

616-006

MS9

Ion MEREUȚĂ
Iraida IACOVLEV
Oxana PIHUT

**TUMORILE MALIGNE
SECUNDARE CU FOCARE
PRIMARE NECUNOSCUTE**

(aspecte clinico-diagnostice)

Chișinău – 2012

616.006
2012

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
ISMP INSTITUTUL ONCOLOGIC
USMF "N. TESTEMIȚANU"

Ion MEREUȚĂ
Iraida IACOVLEV
Oxana PIHUT

**TUMORILE MALIGNNE SECUNDARE
CU FOCARE PRIMARE
NECUNOSCUTE**
(aspecte clinico-diagnostice)

710683

Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie
«Nicolae Testemițanu»

Biblioteca Științifică

SL3

Chișinău 2012

CZU: 616-006.04-071

M 59

Autori:

Ion MEREUȚĂ, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Catedra Oncologie și Hematologie, USMF “N. Testemițanu”, Șef Laborator științific Oncologie Generală și ATI, IMSP IOM

Iraida IACOVLEV, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Laboratorul Morfologia Tumorilor, IMSP IOM

Oxana PIHUT, doctor în medicină, secția Oncologie Generală, IMSP IOM

Recenzenți:

Natalia ROTARU, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, USMF “Nicolae Testemițanu”

Nicodim BELEV, doctor habilitat în medicină, conferențiar cercetător, IMSP IOM

Lucrarea realizată în cadrul Laboratorului Oncologie Generală și ATI a IMSP IOM și Catedra Oncologie și Hematologie a USMF “N. Testemițanu” vizează un grup specific de pacienți oncologici cu metastaze fără focar identificat. Acești pacienți ale căror unice semne clinice sunt metastazele, iar tumora primară nu se manifestă într-un mod vădit, necesită o abordare specială.

Cercetarea demonstrează valoarea algoritmului de diagnostic, micșorarea volumului și costului explorării paraclinice, depistarea focarului primar ce permite efectuarea tratamentului adecvat, sporirea nivelului supraviețuirii și îmbunătățirea calității vieții acestor bolnavi. Monografia este destinată oncologilor, medicilor chirurghi, specialiști, medicilor de familie, țelul fiind ridicarea vigilenței oncologice în activitatea medicală.

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Mereuță, Ion

Tumorile maligne secundare cu focare primare necunoscute: (aspecte clinico-diagnostice) / Ion Mereuță, Iraida Iacovlev, Oxana Pihut. Ch.: Print-Caro, 2012. – 112 p.

Bibliogr.: p. 85-105 (299 tit.). – 100 ex.

ISBN 978-9975-56-036-8.

616-006.04-071

CUPRINS

Prefață	4
Capitolul 1.	6
DIAGNOSTICUL PACIENȚILOR CU METASTAZE ALE TUMORILOR MALIGNE CU FOCAR PRIMAR NEIDENTIFICAT	
1.1. Aspecte generale	6
1.2. Metode de diagnostic	8
1.3. Examinarea morfologică	14
1.4. Rolul markerilor tumorali în diagnosticul focarului primar	16
1.5. Răspândirea procesului tumoral	18
1.6. Factorii de pronostic	23
Capitolul 2.	25
METODE DE INVESTIGAȚIE	
2.1. Caracteristica pacienților	25
2.2. Descrierea investigațiilor clinico-instrumentale aplicate	28
2.3. Procesarea statistică a materialului investigativ	34
Capitolul 3.	36
APECTAREA CU METASTAZE A GANGLIONILOR LIMFATICI, ORGANELOR ȘI ȚESUTURILOR CU FOCAR PRIMAR NEIDENTIFICAT	
3.1. Afectarea izolată cu metastaze a ganglionilor limfatici, organelor și țesuturilor cu focar primar neidentificat	36
3.1.1. Ganglionii limfatici axilari	36
3.1.2. Ganglionii limfatici inghinali	39
3.1.3. Oasele scheletului	41
3.1.4. Ficatul	45
3.1.5. Plămânii	45
3.1.6. Metastaze în organele cavității abdominale (cu excepția ficatului)	46
3.1.7. Țesuturile moi	47
3.2. Afectarea sincronă cu metastaze a ganglionilor limfatici, organelor și țesuturilor cu focar primar neidentificat	49
3.2.1. Afectarea sincronă a ganglionilor limfatici	49
3.2.2. Afectarea metastazică sincronă a organelor și grupurilor de ganglioni limfatici cu focar primar neidentificat	52
Capitolul 4.	57
ALGORITMUL CERCETĂRII DIAGNOSTICE CU AFECȚIUNE METASTATICĂ FĂRĂ FOCAR PRIMAR DEPISTAT	
ÎNCHEIERE	72
BIBLIOGRAFIE	85
ANEXE	106

PREFAȚĂ

Printre bolnavii oncologici există un grup de pacienți, a căror soartă este foarte dificil să fie precisă: posibilitățile de a stabili diagnosticul sunt reduse, deși există numeroase proceduri, unele din ele extrem de dureroase. Lipsa unui diagnostic cert micșorează speranța de vindecare încă înaintea începerii tratamentului, ce de multe ori, duce la refuzul terapiei speciale. Adeseori asemenea bolnavi sunt îndreptați în diverse instituții medicale pe parcursul perioadei scurte de viață care le-a mai rămas. Este vorba despre pacienții ale căror unice semne clinice sunt metastazele, în timp ce tumoarea primară nu se manifestă într-un mod vădit.

Conform datelor oferite de American Cancer Society 2007, Pavilidis N. et al., 2003, Комаров И.Г., Комов Д.В., 2002, asemenea persoane constituie 0,5 -15% din cei care au solicitat asistența oncologică pentru prima dată. Imposibilitatea de a depista focarul primar nu permite elaborarea unei tactici optime de tratament în baza deciziilor stereotipe, unde mai întâi de toate se cere localizarea tumorii primare. În același timp, la un șir de persoane complexul de măsuri de tratament aplicat contribuie la o remisie stabilă, astfel viața pacienților este prelungită, fiind păstrată și calitatea ei.

Implementarea ecografiei, tomografiei computerizate (TC) și a imagisticii prin rezonanța magnetică (IMR) în practica clinică, utilizarea largă a imunodiagnozei, precum și succesele endoscopiei au făcut să crească posibilitățile de depistare a tumorii primare, dar problema a fost soluționată doar parțial. De fapt, chiar și în acele clinici, unde există posibilitatea de a utiliza întregul spectru de măsuri diagnostice, căutarea focarului primar de cele mai dese ori se dovedește a fi puțin eficientă. Multe cercetări nejustificate sunt efectuate din cauza lipsei unei concepții științifice și a unui algoritm adecvat. În consecință, la etapa de diagnosticare se consumă

prea mult timp și se măresc în final cheltuielile. Toate cele menționate mai sus ne-au determinat să efectuăm acest studiu.

Rezultatele cercetării au permis perfecționarea diagnosticului tumorii primare atât în clinica Institutului Oncologic, cât și în condițiile policlinicilor specializate și ale cabinetelor oncologice raionale. Datorită utilizării raionale a metodelor diagnostice, s-au redus termenii și s-a micșorat costul examinării bolnavilor, ceea ce a permis economisirea de resurse, fără a supune pacienții la cercetări repetate și inutile. În cazul depistării focarului primar, apare posibilitatea de a efectua o terapie combinată, care mărește considerabil durata vieții și calitatea acesteia.

Consider că monografia prof. Ion Mereuță, prof. Iraida Iacovlev, dr. Oxana Pihut va asigura sporirea gradului de informație a medicilor oncologi și altor specialiști despre evoluția latentă a tumorilor maligne, a proceselor de diagnostic și tratament a metastazelor fără focar primar depistat.

*Doctor habilitat, profesor universitar,
Academician AȘ a Moldovei Gheorghe Țibîrnă,
Vice-director IMSP IOM*

Capitolul 1.

DIAGNOSTICUL PACIENȚILOR CU METASTAZE ALE TUMORILOR MALIGNE CU FOCAR PRIMAR NEIDENTIFICAT

1.1. Aspecte generale

Până în prezent nu a existat o abordare unică pentru identificarea conceptului de metastaze ale tumorilor maligne cu focar primar neidentificat. Astfel, unii autori consideră că acest diagnostic este potrivit în orice situație, când primele manifestări ale bolii sunt simptomele determinate de afectarea metastatică [29, 50, 60, 139, 229, 287]. Alți autori presupun că un asemenea diagnostic poate fi stabilit în urma unor examinări minuțioase repetate, incluzând observarea dinamică îndelungată și rezultatele autopsiei. Majoritatea însă sunt adepții unei abordări mai raționale, considerând că este corect să se vorbească despre focar primar neidentificat după o singură examinare a pacientului, incluzând colectarea minuțioasă a anamnezei, examinarea fizică, radiografia cutiei toracice, analizele de rutină ale sângelui și urinei, examinarea histologică a tumorii metastatice și examinarea organelor unde se presupune că este localizată tumoarea primară în conformitate cu anamneza și acuzele pacientului [28, 50, 138, 143, 167, 234, 253, 255, 258].

Interesul pentru problema dată crește permanent, fiind determinat de apariția noilor posibilități de diagnostic și tratament, care permit sporirea substanțială a eficacității tratamentului și prelungirea vieții pacienților din acest grup. Totodată, cercetările prezintă un caracter general mai profund, bazându-se pe cunoștințele moderne referitoare la proliferarea și

metastazarea tumorilor maligne. Optimizarea măsurilor de diagnostic presupune diminuarea numărului de pacienți din categoria respectivă. De menționat că odată cu trecerea timpului, numărul acestora rămâne stabil [2, 114, 154, 222, 231, 232].

În conformitate cu datele literaturii de specialitate [20, 50, 62, 124, 129, 140, 152, 163], pacienții care prezintă metastaze ale tumorii maligne cu focar primar neidentificat constituie 0,5%-15% din persoanele care au solicitat asistență oncologică. Această diferență a indicilor se explică prin abordarea diferită, aplicată la identificarea formei nozologice date. Majoritatea cercetătorilor susțin că morbiditatea constituie 4% [8, 29, 167, 174, 183, 232, 254]. În același timp, există părerea că această nozologie ocupă al șaptelea loc printre cele mai răspândite tumori: cancerul pulmonar, mamar, al prostatei, al colului uterin, al intestinului gros și stomacal [29, 175, 178, 232, 293].

Frecvența metastazelor cu focar primar neidentificat depășește indicii morbidității cancerului buzei, vezicii urinare, rinichiului, melanomului pielii, tumorilor osoase, ale țesuturilor moi și chiar ale esofagului [170, 174, 234, 295]. Între timp, în rapoartele instituțiilor oncologice asemenea pacienți nu figurează. În publicațiile dedicate morbidității prin formațiunile maligne și mortalității populației afectate sunt enumerate toate tumorile maligne. Excepție constituie pacienții prezentând metastaze cu focar primar nedeterminat. Se creează impresia că acești pacienți există doar într-o realitate virtuală.

Deși metastazele tumorii maligne cu focar primar neidentificat se deosebesc după proveniența din diverse organe, comportamentul lor biologic este de multe ori același. Această unitate nozologică, conform părerii unor autori [20, 167], reflectă tipul cel mai agresiv al tumorii maligne, a cărei metastazare apare la cele mai timpurii etape ale dezvoltării. Progresul rapid al fenotipului tumorii este legat de schimbările citogenetice ale cromozomului 1. Din cauza heterogenității sporite a tumorii, de obicei, este imposibil de identificat din care clonă a celulelor a început metastazarea. Totodată, se pierde numărul de indicii morfologice, care ar permite identificarea celulelor tumorii conform apartenenței organice. Aceasta reprezintă una din cauzele esențiale de eșec în depistarea focarului primar.

De asemenea, s-a constatat că metastazarea tumorilor la această categorie de pacienți are loc într-un mod necorespunzător legității tipice a diseminării tumorilor cu localizare cunoscută. D.A. Casciato [29],

comparând grupul de persoane care prezintă metastaze cu focar primar neidentificat, cărora mai târziu li s-a depistat focarul, și grupul de pacienți cu focar identificat al tumorii primare, a descoperit următoarele particularități: la pacienții cu cancer pulmonar s-au depistat metastaze în oase în 30-50% din cazuri, iar la pacienții care prezintă metastaze cu focar neidentificat, al căror focar mai târziu a fost găsit în plămâni, s-au depistat metastaze în oase numai în 5% din cazuri. În mod similar, s-au identificat metastaze în oase la 5-10% din pacienții cu cancer al pancreasului, iar pacienții care prezintă metastaze cu focar neidentificat, cărora mai târziu li s-a depistat tumoarea primară în pancreas, au constituit 30% din cazuri. Metastaze în ficat sau plămâni se descoperă la 15% din pacienții cu cancer al prostatei, pe când pacienții cu metastaze cu focar neidentificat, depistat mai târziu în prostată, reprezintă 50% din cazurile cu metastaze în ficat sau plămâni. Diseminarea tumorii, care decurge în mod atipic de metastazare, împiedică esențial procesul de identificare a focarului primar, în cele mai multe cazuri complicând pronosticul localizării (după metastazele identificate).

1.2. Metode de diagnostic

Actualmente, nu există o părere unică referitoare la principiile de examinare a pacienților, care prezintă metastaze cu focar neidentificat. Unii autori sunt de părere că este lipsită de sens examinarea clinică profundă în cazul obținerii unui rezultat negativ la etapa incipientă de diagnosticare a tumorii primare [87, 113]. Alți autorii consideră că examinarea pacienților care prezintă metastaze cu focar primar neidentificat trebuie efectuată în așa mod, încât să fie depistate tumorile sensibile la tratament (tumorile testiculară, a glandei mamare, a ovarelor) sau să fie identificați pacienții care necesită terapie paliativă [140, 151, 234].

S-a stabilit că în timpul unei examinări minuțioase, care include toate metodele de diagnostic, se poate identifica focarul primar numai la 7,1% din pacienți [1, 3]. Costul examinării unui asemenea pacient în clinicile din SUA constituie aproximativ 18.000 dolari. Durata medie de viață a acestor pacienți nu depășește 8,1 luni [8]. În legătură cu acest fapt, s-a propus o abordare diferențiată a examenului medical, metodele costisitoare fiind aplicate doar în cazul în care se presupune că tratamentul va fi eficient [143, 152, 167].

Mulți cercetători au încercat să elaboreze scheme de examinare, care ar permite identificarea focarului primar cu probabilitate sporită și în termene

redușe, fără a apela la procedurile complicate de diagnosticare. Majoritatea autorilor [39, 49, 91, 149, 171] consideră că diagnosticul sistematic în cazul metastazelor cu focar neidentificat trebuie să se bazeze pe ordinea logică strictă de utilizare a metodelor de diagnostic, examinarea rapidă și sigură a anumitor organe, în funcție de localizarea metastazelor, luând în considerație căile de metastazare limfogene și hematogene, structura histologică a tumorii metastazice. Algoritmul de diagnostic include colectarea minuțioasă a anamnezei, examinarea succesivă a căilor respiratorii superioare, organelor genitale, în caz de necesitate cercetarea citologică și biopsia lor, cercetarea fundului ocular, palparea intestinului subțire cu ajutorul degetelor, rectoscopia, analize de laborator (hemograma, cercetări biochimice, identificarea proteinei Bence-Jones, mielograma), examinarea radiografică a cutiei toracice și a sinusurilor paranasale, urografia excretorie, irigoscopia, mamografia [192, 194, 236, 241, 242, 259, 282]. Ecografia organelor abdominale, a glandei tiroide și a glandelor mamare, precum și scintigrafia se completează, în caz de necesitate, cu biopsie punțională sau incizională (materialul este cercetat histologic, microscopic, pentru a verifica dacă conține receptori hormonal) [196, 230, 257].

Conform datelor [14, 18, 50, 90, 120, 181], o deosebită importanță au testele marcherilor tumorali, precum tomografia computerizată și diagnosticul radionucleid, cu ajutorul cărora se examinează cu o deosebită atenție pancreasul, ficatul, ovarele, rinichii, plămâni, glandele suprarenale, vezica biliară și stomacul [228, 262, 271, 280, 283, 286]. Tomografia computerizată este considerată o metodă standardizată de cercetare a organelor cavității abdominale, iar radiografia magnetică nucleară și metodele invazive de diagnostic se utilizează numai în cazurile când stabilirea focarului primar al tumorii poate schimba esențial planul de tratare și metodele lui [89, 133, 137, 167, 197, 225, 256, 261].

Unii autori [140, 147, 196] completează algoritmul standard al examinării clinice cu testul hemocult, iar bărbaților li se recomandă analiza de stabilire a antigenului specific prostatic și a fosfatazei acide prostatice, iar în cazul suspiciunii că tumoarea provine din celule herminogene, este necesar să se analizeze serul pentru conținutul de gonadotropină corionică și α -proteină. În cazul metastazelor cu focar primar neidentificat, cercetarea receptorilor estrogenului în unele situații poate fi utilă, pentru a exclude focarul primar în intestinul gros și pancreas, totuși prezența receptorilor în țesutul metastazei nu exclude posibilitatea de localizare a focarului primar în plămân. În urma

examinării clinice complexe, conform datelor diverșilor autori, focarul tumoral primar se identifică în 9,7% - 62% de cazuri, la autopsie – 60 - 80% de cazuri [36, 100, 104, 140, 290].

