют опухоли с ИГХ-признаками колоректального рака. Для пациентов с типичной клинической картиной метастазирования колоректального рака (метастазы в печени и в пределах брюшной полости) при морфологической картине, не исключающей опухоль нижних отделов ЖКТ, и соответствующих иммуногистохимических характеристиках (CK20+/CK7-) целесообразно проведение химиотерапии по тем же принципам, по которым проводится лечение метастатического колоректального рака.

Химиотерапия проводится по эмпирическим схемам, в основе выбора которых лежит представление о том, что наиболее вероятной первичной опухолью является рак легкого или органов желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто используются комбинации на основе препаратов платины (таблица 3).

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

Таблица 3. Эмпирические схемы химиотерапии при аденогенном раке

Схема	Дозы и режим введения	Цикл
Паклитаксел + карбоплатин	Паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день Карбоплатин АUC 5 в 1-й день	3 недели
Цисплатин + гемцитабин	Цисплатин 60–75 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни	3 недели
Цисплатин + этопозид	Цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в 1–3-й дни	3 недели
Капецитабин ± оксалиплатин	Капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> в 1–14-й дни Оксалиплатин 85–130 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день	3 недели
Гемцитабин + иринотекан	Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни Иринотекан 100 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни	3 недели

В отношении длительности лечения и оценки его эффективности подходы стандартны — контрольные обследования в ходе лечения проводятся каждые 6–9 недель, лечение продолжается до прогрессирования или до достижения непереносимой токсичности.

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

#### **38.2.2. Женщины с локальным поражением подмышечных лимфатических узлов.**

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

#### **38.2.3. Женщины с канцероматозом брюшины.**

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

#### **38.2.4. Мужчины с метастатическим поражением костей.**

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

#### **38.2.5. Пациенты с резектабельными опухолевыми образованиями.**

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

#### **38.2.6. Синдром экстрагонадного герминогенного рака.**

Молодые (до 40 лет) пациенты с локализацией опухолевого процесса в средостении или забрюшинно и/или повышенным содержанием сывороточного бета-хорионического гонадотропина или альфа-фетопротеина должны получать

лечение в соответствии с тактикой лечения смешанных опухолей яичка с плохим прогнозом. Тактика применима в тех ситуациях, когда морфологическая структура опухоли не позволяет установить диагноз экстрагонадного герминогенного рака непосредственно.

### 38.2.7. Плоскоклеточный рак.

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

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

**Пациенты с изолированным поражением паховых лимфатических узлов.** В тех ситуациях, когда первичную опухоль не удалось выявить, показана лимфаденэктомия. Целесообразна последующая лучевая терапия, возможно с химиотерапией, включающей препараты платины.

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

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

Таблица 4. Эмпирические схемы химиотерапии при плоскоклеточном раке

Схема	Дозы и режим введения	Цикл
Паклитаксел + карбоплатин	Паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день Карбоплатин АУС 5 в 1-й день	3 недели
Паклитаксел + цисплатин + 5-фторурацил	Паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день (3 часа) Цисплатин 100 мг/м <sup>2</sup> во 2-й день 5-фторурацил 500 мг/м <sup>2</sup> в течение 120 часов	3 недели

### **38.2.8. Нейроэндокринный рак.**

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

Отличительной чертой этой категории рака является весьма высокая чувствительность к цисплатин-содержащей химиотерапии. Схемой выбора при низкодифференцированном нейроэндокринном раке является комбинация цисплатин + этопозид, при более дифференцированных раках, особенно при предполагаемом происхождении из органов ЖКТ, предпочтительными могут быть комбинации капецитабин + темозоломид, FOLFOX или FOLFIRI.

### **38.2.9. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли.**

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

### **38.2.10. Метастазы в головном мозгу.**

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