O metodă clasică de depistare a metastazelor osoase este metoda roentgenologică. Mulți autori o consideră principală și cea mai exactă [212, 221, 263, 266, 287], ocupând locul central în algoritmii diagnostici, în special la cercetarea regiunilor scheletului, unde se localizează sindromul dureros. Totuși, acest sindrom are restricțiile și posibilitățile sale [45, 70, 118, 247, 269, 277].

Problema privind specificitatea înaltă a metodei în cauză constituie obiect de discuție în literatura științifică, astfel încât, conform datelor unor cercetători, specificitatea metodei roentgenologice în cadrul studiilor efectuate de ei a fost egală cu 97%, în același timp alți autori aduc indici mai puțin înalți ai specificității metodei roentgenologice – 73-84% [109, 161, 173, 201, 221]. Nu este destul de înaltă, de asemenea, sensibilitatea acestei metode, ceea ce face ca diagnosticarea precoce a metastazelor osoase să fie mai puțin exactă, erorile diagnostice la prima adresare a pacienților fiind de 60-90%. Printre altele, metoda principală de diagnosticare în depistarea intravitală a metastazelor osoase rămâne a fi metoda roentgenologică, deși utilizarea roentgenografiei tradiționale și importanța ei se reduc în procesul apariției noilor metode de vizualizare (TC, RMN, PET). Dezvoltarea tehnologiilor roentgenologice moderne de diagnosticare permite mărirea exactității examinărilor obișnuite roentgenologice prin suplینirea tomografiei roentgenologice computerizate și tomografiei prin rezonanță magneto-nucleară [48, 193, 195, 214, 235, 240, 264, 284, 292].

Circa 50% din leziunile osoase provocate prin intermediul autopsiei nu au fost vizualizate pe roentgenograme [201, 229]. Autorii argumentează acest număr înalt de metastaze osoase nediate diagnosticate prin lipsa simptomatiei clinice și prin utilizarea metodei în cauză în faza roentgeno-negativă [108, 200, 217, 235].

Făcând bilanțul celor expuse mai sus, mulți autori ajung la concluzia că partea pozitivă a metodei roentgenologice este specificitatea sa înaltă, iar caracteristica negativă este sensibilitatea insuficientă. Importantă prin durabilitate, faza roentgeno-negativă nu permite utilizarea acestei metode în diagnosticarea precoce a leziunii metastatice a osului, în timp ce metodele moderne de vizualizare, cum ar fi TCM (tomografia computerizată

multispiralată) și RMN (rezonanța magnetică nucleară) dețin avantaje evidente față de spondilografia tradițională și scintigrafia radionuclidică în cazul diagnosticării precoce a leziunii metastatice [44, 86, 247, 279].

În cercetările efectuate de Leonard R.J. și colab. [105] au fost evaluate metodele radiografice de diagnosticare. Prin intermediul radiografiei cu substanță de contrast a esofagului, stomacului, intestinului gros și a urografiei intravenoase s-a depistat tumoarea primară în 50% din cazuri. Cercetările radiografice ale organelor cutiei toracice, după părerea autorilor, sunt cele mai puțin sensibile și specifice, deoarece din 27 de pacienți, la care localizarea focarului primar în plămâni a fost confirmată la autopsie, doar 6 pacienți au fost diagnosticați cu cancer pulmonar conform rezultatelor radiografice. La ceilalți pacienți radiologic s-a depistat: pleurită – 8 cazuri, afecțiune metastatică a nodurilor limfatici ai mediastinului – 12 cazuri, infiltrat – la 1 pacient. Pentru a mări eficiența de depistare a focarului primar în plămâni, autorii recomandă bronhoscopia.

Metoda roentgenologică de investigare presupune un șir de restricții: caracterul sumativ de reprezentare, depistarea dificilă a modificărilor patologice, precum și contrastul redus dintre diverse țesuturi.

Părerile diferitor autori privind eficacitatea diverselor metode de diagnosticare pentru depistarea focarului primar nu corespund cerințelor clinicii. Unii cercetători [69, 95] atribuie rolul principal în depistarea tumorii primare în pancreas, plămâni și rinichi tomografiei computerizate, care permite identificarea focarului primar în 50-90%. Leonard R.J. și colab. [105] menționează că o importanță prea mare se atribuie TC și RMN la diagnosticarea focarului primar, totodată, autorul nu reduce importanța lor în evaluarea procesului de răspândire a tumorii și recomandă utilizarea acestor metode costisitoare de cercetare conform indicațiilor, de exemplu, efectuarea tomografiei computerizate a creierului în cazul prezenței simptomelor neurologice.

Astfel, mulți autori relevă că TC și în special TCM are o valoare mult mai mare decât roentgenografia clasică. Sensibilitatea metodei în diagnosticarea metastazelor osoase constituie de la 80 la 98%, specificitatea metodei – de la 75 la 90% în cazul diverselor forme ale procesului patologic, ceea ce constituie un ajutor primordial în estimarea extinderii procesului, realizat prin topometrie înainte de efectuarea terapiei cu razele X, la executarea puncției-biopsiei focarelor distrugerii osoase pentru confirmarea morfologică a diagnozei [99, 201, 235, 263, 292].

Unii autori evaluează pozitiv eficiența mamografică la depistarea focarului primar în glanda mamară, a cărei specificitate constituie 73%, cu toate că sensibilitatea acesteia este de 29% [17, 103, 136]. Alți cercetători [105, 130] enunță date despre concluzii negative eronate ale mamografiei în 50% de cazuri, care au fost confirmate de rezultatele biopsiei și autopsiei. Rezultatele obținute se explică prin subiectivitatea de interpretare a datelor radiografice de către medic și, prin urmare, un specialist mai puțin experimentat va comite mai multe erori.

Luând în considerație caracterul multiplu al leziunii metastatice a oaselor, întâlnit foarte des în cazul metastazării, apare necesitatea examinării întregului schelet, ceea ce practic este imposibil cu ajutorul roentgenografiei, dar care se realizează cu succes prin metoda diagnosticului radionuclidic [6, 13, 31, 198, 215, 229].

În lucrarea sa Theissen P. și coautorii ajung la concluzia că scintigrafia scheletului trebuie să rămână metoda screeningului pentru metastazele osoase [180]. În același timp, RMN este o completare importantă la scintigrafie și roentgenografie, în cazul unor dubii [42, 43, 180].

Mulți autori demonstrează cele mai bune posibilități diagnostice ale scintigrafiei osteo-articulare în comparație cu roentgenografia la depistarea precoce a metastazelor în oase, specificitatea metodei constituind 64-70%, sensibilitatea – 87-93% [51, 55, 82, 198, 224, 296]. La progresarea procesului, datele clinice corespund cu datele roentgenografiei în 72% din cazuri, iar cu cele ale scintigrafiei – în 81% din cazuri [69, 96, 193, 215, 219]. Totodată, Riccio A.I. apreciază în mod critic metoda în cauză, referindu-se la sensibilitatea sa redusă (50%) [146]. Demirkan B. consideră că din cauza specificității reduse, scintigrafia scheletului poate fi utilizată doar la selectarea bolnavilor pentru roentgenografie [37].

Scintigrafia este una din cele mai progresive și sensibile metode de depistare a metastazelor osoase. Principiile fizice, fundamentate pe scintigrafia clasică, sunt asemănătoare din multe puncte de vedere cu tomografia cu emisie de pozitroni (TEP), fondată pe utilizarea pozitronilor emiși de radionuclizi. TEP permite realizarea estimării cantitative a dozei de radionuclizi și face posibilă investigarea proceselor metabolice la diferite faze ale bolii [10, 131, 164]. Actualmente există deja o practică de utilizare a TEP-ului în diagnosticarea metastazelor osoase. În ultima vreme, este foarte larg răspândită utilizarea instrumentelor hibride - ansamblul TEP/TCM (tomograf computerizat multispiralat). Conform datelor obținute de

G. P. Schmidt la investigarea cu ajutorul aparatului TEP/TCM, sensibilitatea TEP/TCM a constituit 79%, specificitatea 80%, exactitatea diagnostică – 78% [156, 158].

Rolul și importanța RMN (rezonanță magnetică nucleară), a diagnosticării noilor formațiuni maligne, inclusiv metastatice ale coloanei vertebrale și măduvei spinării crește cu fiecare an [26, 102, 126, 157]. Aceasta se explică prin faptul că RMN este o metodă foarte importantă în determinarea clinică intravitală a metastazelor spinale. Conform datelor obținute de Schmidt G. P. la bolnavii de cancer mamar cu posibile metastaze osoase, sensibilitatea și specificitatea RMN au constituit 96,5% și 100% [127, 157, 159].

Cercetarea cu ajutorul RMN sistematice, în special la bolnavii ce suferă de cancer mamar și de prostată, cancer pulmonar, cancer renal prezintă un procent mult mai înalt al leziunilor speciale metastatice decât cel cunoscut anatomo-patologilor, care nu au posibilitatea de a tăia toate vertebrele și de a studia în mod detaliat orice segment al măduvei spinării. Depistarea precoce a fazei de implicare în procesul general blastomatos a coloanei vertebrale și a măduvei spinării este necesară pentru precizarea fazei de evoluție a tumorii și elaborarea strategiei și tacticii terapeutice adecvate [115, 199].

O prioritate enormă a RMN față de alte metode de diagnosticare cu ajutorul razelor X este posibilitatea depistării precoce a leziunilor metastatice, atunci când modificările metastatice ale elementelor osoase ale scheletului axial sunt vizualizate în faza eliminării măduvei osoase roșii de către celulele tumorale, atât timp cât proliferarea celulelor atipice nu provoacă modificări morfologice esențiale [101, 204, 235, 268].

Mulți cercetători menționează valoarea de diagnosticare a metodei ultrasonografice la identificarea focarului primar în glanda tiroidă, în ficat, în testicul și prostată [91, 206, 234, 276]. Sensibilitatea metodei, conform literaturii de specialitate, constituie de la 30% până la 75%.

Deseori tumoarea primară poate fi confundată cu metastaza. În 12 cazuri de canceromatoză a cavității abdominale, în timpul autopsiei s-au descoperit tumori ale cavității abdominale și ale spațiului retroperitoneal [232]. Pe de altă parte, din 20 de pacienți operați cu tumoare a glandei salivare (carcinom înalt diferențiat), în 3 cazuri afecțiunea a fost evaluată morfologic ca metastază cu focar primar neidentificat [288].

În urma unei examinări clinice complexe, conform datelor lui Maiche A.G. și colab., focarul tumoral primar a fost depistat în 18% de cazuri, în

pancreas – în 20% de cazuri, în ficat – în 11% cazuri, în intestinul gros – în 10% cazuri, în stomac – în 8% cazuri, în rinichi – în 6% cazuri [113].

Daugaard G. comunică despre rezultatele a 436 de autopsii ale pacienților cu metastaze fără focar primar identificat, la care tumoarea primară a fost identificată în pancreas în 22% de cazuri, în plămâni în 20% de cazuri, în rinichi în 5% cazuri, în prostată în 3% cazuri [36]. Cel mai frecvent, focarul primar a fost depistat în pancreas și în plămâni [100].

În același timp, s-a constatat că cele mai frecvente localizări ale tumorii primare la autopsie au fost ovarele, pancreasul, stomacul și vezica urinară (în mod descrescător). Nu au fost descoperite diferențe în localizarea metastazelor și tipurile de tumori histologice la comparare cu grupul de control. În 190 (11,2%) de cazuri focarul primar a fost depistat la autopsie [114]. Totuși, chiar și după autopsie în 15-25% de cazuri focarul primar nu s-a depistat [36, 130, 167, 234].

1.3. Examinarea morfologică

Majoritatea oncologilor [72, 76, 77, 81, 134, 140, 234] sunt de părerea că mai întâi de toate trebuie să fie efectuată biopsia, iar materialul colectat trebuie să fie studiat histologic, imunohistochimic și la microscopul electronic. La examenul histologic al metastazelor cu focar primar neidentificat în 80-93% de cazuri poate fi apreciat gradul de diferențiere și apartenența histogenetică a celulelor canceroase, iar în 25-78% de cazuri se pot face presupuneri referitoare la localizarea focarului primar [81, 211, 226, 238, 290].

Conform datelor oferite de Bernal M.P. și colab., adenocarcinomul constituie 58% din metastazele tumorii cu focar primar neidentificat, cancerul nediferențiat 22,2%, cancerul celulelor pavimentoase 1,8% [20]. Rezultate similare a demonstrat Krulik M.: adenocarcinomul constituie 60%, cancerul nediferențiat – 30%, cancerul din celule pavimentoase 5-10% [100].

În cercetările efectuate de Frost P. și colab., adenocarcinomul constituie mai mult de 85% din cazuri, sarcomul – mai puțin de 5% cazuri, cancerul celulelor pavimentoase s-a depistat mai frecvent în cazul leziunilor nodulilor limfatici ai gâtului [50]. Gil G.M. și colab. indică de asemenea adenocarcinomul în calitate de tip histologic dominant între metastazele cu focar primar neidentificat, ceea ce, conform datelor obținute, constituie 48%, adică aproape de două ori mai puțin decât la autorii precedenți [57].

La studierea unui număr de 26.050 de cazuri prin verificare histologică a metastazelor cancerului cu focar primar neidentificat s-a stabilit că adenocarcinomul constituia 55%, carcinomul epidermoid și cancerul fără histogeneză identificată – câte 14%. S-a observat o creștere substanțială a cazurilor de metastaze carcinoide provenite din tumori primare neidentificate [124].

Maiche A. prezintă următoarea repartizare a metastazelor tumorilor maligne cu focar primar neidentificat conform structurii histologice: adenocarcinom – 34%, cancer nediferențiat 28%, cancer al celulelor pavimentoase – 31%, melanom – 4% [113].

Metastazele melanomului cu focar primar nedeterminat se întâlnesc în 4% din cazuri [128, 132]. La 65% de pacienți s-au depistat metastaze izolate ale melanomului în nodulii limfatici, la 28% de cazuri – în combinație cu afectarea organelor, la 8% cazuri – în combinație cu metastaze subcutanate [9, 106, 172].

În situațiile când pacientul este în stare prea gravă pentru a i se face biopsia deschisă a tumorii metastatice, precum și la prima etapă a cercetării clinice complete, majoritatea oncologilor recomandă să se facă biopsie punțională urmată de o cercetare citologică, a cărei veridicitate, conform datelor diferitor autori, constituie de la 48 la 90% [125, 167, 205, 243, 251]. Localizarea focarului primar în baza studiului citologic se poate stabili numai în 10-51% cazuri [203, 252, 289].

Conform părerii majorității oncologilor [81, 85, 142, 237, 251, 252], metodele citologice și histologice nu se autoexclud, dar se completează reciproc în cadrul procesului de căutare a focarului primar.

Un rol important în stabilirea histogenezei metastazelor, diferențierea celulelor canceroase și în pronosticul localizării focarului primar îl are studiul efectuat cu ajutorul microscopului electronic, în special, la identificarea semnelor specifice ultrastructurale caracteristice pentru cancerul celulelor pavimentoase, tumorilor de proveniență neuroendocrină, adenocarcinoamelor și melanoamelor fără pigment [58, 64, 67, 75, 110, 122, 142].

În ultimul timp, se aplică tot mai mult metodele histochemice și imunohistochemice de cercetare, care, conform datelor unor autori, pe lângă stabilirea histogenezei, diferențierii și a fenotipului imunitar al celulelor canceroase, permit în unele cazuri identificarea focarului primar [15, 78, 92, 112, 117, 167].

Metoda imunomorfologică se utilizează mai frecvent pentru diagnosticul diferențial al limfomului și al cancerului cu diferențiere scăzută [34, 189, 207]. Gatter K.C. și colab. [54] comunică despre examinarea imunohistochimică a materialului biopsic luat de la 144 de pacienți prezentând metastaze ale tumorilor maligne cu focar primar nedeterminat prin utilizarea diferitor seturi de anticorpi monoclonali pentru identificarea antigenului leucocitar comun, antigenilor epiteliali, antigenului neuroectodermal. În urma studiului s-a stabilit diagnosticul de limfom la 66% de pacienți, cancer cu diferențiere scăzută – la 23% de pacienți, precum și 13 cazuri de tumori de alt tip (4 melanoame, 1 seminom, 1 neuroblastom, 7 tumori maligne cu geneză incertă).

Almedia P.C. și colab. [5] au verificat un set de 9 anticorpi monoclonali și policlonali, pentru a vedea caracterul specific al cancerului glandei mamare. Au fost studiate 100 de probe de tumori metastatice: 50 din focarul glandei mamare, 50 din alte focare. S-au utilizat astfel de anticorpi ca anti-alfa-lactalbumin, anti-lactoferin, anticazein, proteina lichidului fibrozei cistice (GCDFP 15), MC5 și altele. Analizele unui grup întreg au arătat că GCDFP 15 și MC5 au fost cei mai buni marcheri pentru identificarea metastazelor cancerului glandei mamare. Dacă ambele teste ar fi fost pozitive, pronosticul probabilității de afectare a glandei mamare constituia 98%. Autorii consideră că acest grup de anticorpi poate fi utilizat pentru a diferenția cu certitudine cancerul metastazic al glandei mamare de alte tipuri de tumori metastatice.

În ultimul timp au început să apară informații despre cercetările molecular-genetice ale metastazelor tumorilor maligne cu focar primar nedeterminat [80, 112, 122, 137, 167]. Motzer R.J. și colab. [122] au cercetat la nivel molecular-genetic cariotipul celulelor canceroase metastatice cu nivel scăzut de diferențiere la 40 de pacienți, obținând diagnostic morfologic în 42% din cazuri: la 30% tumoare extragonadală germinogenă, la 12% de cazuri s-au stabilit alte cariotipuri tumorale – neuroepiteliom, limfom, cancer cu celule mici, melanom malign, sarcom. Se presupune că diagnosticarea se va perfecționa în viitor datorită studiului caracteristicilor moleculare ale tumorilor [68, 104].

1.4. Rolul markerilor tumorali în diagnosticul focarului primar

Unele celule tumorale cu grad diferit de diferențiere produc substanțe numite marcheri tumorali. Aceștia pot fi proteine, fermenți, antigeni. Depistarea lor în serul sangvin al pacienților, lichidul pleural sau lichidul

ascitic cu o anumită probabilitate indică tipul tumorii și răspândirea ei. Unul din cei mai des utilizați markeri tumorali – fosfataza acidă prostatică – se depistează la 12-30% pacienți cu cancer al prostatei de gradul I și 85-95% pacienți care au metastaze [19, 69]. În afară de aceasta, au început să fie folosite pe larg alfa-fetoproteina (AFP), antigenul carcino-embrional (CEA), coriogonadotropinul (CG), antigenii carbohidrați (CA-19-9, CA 125) [33, 71, 209, 248].

În ultimii ani s-au elaborat noi metode de testare a antigenilor și a unor markeri tumorali specifici. Astfel, în cazul cancerului glandei mamare se utilizează CA-15-3 [14], al cărui nivel în serul sangvin al persoanelor sănătoase este mărit doar în 0,8% din cazurile supravegheate. În lipsa metastazelor la bolnavii de cancer al glandei mamare concentrarea markerului crește până la 27,4% de cazuri, în prezența metastazelor – în 79,1% de cazuri, în timp ce în cazul afecțiunilor benigne ale glandei mamare acest indicator constituie 3,7%. Cercetarea nivelului de tiroglobulină se consideră importantă în cazul localizării focarului primar în glanda tiroidă [168, 184].

De obicei, în clinică se utilizează 2-3 markeri tumorali specifici pentru un anumit tip de tumori. Astfel, dacă se suspectează prezența cancerului stomacal, se stabilește nivelul CA 19-9, CEA, CA 72-4, în caz de suspiciune a tumorii ficatului se stabilește AFP și CEA, a cancerul colorectal – PA și CA 19-9, a tumorii extragonadale germinogene – AFP și CG [273].

De Vit R. și coaut. consideră că la depistarea nivelurilor de MCA și CA 15-3 în serul sangvin al pacientelor pentru stabilirea focarului primar în glanda mamară, specificitatea acestora constituie 85% și respectiv 82% [40].

Shaw P.H. și coaut. susțin că aproximativ la 3% din pacienții care prezintă metastaze ale tumorii maligne cu focar primar neidentificat, pe parcursul vieții se descoperă cancerul prostatei [169]. În legătură cu aceasta, se recomandă ca bărbaților cu afecțiune preponderentă metastatică a oaselor să li se facă studiul pentru antigenul specific prostatic (PSA) [104, 239].

Pentru stabilirea localizării tumorii primare, s-au studiat un șir de markeri la pacienții cu localizare diferită a adenocarcinomului. Cei mai informativi markeri – s-au dovedit a fi CEA, CA 19-9, CA 125 și BCA 225. Panoul cu acești markeri poate să indice corect în cel mai mare procentaj de cazuri (66%) localizarea focarului primar, ceea ce ne permite

să sperăm la o eficiență înaltă a măsurilor de diagnosticare, combinând testele cu examinarea clinico-morfologică [24].

În ultimii ani în literatura de specialitate au apărut multe lucrări cu caracter general, în care este determinat rolul markerilor tumorali în căutarea focarului primar și în evaluarea răspândirii tumorii la bolnavii cu metastaze ale tumorii maligne [21, 53, 83, 105, 150]. În dependență de manifestările clinice ale bolii, localizarea afecțiunii metastatice, rezultatele histologice, cercetările imunomorfologice și la microscopul electronic, pacienții se împart în următoarele grupuri:

1) pacienții cu afectare majoritară a nodulilor limfatici, cu rezultat pozitiv la studiul imunohistochimic pentru identificarea antigenului leucocitar comun, cu care se recomandă să se stabilească nivelul de beta-2-microglobulină în serul sangvin, pentru a exclude sau a confirma diagnosticul de „limfom”;

2) pacienții cu afecțiune metastatică a ganglionilor limfatici axiali, histologic – cu adenocarcinom, cu nivel ridicat al receptorilor de estrogen sau progesteron în țesutul metastazei, care necesită verificarea nivelurilor de MCA și CA 15-3;

3) pacienții de sex masculin cu afectare metastatică majoritară a oaselor, ganglionilor limfatici din zona inghinală și transabdominală, cărora li se recomandă cercetarea pentru ASP și fosfataza acidă prostatică;

4) pacienții cu ascită și formațiuni tumorale ale cavității abdominale și bazinului mic, în special cu adenocarcinom depistat la studiul histologic, care necesită stabilirea nivelului de CA 125 în serul sangvin;

5) pacienți tineri de sex masculin cu afectare majoritară a ganglionilor transabdominali și mediastinali, care, conform rezultatelor diferitor metode morfologice, ar putea avea tumori extragonadale germinogene și cărora li se recomandă cercetări pentru AFP și CG;

6) pacienții care, conform datelor examinării clinice complexe, ar putea avea cancer cu celule mici. Acești pacienți necesită stabilirea nivelului enolazei specifice neuronale, hormonilor adenocorticotropi și antidiuretici în ser.

1.5. Răspândirea procesului tumoral

Cea mai frecventă localizare a afecțiunii metastatice cu focar primar neidentificat o constituie ganglionii limfatici, plămânii și oasele [88, 231]. Afecțiunea majoritară a ganglionilor, organelor și țesuturilor se înregistrează în peste 50% din cazuri [116, 144, 265].

Conform datelor oferite de Bernal M.P. și coaut., afecțiunea metastatică a ganglionilor a fost înregistrată în 36,4% cazuri, a plămânilor – în 20,3% cazuri, a oaselor – în 16,6% cazuri, a ficatului – în 9,2% cazuri, celulelor subcutanate – în 3,7% cazuri, a creierului – în 2,4% cazuri. Formațiuni tumorale ale cavității abdominale și ale bazinului mic au fost identificate în 6,7% cazuri [20].

Afecțiunea metastatică a ganglionilor limfatici, izolată sau în combinație cu afecțiunea altor organe și țesuturi, se întâlnește în cazul tumorii primare neidentificate în 37%-49% de cazuri [32].

Printre toate grupurile de ganglioni limfatici, conform datelor multor autori, cei mai frecvent afectați cu metastaze sunt ganglionii cervicali și supraclaviculari, în timp ce în 40-62% de cazuri focarul primar se află în regiunea capului, gâtului și în plămâni [179, 218, 286, 288]. Ganglionii axiali sunt mai rar afectați izolat [73, 84], încă mai rar sunt afectați ganglionii inghinali [61].

Aproape la 5% din pacienți cu focare tumorale atestate în regiunea capului și gâtului, primul simptom de îmbolnăvire este mărirea ganglionilor cervicali, în plus, în 10% cazuri se atestă afecțiunea bilaterală a ganglionilor [38, 79, 155, 184, 288].

Metastazele în ganglionii limfatici pot apărea atât ortograd, cât și retrograd, iar la blocarea căilor directe prin legături de ocolire și intersectare, de aici rezultă complexitatea și caracterul confuz al raportului anatomo-topografic. Regiunea gâtului constituie un fel de punct de legătură în procesul de metastazare a tumorilor maligne prin căile limfatice. Localizarea tumorii primare la pacienți în timpul vieții se stabilește în 40-62% de cazuri, preponderent în cazul tumorilor capului și ale gâtului [141, 226, 290].

Conform datelor unui șir de autori, la studiul morfologic al metastazelor din ganglionii cervicali, de cele mai dese ori se întâlnește cancerul celulelor pavimentoase 19,6%-50%, adenocarcinomul – 20,6-27,2%, cancerul nediferențiat 23,7-25,8%, melanomul malign 1,1-3,9% [59, 179, 184, 211, 290].

Tumorile germinogene de obicei metastazează în ganglionii limfatici transabdominali, plămâni și ficat. Alte localizări ale metastazelor, mai ales în ganglionii cervicali, se întâlnesc mai rar [22].

În algoritmul diagnostic de căutare a focarului primar la bolnavii cu metastaze în ganglionii limfatici ai gâtului, pe lângă metodele radiologice,

endoscopice și alte metode de rutină, unii autori recomandă să se includă TC și IMR, angiografia și stabilirea titrului anticorpilor Epstein-Barr [40, 47, 177, 179].

Printre pacienții cu afecțiune metastazică a ganglionilor limfatici, pacienții cu metastaze ale ganglionilor axilari, conform datelor diversilor autori, constituie de la 4% până la 26% [17, 29, 106, 226].

Cea mai frecventă sursă a metastazării în ganglionii limfatici axilari o constituie tumorile glandelor mamare, însă și aici se descoperă metastazele cancerului organelor tractului gastro-intestinal, plămânilor, sistemului urinar. Au fost studiate 96 de cazuri ale patologiei ganglionilor limfatici axilari la 94 de pacienți, obținute prin mamografie. Limfadenopatia nespecifică a fost descoperită la 22 (29%) de paciente, metastaze ale cancerului glandei mamare – la 20 (26%) de paciente, limfocitoza cronică la 13 (17%) paciente. Alte patologii (la 21 de pacienți) sunt reprezentate de colagenoze vasculare, limfoame, metastazele cancerului de altă localizare, metastaze cu focar primar neidentificat, sarcoidoză. Au fost obținute rezultate certe ale dependenței mărimii ganglionilor limfatici și procesului malign. Dacă mărimea ganglionilor depășește 33 mm., atunci procesul are caracter malign (specificitatea 97%, sensibilitatea 31%). Totuși, s-a stabilit că numai în baza datelor mamografiei nu este posibil de a identifica cu certitudine procesul malign [190].

Unii autori afirmă [12, 73, 121, 136] că metastazele din ganglionii limfatici axilari întotdeauna trebuie interpretate ca fiind manifestatii ale cancerului glandei mamare, indiferent de ceea ce s-a găsit în urma mastectomiei și să se abandoneze procedurile complicate de diagnosticare pentru a depista focarul primar. Totuși majoritatea oncologilor [41, 188, 218, 272] consideră că este necesar să se facă examinarea clinică complexă cu studiu fizic minuțios, mamografie, ecografie și termografie a glandelor mamare, urmate de rezecția sectorială a glandei mamare și limfadenectomia axilară [275]. Dacă tumoarea din glanda mamară nu poate fi descoperită, trebuie să se continue examinarea pacientului, ținând cont de datele cercetării morfologice și ale microscopiei electronice. În cazul în care focarul primar rămâne necunoscut, iar rezultatele cercetării morfologice a metastazelor și stabilirii nivelului receptorilor hormonal semnalează existența unui cancer ascuns al glandei mamare, se recomandă chimioterapia și radioterapia [107].

S-a constatat că afectarea metastazică a ganglionilor limfatici inghinali cu focar primar nedeterminat în comparație cu alți colectori limfatici

constituie de la 2,7% până la 10,3% [65, 226]. Conform datelor oferite de Guarishi A. și coaut., metastazele de cancer neidentificat se întâlnesc în 42% de cazuri, cancerul pavimentos – în 19,6% cazuri, adenocarcinomul și melanomul malign – câte 16,1% cazuri [61]. De cele mai dese ori sursele metastazelor în ganglionii inghinali erau tumorile organelor urogenitale și ale intestinului subțire, de aceea un rol important în căutarea diagnostică a focarului primar îl are examinarea fizică minuțioasă și metodele endoscopice de cercetare cu biopsia sectoarelor suspecte [56, 175].

Afectarea izolată a ganglionilor limfatici transabdominali se întâlnește destul de rar, constituind de la 1,5% până la 6% din toate grupurile de ganglioni limfatici [64, 77, 123, 245]. În același timp, este necesar să se examineze atent intestinul și organele urogenitale.

În situațiile când afectarea metastatică a ganglionilor limfatici mediastinali la pacienții cu vârsta sub 50 de ani se combină cu metastazele ganglionilor transabdominali sau cu alte grupuri de ganglioni limfatici și la studiul histologic are structura cancerului nediferențiat, mulți autori consideră necesar să fie efectuată cercetarea imunomorfologică și să se stabilească nivelul markerilor tumorali [64, 167]. Dacă nivelul CG și AFP în serul sangvin este ridicat, iar testul imunohistochimic al CG și AFP este pozitiv, se va considera că acești pacienți au tumori extragonadale germinogene.

Sunt descrise 3 cazuri de metastaze ale cancerului cu focar primar neidentificat în ganglionii mediastinali. Histologic, 2 pacienți au cancer slab diferențiat cu celule mari, unul – cancer cu celule mici. Afectarea izolată a ganglionilor limfatici mediastinali cu metastaze se întâlnește rar, pronosticul fiind nefavorabil [97].

Conform datelor oferite de Bernal M.P. și coaut. [20], din toate localizările metastazelor tumorilor maligne cu focar primar neidentificat, plămânii ocupă locul doi – 20,3%. La 6,5% din totalul pacienților cu metastaze în plămâni, focarul primar rămâne nedepistat [4, 7, 119, 210, 244, 258]. De cele mai dese ori în plămâni metastazează tumorile glandei mamare – 15-19%, ale sistemului osos – 12-15%, testiculelor 12-14%, rinichilor – 10-12%, astfel, anume aceste organe trebuie să fie cercetate cu o deosebită atenție [133, 233].

Destul de des, în 10-25% de cazuri, prima manifestare a procesului malign o constituie metastazele în oase, în plus, la 20-30% de pacienți focarul tumoral primar rămâne neidentificat [23, 39, 165, 183, 219, 298, 299]. Feun L. G. și coaut. comunică despre o eficiență înaltă a utilizării

RMN la pacienții cu afectare metastazică a oaselor [48]. În cazul pacienților, la care unicul simptom de îmbolnăvire îl constituia durerea în oase, iar radiografia și scanarea scheletului prezentau rezultate negative, cu ajutorul RMN s-au identificat leziuni în oase [27, 39, 70, 144, 149, 162, 213, 297].

Conform datelor multor autori, cel mai frecvent în oase metastazează cancerul hipernefroid al rinichiului, cancerul glandei mamare, cancerul prostatei, cancerul glandei tiroide și cancerul pulmonar [39, 63, 145, 183, 202, 203, 246, 298]. În cercetările întreprinse de Baron P.L. și coaut. [16], din 29 de pacienți cu afectare metastazică a oaselor, tumoarea primară a fost depistată la 4 pacienți: cancer pulmonar, al glandei mamare, uterului și prostatei. În baza acestor rezultate autorul concluzionează că pacienții respectivi trebuie supuși examenului radiografic al plămânilor, femeile urmează să facă mamografia, iar bărbații – analiza pentru PSA, TC a organelor cavității abdominale și a bazinului mic și bronhoscopia, conform indicațiilor.

Frecvența afectării metastazice a creierului cu focar primar neidentificat constituie 2,4-9,1% [20, 30, 52, 93, 203]. De cele mai dese ori metastazele în creier apar în cazul cancerului pulmonar, cancerului mamar, melanomului malign [66, 220]. S-a stabilit că 20% din metastaze în spațiul epidural sunt primele și unicele manifestări ale bolii. În majoritatea cazurilor acestea reprezintă metastazele cancerului cu focar primar neidentificat, ale cancerului pulmonar sau bolii limfoproliferative [86, 250]. Puncția asistată de tomografia computerizată este foarte eficientă și permite evitarea operației de diagnosticare [153, 281, 285].

Datele statistice privind frecvența metastazării în coloana vertebrală și măduva spinării sunt foarte contradictorii și variază de la 5% la 36%, totuși, ele indică sporirea continuă a leziunilor spinale tumorale repetate, ceea ce este legat, pe de o parte, de succesele evidente în evoluția vizualizării diagnostice, iar pe de altă parte, de creșterea obiectivă a numărului de afecțiuni oncologice în raport cu numărul general al altor nozologii [74, 94, 295].

Informațiile din literatura de specialitate privind noile formațiuni, care constituie sursa leziunilor metastazice intramedulare, sunt foarte contradictorii [25, 249, 270, 272]. Astfel, D.J. Seddon, în baza cercetărilor efectuate în perioada 1990-1995 și bazându-se pe datele autopsiei, confirmă că coeficientul mediu ce indică frecvența depistării metastazelor spinale constituie 18,9% [163]. După părerea unor autori, patologia în cauză, după

leziunile degenerativ-distrofice și traumatice, este una din cele mai frecvent întâlnite pentru coloana vertebrală și măduva spinării [111, 153, 201, 235]. Conform datelor obținute de Eîiãdîã È.Ă. și Èîiã È.Ă., tumorile SNC au constituit cauza evoluției metastazelor în măduva spinării în 37,5% din cercetări, iar în 63,5% din cercetări acestea au constituit cauza noilor formațiuni ale altor localizări [232, 234]. Chee C.P. consideră drept cauze principale ale metastazelor intramedulare cancerul pulmonar (80%), mamar și al intestinului gros (colo-rectal) [30]. Alți autori constată faptul că metastazele intramedulare pot provoca atât tumori ale SNC, cât și noi formațiuni ale altor localizări [166, 182, 185, 191, 209].

Afectarea izolată metastazică a ficatului se întâlnește la 3%-19% din alte localizări ale metastazelor cu focar primar neidentificat [35, 113, 140]. De cele mai dese ori în ficat metastazează tumorile pancreasului, vezicii urinare, stomacului, esofagului și ale plămânului [35, 140, 233].

Pacienții cu ascită malignă și formațiuni tumorale ale cavității abdominale și ale bazinului mic constituie 6,7-9% [98, 123, 140, 148, 160, 178, 216] din numărul bolnavilor care prezintă metastaze ale cancerului cu focar primar neidentificat. În complexul examinării clinice se includ tomografia computerizată, ecografia organelor cavității abdominale și ale bazinului mic, cercetarea morfologică a materialului biopsic după laparoscopie sau laparotomie, identificarea markerilor tumorali [11, 18, 46, 144, 175, 216].

1.6. Factorii de pronostic

În ultimul timp, în literatura de specialitate au apărut lucrări care vizează stabilirea factorilor pronosticului la pacienții cu metastaze ale tumorilor maligne cu focar primar neidentificat [3, 62, 65, 185, 223, 227].

Guthrie T.H. și coaut. [62] evidențiază 2 subgrupe de pacienți cu pronostic favorabil al îmbolnăvirii: cu metastaze ale cancerului celulelor plate în ganglionii limfatici în gât, axilari și inghinali și cu metastaze singulare ale cancerului cu structură histologică diferită în organele interne în condițiile unei stări generale satisfăcătoare a pacienților.

Abbruzzese J.I. și coaut. [1, 3] consideră afectarea metastazică a ganglionilor limfatici și tumorile de proveniență neuro-endocrină ca fiind factori favorabili de pronosticare, iar factori nefavorabili de pronosticare consideră sexul masculin, numărul mare de organe afectate, tipul histologic adenocarcinomul și afectarea metastatică a ficatului.

Van der Gaast A. și coaut. [186], în urma cercetărilor întreprinse, au stabilit că un rol important în prognozarea cursului îmbolnăvirii îl au starea generală a pacientului, tipul histologic al tumorii, prezența metastazelor în oase și ficat, nivelurile de fosfatază alcalină și de AST. La analiza multifactorială s-a stabilit că cea mai mare importanță o au starea generală a pacientului și nivelul de AST [187].

Pasterz R. și coaut. [135] evidențiază în calitate de factori benefici de prognozare starea satisfăcătoare a pacientului, afectarea izolată a țesutului celular subcutanat și subadipos și a ganglionilor limfatici periferici.

În concluzie putem constata, că până în prezent nu s-a elaborat un algoritm optimal de căutare diagnostică a tumorii primare la pacienții care prezintă metastaze ale cancerului cu focar primar neidentificat, nu există o determinare adecvată a diferitor metode de diagnosticare în cadrul procesului de stabilire a focarului primar și în evaluarea răspândirii afectării cu metastaze. Nu există o părere unică referitoare la stabilirea celor mai favorabili factori de prognozare a cursului bolii la această categorie de pacienți gravi.

Cele relatate mai sus au determinat desfășurarea unei cercetări complexe în acest domeniu în Clinica Oncologie Generală a IMSP IOM și la Catedra Oncologie și Hematologie a USMF "N. Testemițanu".

Capitolul 2.

METODE DE INVESTIGAȚIE

2.1. Caracteristica pacienților

Studiul a inclus 238 de pacienți cu metastaze ale tumorii maligne cu focar primar neidentificat care s-au aflat în secția Oncologie Generală din cadrul Institutului Oncologic al Republicii Moldova în perioada 2001-2006: 123 (51,7%) de bărbați și 115 (48,3%) femei. Acestor pacienți li s-a stabilit diagnosticul de metastaze ale tumorii maligne cu focar primar neidentificat după ce au fost examinați în policlinica IOM. Majoritatea pacienților au fost cuprinși în categoria de vârstă de la 50 la 69 de ani. Repartizarea conform vârstei și sexului este prezentată în tab. 1.

Pentru înlesnirea înregistrării și prelucrării informației referitoare la fiecare pacient inclus în studiu s-a perfectat un formular electronic, care conține informația socio-statutară despre bolnav (numele, prenumele, patronimicul, anul nașterii, domiciliul); data și anul internării primare; diagnosticul clinic de bază; acuzele prezentate la internare (fiind sistematizate, pentru a ușura codificarea și prelucrarea lor); informația din anamnezicul maladiei; expunerea detaliată a examenului clinic (cu indicarea gradului de extindere a procesului); rezultatele investigațiilor instrumentale și de laborator; protocolul descrierii morfopatologice a piesei postoperatorii cu rezultat morfologic. În formular este indicată, de asemenea, durata spitalizării cu obiectivizarea stării la externare, tratamentul administrat în urma investigării.

În funcție de răspândirea afecțiunii tumorale, pacienții au fost împărțiți în două grupuri: 91 (38,2±5,1%, p<0,001) de pacienți cu afectare izolată a organelor sau ganglionilor limfatici dintr-o singură zonă și 147 (61,8±4,0%,

Tabelul 1. Repartiția bolnavilor după vârsta și sex

Vârsta	Bărbați n=123		Femei n=115		t	P
	Abs.	P±ES ₁ %	Abs.	P±ES ₁ %		
Până la 19 ani	1	0,82±0,81	-	-	1,0	p > 0,05
20-29 de ani	3	2,45±1,4	3	2,6±1,5	0,1	p > 0,05
30-39 de ani	6	4,88±1,9	5	4,35±1,9	0,2	p > 0,05
40-49 de ani	21	17,15±3,4	16	13,93±3,2	0,7	p > 0,05
50-59 de ani	39	31,7±4,2	40	34,78±4,4	0,5	p > 0,05
60-69 de ani	34	27,6±4,0	29	25,2±4,0	0,5	p > 0,05
70 ani și mai mult	19	15,4±3,3	22	19,14±3,7	0,8	p > 0,05

p<0,001) de pacienți cu afectarea sincronă a mai multor organe sau a organului și a ganglionilor, sau a ganglionilor din câteva zone. Cel mai frecvent s-a remarcat afectarea sincronă a organelor, țesuturilor și ganglionilor limfatici – 93,2 ± 2,1% (p<0,001). Frecvența afectării diferitor organe, țesuturi și grupuri de ganglioni este prezentată în tab. 2.

Tabelul 2. Localizarea focarului metastatic

Localizarea afecțiunii		Frecvența afecțiunii		t	P
		Abs.	P±ES%		
Izolată n=91	Ganglioni limfatici	30	32,9 ± 8,6	3,8	2
	Oase	40	43,9 ± 7,8	5,6	2
	Plămâni	2	2,2 ± 10,4	0,2	1
	Ficat	2	2,2 ± 10,4	0,2	1
	Organele și țesuturile cavității abdominale (cu excepția ficat)	5	5,5 ± 10,2	0,5	1
	Țesuturi moi	12	13,2 ± 9,8	1,3	1
Sincronă n=147	Ganglioni limfatici	10	6,8 ± 7,9	0,9	1
	Organe, țesuturi, ganglioni limfatici	137	93,2 ± 2,1	44,4	2

1 - p > 0,05 2 - p < 0,001

Timpul de apariție a primelor semne de îmbolnăvire până la diagnosticarea tumorilor metastazice a fost de la 10 zile până la 5 ani. În medie, durata anamnezei a constituit 6,8 ± 0,2 luni (Fig. 1).

La 98 (41,18 ± 4,6%, p < 0,001) de pacienți procesul malign s-a depistat în primele 3 luni. La 63 (26,5 ± 4,1%, p < 0,001) de bolnavi tumoarea malignă s-a depistat în perioada de până la 6 luni, la 27 (11,34 ± 3,3%,

$p < 0,001$) de bolnavi – până la 12 luni, la 27 ($11,34 \pm 3,3\%$, $p < 0,05$) bolnavi – de la 12 la 18 luni, la 12 ($5,04 \pm 1,9\%$, $p < 0,05$) bolnavi – de la 18 la 24 de luni, la 7 ($2,9 \pm 1,6\%$, $p < 0,05$) bolnavi – de la 24 la 36 de luni, la 4 ($1,7 \pm 1,1\%$, $p > 0,05$) bolnavi – până la 36 de luni.

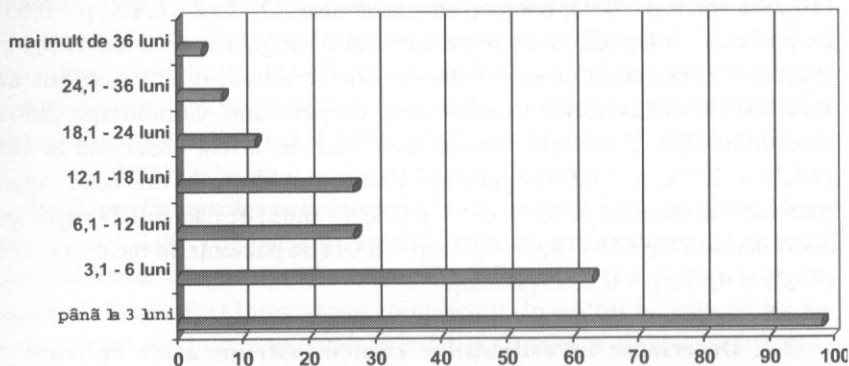


Figura. 1. Termenul de la debutul bolii până la stabilirea diagnosticului (luni)

Acuzele au fost sistematizate după sindromul cel mai pronunțat și sunt prezentate în tab. 3.

Tabelul 3. Manifestările clinice ale maladiei

Acuze	Abs.	P±ES%	t	P
Tumoarea palpabilă	97	$40,8 \pm 4,9$	8,3	$p < 0,001$
Slăbirea generală	133	$55,88 \pm 4,3$	12,9	$p < 0,001$
Scăderea ponderală	107	$44,95 \pm 4,8$	9,4	$p < 0,001$
Febră	14	$5,88 \pm 6,3$	0,9	$p > 0,05$
Slăbirea generală Scăderea ponderală Tumoarea palpabilă	83	$34,87 \pm 5,2$	6,7	$p < 0,001$
Dispnee	17	$7,14 \pm 6,4$	1,2	$p > 0,05$
Tuse	26	$10,29 \pm 5,9$	1,7	$p > 0,05$
Răgușeală	2	$0,84 \pm 6,5$	0,1	$p > 0,05$
Grețuri	9	$3,78 \pm 6,4$	0,6	$p > 0,05$
Vomă	1	$0,42 \pm 6,5$	0,1	$p > 0,05$
Constipație	17	$7,14 \pm 6,4$	1,2	$p > 0,05$
Icter	3	$1,26 \pm 6,4$	0,2	$p > 0,05$

97 ($40,8 \pm 8,3\%$, $p < 0,001$) de bolnavi s-au plâns de existența tumorii palpabile, 133 ($55,88 \pm 4,3\%$, $p < 0,001$) de pacienți de slăbirea generală a organismului, 107 ($44,95 \pm 4,8\%$, $p < 0,001$) de scăderea ponderală, 14 ($5,88 \pm 6,3\%$, $p > 0,05$) pacienți de febră. Din totalul de pacienți, 26 ($10,29 \pm 5,9\%$, $p > 0,05$) pacienți au acuzat tuse, 17 ($7,14 \pm 6,4\%$, $p > 0,05$) de pacienți – dispnee. S-au remarcat cazuri singulare de icter, vomă și grețuri. Diversitatea acuzelor bolnavilor se datorează diversității de localizare a metastazelor la acest grup de persoane. Combinația dintre sindromul algic și acuzele nominalizate mai sus a fost observată la 203 ($85,29 \pm 2,5\%$, $p < 0,001$) pacienți, dintre care durerile din zona cutiei toracice i-au deranjat pe 33 ($13,86 \pm 6,0\%$, $p < 0,05$) de pacienți, în regiunea abdomenului – pe 45 ($18,9 \pm 5,8\%$, $p < 0,01$) de pacienți, în oase – pe 114 ($47,89 \pm 4,7\%$, $p < 0,001$) pacienți.

2.2. Descrierea investigațiilor clinico-instrumentale aplicate

Procedeele de evaluare a diagnosticului maladiei a urmat respectarea consecutivității analizei informației și datelor obținute din:

Acuzele la adresarea primară (prezența unei sau mai multor formațiuni; prezența formațiunii la USG; prezența durerii; slăbirea generală a organismului; pierderea din masa corporală; ridicarea temperaturii; dispnee, tuse, răgușcală, grețuri, vomă, constipație, icter).

1. Anamnesticul maladiei (durata, evoluția simptomelor, adresările anterioare la medic, tratamentul suportat, rezultatele investigațiilor citologice și morfologice anterioare etc.).

2. Examenul clinic (inspecția și palparea: pielii corpului, glandei tiroide, glandelor mamare, abdomenului, tuturor ganglionilor limfatici din regiunea cervicală, supraclaviculară, axilară, ilio-inghinală etc.).

3. Investigațiile radiografice (radiografia pulmonară, tomografia mediastinului, radiografia oaselor scheletului, tomografia computerizată, mamografia, urografia i/v, irigoscopia, angiografia).

4. Investigațiile endoscopice (laringoscopia, fibrobronhoscopia, fibroesofago-gastroduodenoscopia, colonoscopia, laparoscopia).

5. Investigațiile diagnostice specifice (USG glandei tiroide, glandelor mamare, organelor interne și bazinului mic, scintigrafia oaselor scheletului, puncția-biopsie cu ac subțire și examen citologic, nivelul markerilor tumorali).

6. Examenul morfologic al piesei operate.

Mai detaliat sunt descrise doar investigațiile diagnostice specifice utilizate în lucrare:

Radiografia organelor cutiei toracice a fost efectuată unui număr de 238 (100%) de pacienți și a fost completată cu tomografia lineară la indicație. Investigațiile au fost realizate cu ajutorul aparatului radiodiagnostic "Sireoscop CX" (Siemens, Germania), în regim standard. Nu au fost înregistrate complicații. În cadrul investigațiilor au fost evaluate afecțiunile tumorale primară și secundară ale sistemului respirator. Tumora primară a fost confirmată la 40 ($16,8 \pm 5,9\%$, $p < 0,01$) de bolnavi, iar la 20 ($8,4 \pm 6,2\%$, $p > 0,05$) de bolnavi – afectarea metastazică.

Radiografia oaselor scheletului a fost efectuată în cazul a 165 ($69,3 \pm 2,1\%$, $p < 0,001$) de pacienți. Investigațiile au fost realizate cu ajutorul aparatului radiodiagnostic "Sireoscop CX" (Siemens, Germania), în regim standard. Nu au fost înregistrate complicații. În cadrul investigațiilor au fost evaluate afecțiunile tumorale primară și secundară ale sistemului osos. Tumora primară a fost confirmată la un ($0,42 \pm 6,5\%$, $p > 0,05$) bolnav, iar la 104 ($43,7 \pm 4,9\%$, $p < 0,001$) bolnavi – afectarea metastazică.

Irigoscopia a fost efectuată unui număr de 15 ($6,3 \pm 6,3\%$, $p > 0,05$) pacienți. Investigațiile au fost realizate cu ajutorul aparatului radiodiagnostic "Sireoscop CX" (Siemens, Germania), în regim standard. Nu au fost înregistrate complicații. În cadrul investigațiilor au fost evaluate afecțiunile tumorale primară și secundară ale tractului digestiv. Tumora primară a fost confirmată la 2 ($0,8 \pm 6,5\%$, $p > 0,05$) bolnavi.

Tomografia computerizată a fost efectuată unui număr de 35 ($14,7 \pm 5,9\%$, $p < 0,05$) de pacienți. Investigațiile au fost realizate la tomograf (Centrul Republican de Diagnostic Medical), în regim standard. Nu au fost înregistrate complicații. În cadrul investigațiilor au fost evaluate afecțiunile tumorale primară și secundară ale creierului și bazinului mic. Afectarea metastazică a fost confirmată în creier la 2 ($0,84 \pm 6,5\%$, $p > 0,05$) bolnavi.

Fibrobronhoscopia a fost efectuată unui număr de 57 ($23,9 \pm 5,6\%$, $p < 0,001$) de pacienți. Investigațiile au fost efectuate cu ajutorul fibrobronhoscopului "Olympus T-10", în regim standard. Nu au fost înregistrate complicații. În cadrul investigațiilor a fost evaluată afecțiunea tumorale a sistemului respirator. Tumora primară a fost confirmată la 27 ($47,4 \pm 9,6\%$, $p < 0,001$) de bolnavi.

Fibroesofagogastroduodenoscopia a fost efectuată unui număr de 27 ($11,3 \pm 6,1\%$, $p > 0,05$) de pacienți. Investigațiile au fost efectuate cu

ajutorul fibroesofagogastroduodenoscopului "Olympus GIF-E", în regim standard. Nu au fost înregistrate complicații. În cadrul investigațiilor a fost examinată afecțiunea tumorală a tractului digestiv. Tumora primară a fost confirmată la 2 ($0,84 \pm 6,5\%$, $p > 0,05$) bolnavi.

Fibrocolonoscopia a fost efectuată unui număr de 5 ($2,1 \pm 6,4\%$, $p > 0,05$) pacienți. Investigațiile au fost realizate cu ajutorul fibrocolonoscopului "Olympus CF-40L", în regim standard. Nu au fost înregistrate complicații. În cadrul investigațiilor a fost evaluată afecțiunea tumorală a tractului digestiv.

Ultrasonografia a fost efectuată în cazul a 238 (100%) de bolnavi incluși în studiu. Investigațiile au fost realizate în regim de timp real la ecograful staționar „Siemens SONOLINE Versa Plus” prin utilizarea sondelor liniare cu frecvența de 7,0 și 7,5 MHz, adâncimea de penetrare – 5-7 cm. Nu au fost înregistrate complicații. În cadrul investigațiilor au fost analizați parametrii liniari ai organelor, ecogenitatea, conturul, prezența zonelor sau formațiunilor cu ecogenitate diferită, consistența lor în comparație cu țesutul adiacent, calcificările etc.

Scintigrafia oaselor scheletului a fost efectuată cu ajutorul gamacamerei „Apex SP-6” (laboratorul radioizotopic al Centrului Republican de Diagnostic Medical). Pacienților li se administra intravenos preparatul radiofarmaceutic Tc-99m în doză de 60 MBq, înregistrarea la gamacameră efectuându-se peste 20 min. Din totalul pacienților incluși în lotul de studiu, 17 ($7,1 \pm 6,2\%$, $p > 0,05$) au fost supuși scintigrafiei oaselor scheletului. În cadrul investigației au fost evaluate nivelul de acumulare a preparatului radiofarmaceutic, uniformitatea distribuirii, topografia.

Determinarea reacției imunoenzimatice a fost efectuată prin metoda ELISA (UBI, USA). În cazul a 32 ($13,4 \pm 6,0\%$, $p < 0,05$) de pacienți s-a stabilit nivelul markerilor tumorali în serul sangvin: alfa-fetoproteină (AFP), antigen specific prostatic (PSA), CA-125, CEA, HGT. Creșterea nivelului markerilor tumorali în serul sangvin s-a înregistrat în 10 (31,3%) cazuri pentru PSA, în 4 (12,5%) cazuri AFP, în 2 (6,3%) cazuri CA-125, un caz (3,1%) HGT, un caz (3,1%) - CEA.

Puncția-biopsie prin aspirație a tumorii cu examen citologic a fost efectuată în cazul a 129 din bolnavii incluși în studiu ($54,2 \pm 4,4\%$, $p < 0,001$). De menționat că puncția-biopsie a nodulilor limfatici metastatici a fost efectuată unui lot de 38 ($14,3 \pm 5,7\%$, $p < 0,05$) de pacienți cu

adenopatie regională prezentă la internare. Pentru puncție au fost utilizate seringi tip „Luer” de 5-20 ml cuplate cu ac subțire de 21-22 gauze.

Tehnica executării. Pacientul se află în decubit orizontal sau așezat în fotoliu, capul flexat pe spate. După prelucrarea pielii în proiecția tumorii sau g/l cu antiseptic, prin palpate se apreciază poziția formațiunii patologice. Cu o mișcare unimomentană și sigură se efectuează puncția pielii și țesuturilor până la formațiunea nodulară (pacientul este informat să nu se miște). Prin deplasarea pistonului se execută câteva mișcări de aspirație, evitându-se deplasarea acului, pentru a nu aspira sânge. Ulterior, siringa se decuplează și acul este extras separat din formațiune. Cuplând din nou siringa la ac, cu jetul de aer se plasează materialul citologic din lumenul acului pe 1-2 frotiuri de sticlă. Frotiurile sunt fixate cu fixator standard May Grünwald, ulterior fiind colorate cu azureozină după Romanovsky-Giemsa.

Examenului histopatologic au fost supuse piesele postoperatorii a 131 (55,04 ± 4,3%, $p < 0,001$) de pacienți incluși în studiu. După descrierea macroscopică, piesele operatorii erau fixate în soluție de formalină 10%, deshidratate în soluție de alcool cu concentrație crescândă și incluse ulterior în parafină. Secțiunile tisulare erau colorate cu hematoxină și eozină.

O însemnătate deosebită în cadrul măsurilor diagnostice a fost atribuită metodelor morfologice. La 163 (68,5 ± 3,6%, $p < 0,001$) de pacienți s-a efectuat cercetarea citologică a tumorii metastatice. În timpul intervenției chirurgicale (biopsie deschisă a tumorii, înlăturarea tumorii) a fost obținut material de la 47 (28,8%) de pacienți, puncția a fost realizată în 71 (43,6%) de cazuri, trepanobiopsia tumorii a fost executată în cazul a 45 (27,6%) de pacienți. Repartizarea diagnozelor citologice este reprezentată în tab. 4.

Tabelul 4. Rezultatele examenului citologic (n=163)

Concluzia citologică	Abs.	P ± ES	t	P
Formațiune malignă	27	16,6 ± 7,1	2,3	$p < 0,05$
Cancer	45	27,61 ± 6,7	4,1	$p < 0,001$
Cancer glandular	26	15,95 ± 7,2	2,2	$p < 0,05$
Carcinom pavimentos	9	5,52 ± 7,5	0,7	$p > 0,05$
Cancer nediferențiat	2	1,2 ± 7,4	0,1	$p > 0,05$
Carcinom cu celule renale clare	1	0,61 ± 7,7	0,1	$p > 0,05$
Melanom malign	12	7,41 ± 7,5	0,9	$p > 0,05$
Sarcom	2	1,2 ± 7,4	0,1	$p > 0,05$
Altele	39	23,9 ± 6,8	3,6	$p < 0,001$

În rubrica „alte” sunt incluse limfomul malign, mielomul multiplu, precum și cazurile când materialul pentru cercetare a fost neinformativ.

Studiul histologic s-a efectuat în 131 ($55,04 \pm 4,4\%$, $p < 0,001$) de cazuri. Rezultatele obținute sunt prezentate în tab. 5.

Tabelul 5. *Rezultatele examenului histologic (n=131)*

Concluzia histologică	Abs.	P \pm ES	t	P
Tumoare malignă	4	$3,05 \pm 8,6$	0,4	$p > 0,05$
Adenocarcinom	46	$35,1 \pm 7,0$	5,0	$p < 0,001$
Cancer nediferențiat	7	$5,3 \pm 8,5$	0,6	$p > 0,05$
Carcinom pavimentos	15	$11,45 \pm 8,2$	1,4	$p > 0,05$
Carcinom cu celule renale clare	4	$3,05 \pm 8,6$	0,4	$p > 0,05$
Metastaze canceroase	10	$7,6 \pm 8,4$	0,9	$p > 0,05$
Melanom malign	15	$11,45 \pm 8,2$	1,4	$p > 0,05$
Altele	30	$22,9 \pm 7,7$	2,9	$p < 0,01$

În rubrica „alte” au fost incluse concluziile cu caracter difuz, precum și cazurile de sarcom, mielom multiplu și limfom malign.

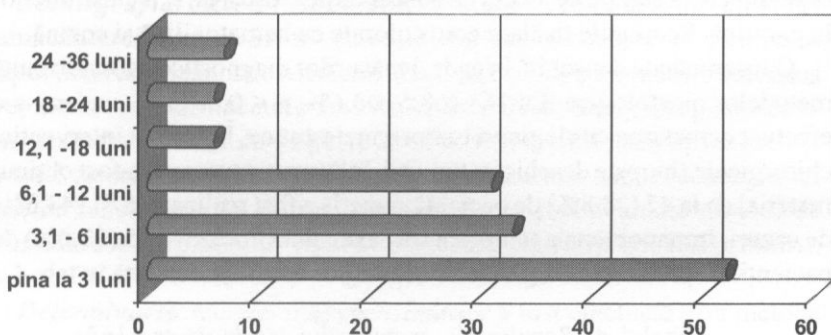


Figura 2. *Termenul de la debutul bolii până la depistarea focarului primar (luni)*

În primele trei luni de la debutul bolii s-a depistat focarul primar la 52 ($38,5 \pm 6,1\%$, $p < 0,001$) de pacienți, de la 3 la 6 luni – la 33 ($24,5 \pm 7,5\%$, $p < 0,01$) de pacienți, de la 6 la 12 luni – la 31 ($22,9 \pm 7,5\%$, $p < 0,01$) de pacienți, de la 12 până la 18 luni – la 6 ($4,4 \pm 8,4\%$, $p > 0,05$) pacienți, de la 18 până la 24 de luni – la 6 ($4,4 \pm 8, \%$, $p > 0,05$), de la 24 la 36 – la 7 ($5,3 \pm 8,5\%$, $p > 0,05$) pacienți (fig. 2).

Din 238 de pacienți, tumora primară a fost stabilită numai la 135 (56,7 ± 4,3%, $p < 0,001$) de pacienți. De notat că într-unul din cazuri (0,7%) focarul s-a stabilit la autopsie, iar la 134 (99,3%) de persoane – în timpul vieții. Doi (1,5%) pacienți au fost identificați cu cancer primar multiplu (tab. 6).

Focarul primar s-a depistat în plămâni la 40 (29,7 ± 7,2%, $p < 0,001$) de pacienți. Cancerul prostatei a fost confirmat în 10 (7,42 ± 8,3%, $p > 0,05$) cazuri. Limfom malign și mielom multiplu s-a depistat la 14 (10,37 ± 8,1%, $p > 0,05$) și respectiv 18 (13,5 ± 8,1%, $p > 0,05$) pacienți. Destul de frecvent, dezvoltarea ascunsă a tumorii primare s-a observat în rinichi, glanda mamară și ficat (tab. 6).

Tabelul 6. Identificarea focarului primar ($n=135$)

Localizarea tumorii primare	Abs.	P ± ES%	t	P
Ovar	2	1,48 ± 8,5	0,2	$p > 0,05$
Corpul uterului	3	2,23 ± 8,5	0,3	$p > 0,05$
Colul uterului	4	2,96 ± 8,5	0,3	$p > 0,05$
Glanda mamară	8	5,94 ± 8,4	0,7	$p > 0,05$
Rinichi	11	8,16 ± 8,3	0,9	$p > 0,05$
Prostată	10	7,42 ± 8,3	0,9	$p > 0,05$
Vezi că urinară	1	0,74 ± 8,4	0,1	$p > 0,05$
Uretră	1	0,74 ± 8,4	0,1	$p > 0,05$
Testicul	1	0,74 ± 8,4	0,1	$p > 0,05$
Laringe	1	0,74 ± 8,4	0,1	$p > 0,05$
Plămân	40	29,7 ± 7,2	4,1	$p < 0,001$
Stomac	2	1,48 ± 8,5	0,2	$p > 0,05$
Ficat	4	2,96 ± 8,5	0,3	$p > 0,05$
Colon	4	2,96 ± 8,5	0,3	$p > 0,05$
Glanda pectorală	1	0,74 ± 8,4	0,1	$p > 0,05$
Limfom malign*	14	10,37 ± 8,1	1,3	$p > 0,05$
Mielom multiplu	18	13,5 ± 8,1	1,7	$p > 0,05$
Piele	2	1,48 ± 8,5	0,2	$p > 0,05$
Oase	1	0,74 ± 8,4	0,1	$p > 0,05$
Țesuturi moi	6	4,45 ± 8,4	0,5	$p > 0,05$
Pleură	1	0,74 ± 8,4	0,1	$p > 0,05$

*Limfomul malign nu presupune existența unei tumori primare, dar până la stabilirea diagnosticului respectiv, afecțiunea ganglionilor limfatici era interpretată drept afecțiune metastazică din focar primar nedeterminat.

În 132 de cazuri (97,8 ± 1,3%, $p < 0,001$) tumoarea primară s-a confirmat în cursul studiului morfologic la pacienții în viață. La ceilalți pacienți tumoarea

s-a confirmat din datele cercetărilor radiologice, endoscopice, ecografice și ale examinării clinice (tab. 7).

La toți pacienții metastazarea a decurs variat, ceea ce nu permite stabilirea unei legități esențiale pentru diagnosticarea focarului primar.

Tabelul 7. Metodele de explorări paraclinice la identificarea focarului primar al tumorii metastatice

Metodele de cercetare	Abs.	P + F %	t	P
Histologică	69	51,1 + 6,0	8,5	p < 0,001
Citologică	63	46,7 + 6,3	7,4	p < 0,001
Radiologică	43	31,9 + 7,1	4,5	p < 0,001
Ecografie	29	21,5 + 7,6	2,8	p < 0,01
Marcheri tumorali	12	8,9 + 8,2	1,1	p > 0,05
Tomografie computerizată	9	6,7 + 8,3	0,8	p > 0,05
Examinare clinică	27	20 + 7,7	2,6	p < 0,01
Endoscopie	26	19,3 + 7,7	2,5	p < 0,05

Pacienții prezentați în cadrul cercetării de față sunt repartizați în grupuri conform răspândirii procesului de metastazare. În grupul „afecțiune izolată”, generalizarea nu a fost depistată la examinare, metastazele erau localizate într-un singur organ sau colector limfatic. Pacienții au fost împărțiți conform localizării metastazelor în diverse organe și țesuturi. În grupul „afecțiuni multiple”, semne ale generalizării procesului tumoral au fost depistate la examinare: metastazele se găsesc în câteva organe, colectori limfatici, țesuturi. Pacienții au fost repartizați conform localizării metastazelor: afecțiune multiplă a mai multor colectoare limfatice și afectarea mai multor organe, colectoare și țesuturi. În continuare fiecare grup a fost examinat separat.

2.3. Procesarea statistică a materialului investigativ

Analiza statistică a materialului s-a realizat prin gruparea și sistematizarea datelor primare, calcularea ratelor, indicatorilor de proporție și raport, crearea șirurilor variaționale, aprecierea mediei aritmetice, devierii standard, erorii standarde a ratelor și mediei. Pentru înlesnirea acestor operații a fost utilizat „motorul” tabelar „Excel” din pachetul MSOffice XP. Aprecierea semnificației statistice în cazul indicilor cantitativi s-a realizat prin calcularea t-criteriului Student. Pentru aprecierea semnificației statistice în cazul indicilor calitativi s-au utilizat criteriile Fisher și „hi-pătrat”, pentru indicii

cantitativi pragul de semnificație. Calculul matematic a fost efectuat aplicând programul statistic „Primer of Biostatistics, Version 4.03” pentru calculatorul personal.

Una din sarcinile lucrării date este aprecierea semnificației investigațiilor diagnostice în evaluarea focarului primar, pentru a putea argumenta necesitatea și consecutivitatea aplicării lor în cadrul algoritmului diagnostic. În acest scop au fost utilizate următoarele metode informaționale și statistice de calcul:

1. Informativitatea (cu utilizarea măsurii Shannon) diferitor componente ale fiecărei metode de diagnostic;
2. Semnificația fiecărei metode de diagnostic;
3. Frecvența determinării corecte a localizării tumorii primare și răspândirii procesului metastatic;
4. Veridicitatea fiecărei metode de diagnostic.

Prin metoda de comparație au fost obținute rezultatele studiului clinic în funcție de sex și grupa de vârstă. Rezultatele obținute sunt prezentate cu ajutorul tabelelor, graficelor și diagramelor respective.

Rezumând cele expuse mai sus, menționăm că studiul nostru este bazat pe analiza rezultatelor investigațiilor a 238 pacienți cu metastaze ale tumorilor maligne cu focare primare necunoscute. Toți pacienți au fost investigați în clinica Institutului Oncologic din Republica Moldova în perioada anilor 2001-2006. În scop de diagnostic au fost utilizate metode eficiente și performante. A fost elaborat un algoritm de diagnostic, care include 4 etape: evaluarea stării generale a pacientului, evaluarea răspândirii afecțiunii tumorale, verificarea morfologică, depistarea focarului primar.

Capitolul 3.

APECTAREA CU METASTAZE A GANGLIONILOR LIMFATICI, ORGANELOR ȘI ȚESUTURILOR CU FOCAR PRIMAR NEIDENTIFICAT

3.1. Afectarea izolată cu metastaze a ganglionilor limfatici, organelor și țesuturilor cu focar primar neidentificat

Conform datelor din literatură, afecțiunea izolată metastatică a ganglionilor limfatici a fost înregistrată în 36,4% de cazuri [20]. Afecțiunea metastatică a ganglionilor limfatici, izolată sau în combinație cu afecțiunea altor organe și țesuturi, se întâlnește în cazul tumorii primare neidentificate în 37-49% de cazuri [32].

Din toate grupurile de ganglioni limfatici, conform datelor unor autori, cei mai frecvent afectați cu metastaze sunt ganglionii cervicali și supraclaviculari, în timp ce focarul primar se află în 40-62% de cazuri în regiunea capului, gâtului și în plămâni [179, 218, 286, 288]. Ganglionii axilari sunt mai rar afectați izolat [73]; încă mai rar sunt afectați ganglionii inghinali [69].

Afectarea izolată a ganglionilor limfatici s-a depistat la 30 (32,9 ± 8,6%, $p < 0,05$) de pacienți. Afectarea ganglionilor axilari s-a confirmat la 14 (47%) pacienți, a celor inghinali la 16 (53%) pacienți (fig. 3).

3.1.1. Ganglionii limfatici axilari

Printre pacienții cu afecțiune metastatică a ganglionilor limfatici, pacienții cu metastaze ale ganglionilor axilari, conform datelor diverșilor autori, constituie de la 4% până la 26% [30, 106, 226].

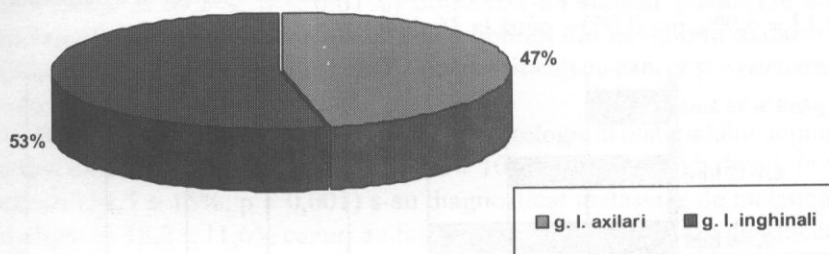


Figura 3. Pondere a afectării diferitor colectori limfatici la bolnavii cu proces metastatic izolat (%)

Cea mai frecventă sursă a metastazării în ganglionii limfatici axilari o constituie tumorile glandelor mamare, însă și aici se descoperă metastazele cancerului organelor tractului gastro-intestinal, plămânilor, sistemului urinar.

Afectarea ganglionilor limfatici axilari s-a întâlnit în $46,7 \pm 13,3\%$ ($p < 0,01$) de cazuri de afectare izolată a ganglionilor, dintre care au fost 6 (42,85%) bărbați și 8 (56,25%) femei. Repartizarea conform vârstei este prezentată în tab. 8.

Tabelul 8. Repartizarea pacienților după sex și vârstă

Vârsta (ani)	Bărbați (6)		Femei (8)	
	Abs.	%	Abs	%
30-39	2	33,3	-	-
40-49	-	-	1	12,5
50-59	1	16,7	4	50,0
60-69	2	33,3	1	12,5
70 de ani și mai mult	1	16,7	2	25,0
	$\chi^2=6,5$ GL=4 $p > 0,05$			

Acuza principală a tuturor persoanelor care au solicitat ajutor medical a fost prezența formațiunii tumorale palpabile în regiunea axilară.

La 10 (71,4%) pacienți au fost afectați ganglionii limfatici în partea dreaptă, iar la 4 (28,6%) pacienți – în stânga.

Noi am analizat timpul care a trecut de la momentul apariției primelor semne morbide până la momentul de stabilire a diagnosticului de tumoare malignă. La majoritatea pacienților - 8 ($57,14 \pm 13,2\%$, $p < 0,01$) persoane - procesul malign a fost identificat în primele trei luni. La trei pacienți ($21,43 \pm 10,9\%$, $p < 0,05$) boala a fost depistată într-o perioadă de până la

6 luni, la 2 ($14,3 \pm 9,4\%$, $p > 0,05$) bolnavi – până la 12 luni și la o persoană ($7,13 \pm 6,9\%$, $p > 0,05$) – până la 36 de luni (fig. 4).

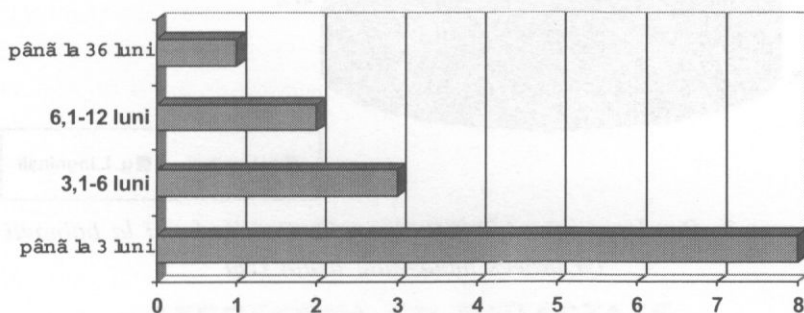


Figura 4. Termenul de la debutul bolii până la stabilirea diagnosticului de tumoare malignă la pacienții cu afectarea izolată a ganglionilor limfatici din zona axilară

Studiul citologic a inclus 10 ($71,4 \pm 12,1\%$, $p < 0,001$) pacienți cu metastaze ale tumorii maligne în ganglionii axilari cu focar primar neidentificat.

Rezultatele analizelor citologice obținute prin puncția ganglionilor axilari sunt prezentate în tab. 9.

Tabelul 9. Rezultatele examenului citologic ($n=10$)

Concluzia	Abs.	P \pm ES%	t	P
Celule canceroase	2	$20,0 \pm 12,6$	1,6	$p > 0,05$
Cancer glandular	1	$10,0 \pm 9,5$	1,1	$p > 0,05$
Limfom malign*	1	$10,0 \pm 9,5$	1,1	$p > 0,05$
Melanom malign	4	$40,0 \pm 15,5$	2,6	$p < 0,01$
Celule ale tumorii maligne	1	$10,0 \pm 9,5$	1,1	$p > 0,05$
Material neinformativ	1	$10,0 \pm 9,5$	1,1	$p > 0,05$

*Limfomul malign nu presupune existența unei tumori primare, dar până la stabilirea diagnosticului respectiv, afecțiunea ganglionilor limfatici era interpretată drept afecțiune metastazică din focar primar nedeterminat.

S-a stabilit că în majoritatea cazurilor ($90,0 \pm 10,0\%$, $p < 0,001$) a existat posibilitatea de a identifica prezența tumorii maligne și numai în $10,0 \pm 9,5\%$ ($p > 0,05$) cazuri materialul nu a fost informativ. La același număr de pacienți s-au depistat celule ale tumorii maligne cu geneză incertă,

la 4 ($40,0 \pm 15,5\%$, $p < 0,01\%$) bolnavi s-au stabilit metastaze ale melanomului. La studierea materialului obținut din ganglionii axilari, 3 ($30,0 \pm 14,5\%$, $p < 0,05$) pacienți au fost identificați cu cancer și o persoană – cu limfom malign ($10,0 \pm 9,5\%$, $p > 0,05$).

Biopsia ganglionului limfatic cu studiul histologic al materialului obținut a fost efectuată unui număr de 11 ($78,6 \pm 10,9\%$, $p < 0,001$) bolnavi. În 6 cazuri ($54,5 \pm 15\%$, $p < 0,001$) s-au diagnosticat metastaze de melanom malign. În $18,2 \pm 11,6\%$ cazuri au fost diagnosticate metastaze de cancer, în $9,1 \pm 8,7\%$ cazuri – metastaze de adenocarcinom, metastaze de carcinom solid și de cancer pavimentos. Datele obținute sunt prezentate în tab. 10.

Tabelul 10. *Rezultatele examenului histologic (n=11)*

Concluzia	Abs.	P \pm ES%	t	P
Melanom malign	6	$54,5 \pm 15,0$	3,6	$p < 0,001$
Adenocarcinom	1	$9,1 \pm 8,7$	1,1	$p > 0,05$
Carcinom solid	1	$9,1 \pm 8,7$	1,1	$p > 0,05$
Metastază canceroasă	2	$18,2 \pm 11,6$	1,6	$p > 0,05$
Carcinom pavimentos	1	$9,1 \pm 8,7$	1,1	$p > 0,05$

Localizarea tumorilor primare depistate este reprezentată în tab. 11. Tumoarea primară s-a localizat în glanda mamară, plămân și glanda pectorală, câte $33,3 \pm 27,2\%$ ($p > 0,05$) cazuri. Existența tumorii primare a fost confirmată prin datele studiului histologic în 2 ($66,7\%$) cazuri, în 3 (100%) cazuri – prin studiu citologic, iar într-un caz ($33,3\%$) – prin studiu radiologic.

Tabelul 11. *Focarul identificat la bolnavii cu metastaze izolate în ganglionii axilari (n=3)*

Localizarea	Abs.	P \pm ES%	t	P
Glanda mamară	1	$33,33 \pm 27,2$	1,2	$p > 0,05$
Glanda pectorală	1	$33,33 \pm 27,2$	1,2	$p > 0,05$
Plămân	1	$33,33 \pm 27,2$	1,2	$p > 0,05$

3.1.2. Ganglionii limfatici inghinali

S-a stabilit că afectarea ganglionilor limfatici inghinali s-a înregistrat la 16 pacienți sau în $53,3 \pm 8,8\%$, $p < 0,001$ cazuri de afectare izolată a ganglionilor limfatici. Dintre acești pacienți 4 (25%) au fost bărbații și 12 (75%) - femei.

Simptomul inițial la toți cei ce au solicitat ajutor medical a fost prezența formațiunii tumorale palpabile în regiunea inghinală. La $10 (62,5 \pm 15,3\%, p < 0,001)$ pacienți s-au remarcat diferite niveluri de manifestare a durerii.

La 6 (37,5 + 19,8%, $p > 0,05$) pacienți au fost afectați ganglionii inghinali din partea dreaptă, iar la 10 (62,5 ± 15,3%, $p < 0,001$) - cei din partea stângă. La 3 (18,75 ± 15,3%, $p > 0,05$) persoane procesul malign a fost identificat în primele trei luni.

La 3 (18,75 ± 15,3%, $p > 0,05$) pacienți formațiunea malignă a fost depistată în perioada de la 3 la 6 luni, la 10 (62,5 ± 15,3%, $p < 0,001$) pacienți - de la 6 la 12 luni.

Un lot de 15 pacienți cu metastaze ale tumorii maligne în ganglionii inghinali cu focar primar neidentificat au fost supuși studiului citologic (tab. 12), obținându-se material din puncția ganglionului limfatic.

Tabelul 12. Rezultatele examenului citologic (n=15)

Concluzia	Abs.	P+ES%	t	P
Carcinom pavimentos	4	26,7 ± 11,4	2,3	$p < 0,05$
Suspiciuni de cancer	2	13,3 ± 8,8	1,5	$p > 0,05$
Limfom malign sau cancer	3	20,0 ± 10,3	1,9	$p > 0,05$
Melanom malign	6	40,0 ± 12,6	3,2	$p < 0,01$

În baza studiului citologic în majoritatea cazurilor se reușește a fi stabilită existența tumorii maligne. Nu s-a putut diferenția cancerul de afecțiunea limfoidă la 3 (20,0 ± 10,3%, $p > 0,05$) pacienți. La 6 bolnavi (40 ± 12,6%, $p < 0,01$) s-au depistat metastaze ale melanomului, la 4 (26,7 ± 11,4%, $p < 0,05$) pacienți s-au depistat metastazele cancerului cu celule pavimentoase. La 16 (100%) bolnavi s-a efectuat biopsia ganglionului limfatic și studiul histologic al acestuia. Datele obținute sunt prezentate în tab. 13. În 25,0 ± 10,9% cazuri s-a diagnosticat cancer pavimentos, în 5 (31,25 ± 11,9%, $p < 0,05$) cazuri - melanom malign. În 18,75 ± 10,4% cazuri a fost diagnosticat limfom malign, în 12,5 ± 8,3% - metastaze de cancer nediferențiat, în 6,25 ± 6,1% - metastaze de cancer solid și metastaze de cancer din celule clare.

Localizarea tumorilor primare este prezentată în tab. 14. Tumora primară s-a localizat în uretră (14,3 ± 13,2%, $p > 0,05$), ovare (14,3 ± 13,2%, $p > 0,05$), corpul uterin (14,3 ± 13,2%, $p > 0,05$), piele (14,3 ± 13,2%, $p > 0,05$). În 3 (42,8 ± 18,7%, $p < 0,05$) cazuri s-a diagnosticat limfom malign. Existența tumorii primare s-a confirmat prin datele studiului histologic în 7 cazuri, în 5 cazuri - prin datele studiului citologic, în 3 - prin datele ecografice.

Tabelul 13. *Rezultatele examenului histologic (n=16)*

Concluzia	Abs.	P ± ES%	t	P
Melanom malign	5	31,25 ± 11,9	2,6	p < 0,05
Cancer nediferențiat	2	12,5 ± 8,3	1,5	p > 0,05
Carcinom solid	1	6,25 ± 6,1	1,0	p > 0,05
Carcinom cu celule renale	1	6,25 ± 6,1	1,0	p > 0,05
Limfom malign*	3	18,75 ± 10,4	2,0	p < 0,05
Cancer pavimentos	4	25,0 ± 10,9	2,2	p < 0,05

*Limfomul malign nu presupune existența unei tumori primare, dar până la stabilirea diagnosticului respectiv, afecțiunea ganglionilor limfatici era interpretată drept afecțiune metastazică din focar primar nedeterminat.

În baza studiului dat se poate trage următoarea concluzie:

1. Simptomul inițial la toți cei ce au solicitat ajutor medical a fost prezența formațiunii tumorale palpabile.

2. Cel mai frecvent la afectarea ganglionilor limfatici izolați se depistau metastaze de melanom malign ($40,7 \pm 11,9\%$, $p < 0,05$), metastaze de cancer pavimentos ($18,5 \pm 14,8\%$, $p > 0,05$) și limfom malign ($11,1 \pm 13,2\%$, $p > 0,05$).

3. Cel mai frecvent focarul primar este localizat pe piele (melanom malign 52,4%), pe locul doi se plasează limfomul malign (14,3%), pe locul trei glanda mamară (9,5%).

Tabelul 14. *Focarul identificat la pacienții cu metastaze izolate în ganglionii limfatici inghinali (n = 7)*

Localizarea	Abs.	P ± ES%	t	P
Ovar	1	14,3 ± 13,2	1,1	p > 0,05
Uretră	1	14,3 ± 13,2	1,1	p > 0,05
Limfom malign*	3	42,8 ± 18,7	2,3	p < 0,05
Corpul uterin	1	14,3 ± 13,2	1,1	p > 0,05
Piele	1	14,3 ± 13,2	1,1	p > 0,05

*Limfomul malign nu presupune existența unei tumori primare, dar până la stabilirea diagnosticului respectiv, afecțiunea ganglionilor limfatici era interpretată drept afecțiune metastazică din focar primar nedeterminat.

3.1.3. Oasele scheletului

În 10-25% de cazuri, prima manifestare a procesului malign o constituie metastazele în oase, în plus, la 20-30% de pacienți focarul tumoral primar rămâne neidentificat [23, 39, 183, 219, 296, 297]. Cel mai frecvent în oase metastazează cancerul hiperemfroid al rinichiului, cancerul glandei mamare, cancerul prostatei și cancerul glandei tiroide, cancerul pulmonar [39, 183, 202, 203, 296].

Afectarea oaselor se întâlnește de cele mai dese ori – în $43,9 \pm 7,8\%$, $p < 0,001$ cazuri ale afectării metastazice izolate. Din 40 de pacienți, 23 au fost bărbați (57,5%) și 17 (42,5%) - femei (tab. 15).

Tabelul 15. *Repartizarea bolnavilor după sex și vârstă (n=40)*

Vârsta	Bărbați (n=23)		Femei (n=17)		t	p
	Abs.	P ±ES%	Abs.	P ±ES%		
30 – 39	1	4,35 ±4,3	-	-	1,0	p > 0,05
40 - 49	2	8,7 ±5,9	4	23,5 ±10,3	1,6	p > 0,05
50 – 59	8	34,8 ±9,9	5	29,4 ±11,0	0,9	p > 0,05
60 – 69	7	30,42 ±9,6	6	35,3 ±11,6	0,8	p > 0,05
70 și mai mult	5	21,73 ±8,6	2	11,8 ±7,8	1,1	p > 0,05

Cauza de bază a solicitării ajutorului medical a fost prezența durerilor. Toți pacienții din grupa dată s-au plâns de dureri în oase, ceea ce s-a datorat localizării metastazelor. La 22 ($55 \pm 7,9\%$, $p < 0,001$) de bolnavi s-a remarcat existența formațiunilor tumorale palpabile în oase, la 29 ($72,5 \pm 7,1\%$, $p < 0,001$) de pacienți – slăbirea generală a organismului. La 18 ($45 \pm 8,0\%$, $p < 0,001$) pacienți s-a constatat o fractură patologică în locul afectat.

În cazul la 24 ($60 \pm 7,7\%$, $p < 0,001$) de pacienți procesul malign a fost stabilit în primele 3 luni (fig. 5). La 7 ($17,5 \pm 6,0\%$, $p < 0,05$) bolnavi formațiunile maligne au fost identificate în perioada 3-6 luni, la 3 ($7,5 \pm 4,2\%$, $p > 0,05$) bolnavi – de la 6 la 12 luni, la 2 ($5 \pm 3,4\%$, $p > 0,05$) bolnavi - de la 12 la 18 luni, la 3 ($7,5 \pm 4,2\%$, $p > 0,05$) bolnavi – de la 18 la 24 de luni și la un ($2,5 \pm 2,5\%$, $p > 0,05$) bolnav – de la 24 la 36 de luni.

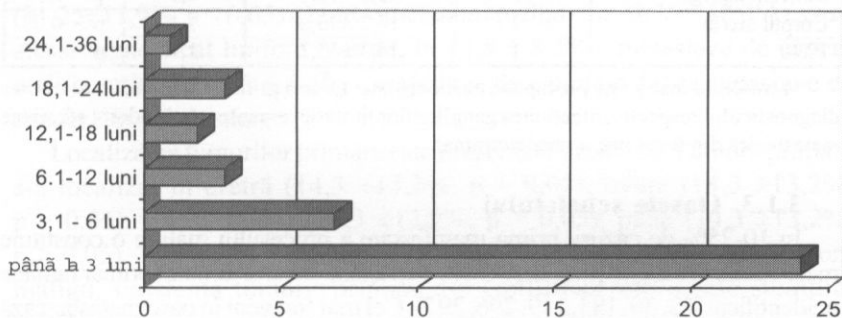


Figura. 5. *Termenul de la debutul bolii până la stabilirea diagnosticului (abs.)*

Tabelul 16. Rezultatele examenului citologic (n=31)

Concluzia	Abs.	P +ES%	t	P
Celule canceroase	6	19,4 ± 7,1	2,7	p < 0,05
Cancer glandular	3	9,7 ± 5,3	1,8	p > 0,05
Limfom malign *	1	3,2 ± 3,2	1,0	p > 0,05
Melanom malign	1	3,2 ± 3,2	1,0	p > 0,05
Celule ale tumorii maligne	7	22,6 ± 7,5	3,0	p < 0,01
Mielom multiplu	4	12,9 ± 6,3	2,0	p < 0,05
Carcinom pavimentos	1	3,2 ± 3,2	1,0	p > 0,05
Seminom	1	3,2 ± 3,2	1,0	p > 0,05
Material neinformativ	4	12,9 ± 6,3	2,0	p < 0,05

*Limfomul malign nu presupune existența unei tumori primare, dar până la stabilirea diagnosticului respectiv, afecțiunea ganglionilor limfatici era interpretată drept afecțiune metastazică din focar primar nedeterminat.

Studiul citologic a fost realizat în cazul a 31 (77,5 ± 7,5%, p < 0,001) de pacienți cu metastaze ale tumorii maligne în oase (tab. 16). Conform datelor studiului citologic, s-a reușit stabilirea existenței tumorii maligne în majoritatea cazurilor. În marea majoritate au fost depistate celule canceroase (19,4 ± 7,1%), celule de tumoră malignă (22,6 ± 7,5%) și celule de cancer glandular (9,7 ± 5,3%). În 12,9 ± 6,3% cazuri a fost diagnosticat mielom multiplu. Celule de seminom, cancer pavimentos, melanom malign și limfom malign au fost depistate în 3,2 ± 3,2% cazuri. În 12,9 ± 6,3% (p < 0,05) cazuri materialul nu a fost informativ sau cancerul doar s-a suspectat.

Unui număr de 28 (70 ± 7,2% p < 0,001) de pacienți li s-a efectuat biopsia oaselor cu studiu histologic al materialului obținut (tab. 17). În 20 (71,4 ± 8,5%, p < 0,001) de cazuri s-a diagnosticat cancer cu diverse forme histologice, în 2 (7,1 ± 4,9% p > 0,05) cazuri – mielom multiplu, într-un (3,75 ± 3,6%, p > 0,05) caz – limfom malign, într-un (3,75 ± 3,6%, p > 0,05) caz – histiocitom fibros malign. În 2 (7,1 ± 4,9%, p > 0,05) cazuri histologia s-a dovedit a fi neinformativă.

Existența tumorii primare este confirmată de datele studiului histologic în 14 (50,0 ± 9,4%, p < 0,001) cazuri, în 4 (14,3 ± 6,6%, p < 0,05) cazuri - prin studiu citologic, în 7 (25,0 ± 8,2%, p < 0,05) cazuri prin datele radiologice, în 2 (7,1 ± 4,9%, p > 0,05) cazuri - prin rezultatele cercetării markerilor tumorali (AFP). Tumora primară a fost localizată în plămâni (16,7 ± 8,8%), în prostată (11,1 ± 7,4%), în ficat (11,1 ± 7,4%). În 16,7 ± 8,8% cazuri a fost diagnosticat mielom malign multiplu și în 5,6 ± 5,4% - limfom malign. De asemenea, focarul primar a fost depistat în

Tabelul 17. Rezultatele examenului histologic (n=28)

Concluzia	Abs.	P ± ES%	t	P
Mielom multiplu	2	7,1 ± 4,9	1,4	p > 0,05
Adenocarcinom	8	28,6 ± 8,5	3,4	p < 0,001
Cancer solid	4	14,3 ± 6,6	2,2	p < 0,05
Metastază a cancerului	3	10,7 ± 5,8	1,8	p > 0,05
Histiocitom fibros malign	1	3,57 ± 3,6	1,0	p > 0,05
Sarcom osteogenic	1	3,57 ± 3,6	1,0	p > 0,05
Cancer nediferențiat	1	3,57 ± 3,6	1,0	p > 0,05
Limfom malign*	1	3,57 ± 3,6	1,0	p > 0,05
Carcinom pavimentos	2	7,1 ± 4,9	1,4	p > 0,05
Seminom	1	3,57 ± 3,6	1,0	p > 0,05
Cancer cu celule hepatice	1	3,57 ± 3,6	1,0	p > 0,05
Tumoare malignă	1	3,57 ± 3,6	1,0	p > 0,05
Rezultat neinformativ	2	7,1 ± 4,9	1,4	p > 0,05

*Limfomul malign nu presupune existența unei tumori primare, dar până la stabilirea diagnosticului respectiv, afecțiunea ganglionilor limfatici era interpretată drept afecțiune metastazică din focar primar nedeterminat.

oase (5,6 ± 5,4%), vezica urinară, (5,6 ± 5,4%), colul uterin (5,6 ± 5,4%), suprarenale (5,6 ± 5,4%), rinichi (5,6 ± 5,4%), testicul (5,6 ± 5,4%) și țesuturile moi (5,6 ± 5,4%) (tab. 18).

Tabelul 18. Focarul identificat la pacienții cu metastaze izolate în oase (n=18)

Localizarea	Abs.	P ± ES%	t	P
Prostată	2	11,1 ± 7,4	1,5	p > 0,05
Oase	1	5,6 ± 5,4	1,03	p > 0,05
Plămâni	3	16,7 ± 8,8	1,9	p > 0,05
Mielom multiplu	3	16,7 ± 8,8	1,9	p > 0,05
Limfom malign*	1	5,6 ± 5,4	1,03	p > 0,05
Ficat	2	11,1 ± 7,4	1,5	p > 0,05
Col uterin	1	5,6 ± 5,4	1,03	p > 0,05
Vezică urinară	1	5,6 ± 5,4	1,03	p > 0,05
Glanda suprarenală	1	5,6 ± 5,4	1,03	p > 0,05
Rinichi	1	5,6 ± 5,4	1,03	p > 0,05
Testicul	1	5,6 ± 5,4	1,03	p > 0,05
Țesuturi moi	1	5,6 ± 5,4	1,03	p > 0,05

*Limfomul malign nu presupune existența unei tumori primare, dar până la stabilirea diagnosticului respectiv, afecțiunea ganglionilor limfatici era interpretată drept afecțiune metastazică din focar primar nedeterminat.

3.1.4. Ficatul

Afectarea izolată metastazică a ficatului se întâlnește la 3%-19% din alte localizări ale metastazelor cu focar primar neidentificat [35, 113, 140]. De cele mai dese ori în ficat metastazează tumorile pancreasului, vezicii urinare, stomacului, esofagului și ale plămânului [35, 140, 233].

Afectarea ficatului s-a întâlnit în $2,2 \pm 10,4\%$ ($p > 0,05$) cazuri ale afectării izolate metastatice a organelor și țesuturilor. Ambii bolnavi au fost bărbați.

Simpptomul de bază al pacienților care au solicitat ajutor medical a fost existența durerilor în abdomen, în zona ficatului, slăbirea generală a organismului, constipația cronică.

La un pacient procesul malign a fost identificat în primele 3 luni, la al doilea pacient – între 3 și 6 luni.

Ambilor pacienți cu metastaze ale tumorii maligne în ficat cu focar primar neidentificat li s-a efectuat puncția tumorii cu examen citologic. Materialul a fost obținut în timpul laparotomiei.

Examenul citologic a demonstrat într-un caz cancer glandular, iar în al doilea caz s-a confirmat prezența de celule canceroase fără concretizarea originii acestora. Ambilor bolnavi li s-a efectuat biopsia cu studiul histologic al materialului obținut, în primul caz s-a diagnosticat adenocarcinom, în al doilea caz - cancer pavimentos necheratinizat.

Tumoarea primară s-a localizat în stomac și în colonul sigmoid. Existența tumorii primare s-a confirmat prin datele studiului histologic în 2 cazuri, în 2 cazuri - prin studiu citologic, într-un caz - prin datele studiului endoscopic.

3.1.5. Plămâni

Conform datelor oferite de Bernal M. P. și coaut. [16], printre toate localizările metastazelor tumorilor maligne cu focar primar neidentificat, plămâni ocupă locul doi - 20,3%. Dintre toți pacienții cu metastaze în plămâni, la 6,5% de pacienți focarul primar rămâne nedepistat [205]. De cele mai dese ori în plămâni metastazează tumorile glandei mamare - 15-19%, cele ale sistemului osos - 12-15%, testiculelor - 12-14%, rinichilor - 10-12%, astfel, anume aceste organe trebuie să fie cercetate cu o deosebită atenție [133, 233].

Leziunea plămânilor s-a întâlnit în $2,2 \pm 10,4\%$ ($p > 0,05$) cazuri ale afectării metastatice izolate a organelor și țesuturilor. Bărbații au constituit 100% din acest grup.

Acuza de bază a pacienților în momentul când au solicitat ajutorul medical a fost existența durerilor în cutia toracică, s-a remarcat slăbirea generală a organismului, tusea.

La un (50%) pacient procesul malign a fost identificat în primele trei luni, la un alt pacient (50%) - într-o perioadă de 3-6 luni.

Un (50%) pacient cu metastaze ale tumorii maligne în plămâni cu focar primar neidentificat a fost supus studiului citologic.

Conform datelor studiului citologic, în majoritatea cazurilor s-a reușit stabilirea prezenței tumorii maligne. La 100% pacienți s-au depistat metastazele cancerului glandular. Studiul histologic n-a fost aplicat în nici un caz.

Tumoarea primară s-a localizat în plămâni. Existența tumorii primare s-a confirmat prin datele cercetării patologice într-un caz și în altul - prin datele radiologice.

3.1.6. Metastaze în organele cavității abdominale (cu excepția ficatului)

Pacienții cu ascită malignă și formațiuni tumorale ale cavității abdominale și ale bazinului mic constituie 6,7-9% [123, 140, 148, 160, 178] din totalul bolnavilor cu metastaze ale cancerului cu focar primar neidentificat. În complexul examinării clinice se includ tomografia computerizată, ecografia organelor cavității abdominale și ale bazinului mic, cercetarea morfologică a materialului biopsic după laparoscopie sau laparotomie, identificarea marcherilor tumorali.

În urma supravegherii s-a stabilit că afectarea organelor cavității abdominale se întâlnește în $5,5 \pm 10,2\%$ ($p > 0,05$) cazuri ale afectării izolate a organelor și țesuturilor. În acest grup au fost selectate persoanele cu metastaze izolate în organele și țesuturile cavității abdominale cu excepția ficatului.

Din 5 pacienți, femeii au fost 4 (80%), bărbați - 1 (20%).

Acuza de bază a pacienților în momentul când au solicitat ajutor medical a fost existența durerilor în abdomen, în partea dreaptă sub coaste, s-a remarcat slăbirea generală a organismului, constipația cronică, pierderea din greutatea corporală. La 2 (40%) pacienți procesul malign a fost identificat în primele trei luni, la un pacient (20%) - în perioada 3-6 luni, la un alt pacient (20%) - în perioada de la 6 la 12 luni, la un al treilea pacient (20%) - de la 12 la 18 luni.

În cazul a 3 pacienți (60%) cu metastaze ale tumorii maligne în cavitatea abdominală cu focar primar neidentificat a fost realizat studiul citologic.

Rezultatele studiului citologic au confirmat celulele cancerului, cancer glandular și celulele tumorii maligne.

Conform datelor studiului citologic, în majoritatea cazurilor s-a reușit stabilirea existenței tumorii maligne (75%). Patru ($80,9 \pm 17,6\%$, $p < 0,001$) bolnavi au fost supuși biopsiei cu studiu histologic al materialului obținut. În 3 (75%) cazuri s-a diagnosticat cancer cu diverse forme histologice (cancer nediferențiat, adenocarcinom și carcinom pavimentos), într-un caz (25%) - sarcom.

Tumoarea primară s-a localizat în prostată, corpul uterin și ovare. Existența tumorii s-a constatat prin datele studiului histologic în 2 (66,7%) cazuri, în 2 (66,7%) cazuri prin studiu citologic, într-un caz (33,3%) prin datele studiului markerilor tumorali (CA - 125).

3.1.7. Țesuturile moi

Afectarea țesuturilor moi s-a întâlnit în $13,2 \pm 9,8\%$ ($p < 0,01$) cazuri ale metastazelor izolate. Din 12 pacienți, 4 au fost bărbați (33,34%), 8 (66,66%) - femei. Acuzele de bază erau durerile și prezența tumorii, ceea ce a determinat localizarea metastazelor.

La 7 ($58,4 \pm 14,2\%$, $p < 0,001$) pacienți procesul malign a fost identificat în primele 3 luni, la 3 ($25 \pm 12,5\%$, $p < 0,05$) pacienți în perioada 3-6 luni, într-un caz ($8,3 \pm 7,9\%$, $p > 0,05$) de la 6 la 12 luni, într-un alt caz ($8,3 \pm 7,9\%$, $p > 0,05$) de la 12 la 18 luni.

Un lot de 11 ($91,6 \pm 8,0\%$, $p < 0,001$) pacienți cu metastaze ale tumorii maligne în țesuturi moi cu focar primar neidentificat a fost supus studiului citologic (tab. 19). În marea majoritate au fost depistate celule de tumoră malignă $27,3 \pm 13,4\%$, a fost dificil de diferențiat cancerul de limfom malign în $18,2 \pm 7,8\%$ cazuri. În $9,1 \pm 8,7\%$ au fost depistate celule canceroase, în $9,1 \pm 8,7\%$ - celule de adenocarcinom și în $9,1 \pm 8,7\%$ - de melanom malign.

Tabelul 19. Rezultatele examenului citologic (n=11)

Concluzia	Abs.	P + ES%	t	P
Celule canceroase	1	$9,1 \pm 8,7$	1,1	$p > 0,05$
Cancer glandular	1	$9,1 \pm 8,7$	1,1	$p > 0,05$
Celulele tumorii maligne	3	$27,3 \pm 13,4$	2,0	$p < 0,05$
Cancer sau limfom malign	2	$18,2 \pm 7,8$	2,3	$p < 0,05$
Melanom malign	1	$9,1 \pm 8,7$	1,1	$p > 0,05$
Material neinformativ	3	$27,3 \pm 13,4$	2,0	$p < 0,05$

Conform datelor studiului citologic, în majoritatea cazurilor s-a reușit stabilirea existenței tumorii. Un lot de 11 ($91,6 \pm 8,0\%$, $p < 0,001$) bolnavi a fost supus biopsiei cu cercetarea histologică a materialului obținut (tab. 20). În 6 ($54,5 \pm 15\%$, $p < 0,001$) cazuri s-a diagnosticat limfom malign. În $18,2 \pm 7,8\%$ cazuri s-au diagnosticat metastaze de carcinom pavimentos, în $9,1 \pm 8,7\%$ cazuri – metastaze de melanom malign, în $9,1 \pm 8,7\%$ cazuri – metastaze de adenocarcinom și în $9,1 \pm 8,7\%$ cazuri - sarcom.

Tabelul 20. *Rezultatele examenului histologic (n=11)*

Concluzia	Abs.	P \pm ES%	t	p
Melanom malign	1	$9,1 \pm 8,7$	1,1	$p > 0,05$
Adenocarcinom	1	$9,1 \pm 8,7$	1,1	$p > 0,05$
Carcinom pavimentos	2	$18,2 \pm 7,8$	2,3	$p < 0,05$
Sarcom	1	$9,1 \pm 8,7$	1,1	$p > 0,05$
Limfom malign *	6	$54,5 \pm 15,0$	3,6	$p < 0,001$

*Limfomul malign nu presupune existența unei tumori primare, dar până la stabilirea diagnosticului respectiv, afecțiunea ganglionilor limfatici era interpretată drept afecțiune metastazică din focar primar nedeterminat.

Localizarea tumorilor primare depistate este prezentată în tab. 21. Tumoarea primară s-a localizat în corpul uterin ($11,1 \pm 10,5\%$), în țesuturile moi ($22,2 \pm 13,9\%$) și în colon ($11,1 \pm 10,5\%$). În 5 ($55,6 \pm 16,6\%$, $p < 0,01$) cazuri s-a descoperit limfom malign. Existența tumorii primare s-a confirmat prin datele studiului histologic în 9 (81,8%) cazuri, în 7 (63,6%) – prin studiu citologic.

Tabelul 21. *Focarul identificat la pacienții cu metastaze izolate în țesuturi moi (n=9)*

Localizarea	Abs.	P \pm ES%	t	P
Limfom malign*	5	$55,6 \pm 16,6$	3,3	$p < 0,001$
Sarcom	2	$22,2 \pm 13,9$	1,6	$p > 0,05$
Corp uterin	1	$11,1 \pm 10,5$	1,1	$p > 0,05$
Colon	1	$11,1 \pm 10,5$	1,1	$p > 0,05$

*Limfomul malign nu presupune existența unei tumori primare, dar până la stabilirea diagnosticului respectiv, afecțiunea ganglionilor limfatici era interpretată drept afecțiune metastazică din focar primar nedeterminat.

În baza studiului dat se pot trage următoarele concluzii:

1. Cea mai frecventă acuză la acest grup de pacienți a fost sindromul algic și existența tumorii palpabile.

2. Afectarea oaselor se întâlnește de cele mai dese ori – în $43,9 \pm 7,8\%$, $p < 0,001$ cazuri ale afectării metastazice izolate. Pe locul doi - afectarea izolată a ganglionilor limfatici - $32,9 \pm 8,6\%$, $p < 0,05$ de pacienți.

3. Cel mai frecvent la afectarea metastazică a organelor și țesuturilor se depistează metastaze de adenocarcinom ($26 \pm 5,6\%$, $p < 0,001$), limfom malign ($15,2 \pm 4,6\%$, $p < 0,01$) și metastaze de cancer pavimentos ($10,8 \pm 3,9\%$, $p < 0,05$).

4. Cel mai frecvent focarul primar este identificat ca limfom malign ($18,2\%$), pe locul doi se plasează tumorile organelor genitale ale femeilor ($15,2\%$), pe locul trei – plămâni ($12,1\%$).

3.2. Afectarea sincronă cu metastaze a ganglionilor limfatici, organelor și țesuturilor cu focar primar neidentificat

3.2.1. Afectarea sincronă a ganglionilor limfatici

Afectarea sincronă a mai multor grupuri de ganglioni limfatici s-a constatat la 10 ($6,8 \pm 7,9\%$) pacienți (tab. 2). Afectarea mediastinului s-a remarcat la 3 ($37,5 \pm 17,1\%$, $p < 0,05$) pacienți, a ganglionilor transabdominali – 5 ($62,5 \pm 21,7\%$, $p < 0,05$) pacienți, a ganglionilor cervicali – la 2 ($25,0 \pm 15,3\%$, $p > 0,05$) pacienți, afectarea ganglionilor supraclaviculari – 2 ($25,0 \pm 15,3\%$, $p > 0,05$) pacienți, axilari – 2 ($25,0 \pm 15,3\%$, $p > 0,05$) pacienți și inghinali – 5 ($62,5 \pm 21,7\%$, $p < 0,05$) pacienți (Fig. 6).

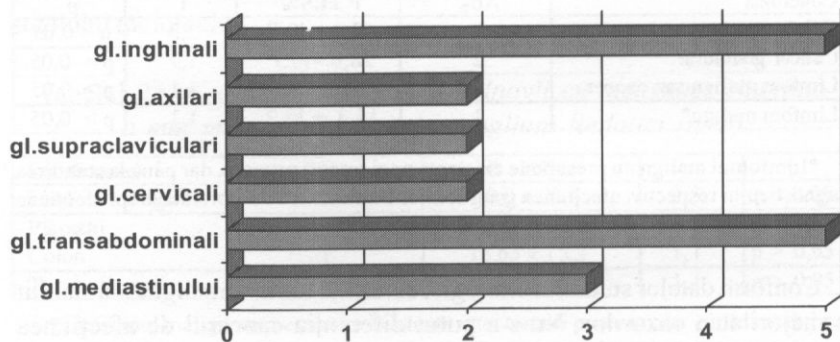


Figura 6. Frecvența afectării diferitor colectori limfatici (abs.)

Din 10 pacienți, 5 (50%) au fost bărbați, 5 - femei (50%) (tab. 22).

Tabelul 22. *Repartiția bolnavilor după sex și vârsta (%)*

Vârsta (ani)	Bărbați		Femei	
	Abs.	%	Abs.	%
20-29	1	20		
40-49	-	-	1	20
50-59	2	40	2	40
60-69	1	20	-	-
70 de ani și mai mult	1	20	2	40
TOTAL	5	100%	5	100%
	$\chi^2=6,5$	GL=4		$p>0,05$

Simptomul de bază al tuturor bolnavilor a fost existența tumorii palpabile, slăbirea generală a organismului. La 2 (25%) bolnavi s-a remarcat ridicarea temperaturii până la 38°C. La 4 (50%) pacienți s-a observat pierderea din greutatea corporală. Pacienții cu afecțiunea ganglionilor mediastinali s-au plâns de tuse și dispnee. 8 (80%) pacienți au acuzat dureri. La majoritatea pacienților - 8 ($87,5 \pm 12,5\%$, $p < 0,001$) persoane - procesul malign a fost depistat în primele 3 luni, la 2 pacienți ($12,5 + 11,7\%$, $p > 0,05$) - în termen de la 6 la 12 luni.

Studiul citologic a fost aplicat în cazul a 7 (70%) pacienți cu metastaze ale tumorii maligne în ganglionii limfatici din câțiva colectori cu focar primar neidentificat (Tab. 23).

Tabelul 23. *Rezultatele examenului citologic (n=7)*

Concluzia	Abs.	$P \pm I; S^0\%$	t	p
Celule canceroase	3	$42,8 \pm 18,7$	2,3	$p < 0,05$
Cancer glandular	2	$28,6 \pm 17,1$	1,7	$p > 0,05$
Limfom malign sau cancer	1	$14,3 \pm 13,2$	1,1	$p > 0,05$
Limfom malign*	1	$14,3 \pm 13,2$	1,1	$p > 0,05$

*Limfomul malign nu presupune existența unei tumori primare, dar până la stabilirea diagnosticului respectiv, afecțiunea ganglionilor limfatici era interpretată drept afecțiune metastazică din focar primar nedeterminat.

Conform datelor studiului citologic, existența tumorii maligne s-a stabilit în majoritatea cazurilor. Nu s-a putut diferenția cancerul de afecțiunea limfoidă la un singur bolnav. La 5 ($71,4 \pm 17,1\%$, $p < 0,05$) pacienți s-au

identificat metastaze canceroase, la un ($14,3 \pm 13,2\%$, $p > 0,05$) pacient s-a depistat limfom malign.

Biopsia ganglionului limfatic și studiul histologic al materialului obținut au fost efectuate în cazul a 8 ($80 \pm 12,6\%$, $p < 0,001$) bolnavi (tab. 24). În 5 ($62,5\%$) cazuri s-a diagnosticat cancer cu diverse forme histologice, în 2 ($25,0\%$) cazuri limfom malign, un pacient ($12,5\%$) a fost diagnosticat cu rhabdomiosarcom.

Tabelul 24. Rezultatele examenului histologic (n=8)

Concluzia	Abs.	P \pm ES%	t	P
Adenocarcinom	2	$25,0 \pm 15,3$	1,6	$p > 0,05$
Cancer nediferențiat	1	$12,5 \pm 11,7$	1,1	$p > 0,05$
Carcinom solid	1	$12,5 \pm 11,7$	1,1	$p > 0,05$
Limfom malign *	2	$25,0 \pm 15,3$	1,6	$p > 0,05$
Carcinom pavimentos	1	$12,5 \pm 11,7$	1,1	$p > 0,05$
Rabdomiosarcom	1	$12,5 \pm 11,7$	1,1	$p > 0,05$

*Limfomul malign nu presupune existența unei tumori primare, dar până la stabilirea diagnosticului respectiv, afecțiunea ganglionilor limfatici era interpretată drept afecțiune metastazică din focar primar nedeterminat.

Localizarea tumorilor primare este prezentată în tab. 25. Tumoarea primară s-a localizat în plămâni la un ($16,63 \pm 15,2\%$) bolnav. În 3 ($50,0 \pm 20,4\%$, $p < 0,05$) cazuri s-a diagnosticat limfom malign, într-un caz - tumoare primară a intestinului gros ($16,63 \pm 15,2\%$), într-un alt caz - a țesuturilor moi ($16,63 \pm 15,2\%$). Prezența tumorii primare s-a confirmat prin datele studiului histologic în 5 ($83,3 \pm 15,2\%$, $p < 0,001$) cazuri. În 3 (50%) cazuri prin studiu citologic, în 3 (50%) cazuri prin datele studiului radiologic.

Tabelul 25. Focarul identificat la bolnavii cu metastaze sincronă a mai multor colectori de ganglioni limfatici (n=6)

Localizarea	Abs.	P \pm ES%	t	p
Limfom malign*	3	$50,0 \pm 20,4$	2,5	$p < 0,05$
Plămâni	1	$16,63 \pm 15,2$	1,1	$p > 0,05$
Colon	1	$16,63 \pm 15,2$	1,1	$p > 0,05$
Țesuturile moi	1	$16,63 \pm 15,2$	1,1	$p > 0,05$

*Limfomul malign nu presupune existența unei tumori primare, dar până la stabilirea diagnosticului respectiv, afecțiunea ganglionilor limfatici era interpretată drept afecțiune metastazică din focar primar nedeterminat.

În baza studiului dat putem trage următoarele concluzii:

1. Simptomul de bază al tuturor bolnavilor a fost existența tumorii palpabile, slăbirea generală a organismului.

2. Cel mai frecvent la afectarea sincronă a ganglionilor limfatici s-au depistat metastaze de carcinom ($62,5 \pm 21,7\%$, $p < 0,05$), limfom malign ($25,0 \pm 15,3\%$, $p > 0,05$).

3. Cel mai frecvent focarul primar este identificat ca limfom malign (50%).

3.2.2. Afectarea metastazică sincronă a organelor și grupurilor de ganglioni limfatici cu focar primar neidentificat

Afectarea sincronă a mai multor organe și grupuri de ganglioni limfatici s-a depistat în cele mai multe cazuri - 137 ($93,2 \pm 2,1\%$, $p < 0,001$) de pacienți cu afectarea sincronă (tab. 2). Din 137 de pacienți, 81 de pacienți au fost bărbați (59,1%) și 56 (40,9%) femei (tab. 26).

Tabelul 26. Repartiția bolnavilor după vârstă și sex

Vârsta	Bărbați (n=81)		Femei (n=56)		t	p
	Abs.	P \pm ES%	Abs.	P \pm ES%		
Până la 19	1	1,23 \pm 1,2	-		1,0	p > 0,05
20-29	1	1,23 \pm 1,2	2	3,57 \pm 2,5	0,8	p > 0,05
30-39	2	2,47 \pm 1,7	3	5,36 \pm 3,0	0,9	p > 0,05
40-49	17	20,98 \pm 4,5	8	14,3 \pm 4,7	1,0	p > 0,05
50-59	26	32,13 \pm 5,2	16	28,57 \pm 6,0	0,5	p > 0,05
60-69	21	25,92 \pm 4,9	15	26,78 \pm 5,9	0,1	p > 0,05
70 și mai mult	13	16,04 \pm 4,1	12	21,42 \pm 5,5	0,8	p > 0,05

Acuza de bază a 115 ($83,9 \pm 3,4\%$, $p < 0,001$) pacienți care au solicitat ajutor medical a fost prezența sindromului dureros cu diverse niveluri de intensitate. 36 ($26,3 \pm 3,8\%$, $p < 0,001$) de bolnavi s-au plâns de existența tumorii palpabile, 89 ($64,9 \pm 4,1\%$, $p < 0,001$) de pacienți de slăbirea generală a organismului, 70 ($51,1 \pm 4,3\%$, $p < 0,001$) de scăderea ponderală, 8 ($5,8 \pm 2,0\%$, $p < 0,05$) pacienți de febră. Din totalul de pacienți, 26 ($18,9 \pm 3,3\%$, $p < 0,001$) au avut fracturi patologice ale oaselor, 19 ($13,9 \pm 2,9\%$, $p < 0,001$) pacienți au acuzat tuse, 17 ($12,4 \pm 2,4\%$, $p < 0,001$) de pacienți - dispnee. S-au remarcat cazuri singulare de icter, vomă și grețuri. Diversitatea acuzelor bolnavilor se datorcă diversității de localizare a metastazelor la acest grup de persoane.

Figura 7 reprezintă timpul ce s-a scurs de la momentul apariției primelor semne morbide până la stabilirea diagnosticului de tumoare malignă. La 55 ($40,1 \pm 4,2\%$, $p < 0,001$) de pacienți procesul malign s-a depistat în primele 3 luni. La 41 ($30 \pm 3,9\%$, $p < 0,001$) de bolnavi tumoarea malignă s-a depistat în perioada de până la 6 luni, la 26 ($19 \pm 3,4\%$, $p < 0,001$) de bolnavi – până la 12 luni, la 5 ($3,6 \pm 1,6\%$, $p < 0,05$) bolnavi – de la 12 la 18 luni, la 7 ($5,1 \pm 1,9\%$, $p < 0,05$) bolnavi – de la 18 la 24 de luni, la 3 ($2,2 \pm 1,3\%$, $p > 0,05$) bolnavi – până la 36 de luni.

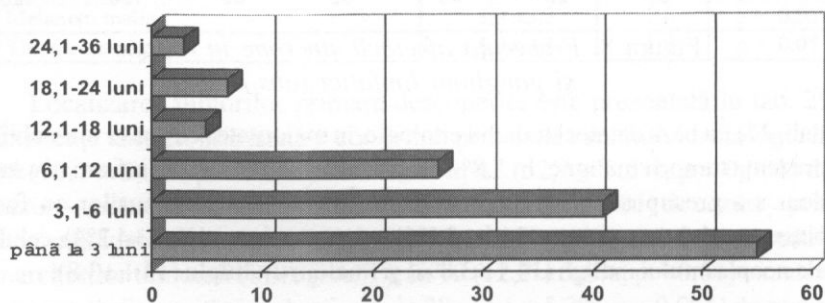


Figura 7. *Termenul de la debutul bolii până la stabilirea diagnosticului de tumoare malignă la pacienții cu afectare sincronă a câtorva organe și grupuri de ganglioni limfatici (luni)*

În acest grup de bolnavi, metastaze în ganglioni limfatici au fost descoperite la 42 ($30,6 \pm 3,9\%$, $p < 0,001$) de persoane. Afectarea ganglionilor mediastinului a fost remarcată la 18 ($13,1 \pm 2,9\%$, $p < 0,01$) pacienți, a ganglionilor transabdominali – la 4 ($9,5 \pm 2,5\%$, $p < 0,01$) pacienți, cervicali – la 6 ($14,3 \pm 2,9\%$, $p < 0,001$) pacienți, supraclaviculari – la 11 ($26,2 \pm 3,8\%$, $p < 0,001$) persoane, axilari – la 13 ($31 \pm 3,9\%$, $p < 0,001$) persoane, inghinali – la 7 ($16,6 \pm 3,2\%$, $p < 0,001$) persoane.

La examinarea a 107 ($78,1 \pm 4,0\%$, $p < 0,001$) pacienți din acest grup s-a descoperit afectarea cu metastaze a oaselor, la 11 ($8 \pm 2,3\%$, $p < 0,01$) pacienți – metastaze în ficat, la 23 ($16,8 \pm 3,2\%$, $p < 0,001$) de pacienți – în plămâni, la 2 ($1,45 \pm 1,0\%$, $p > 0,05$) pacienți – în creier, la 19 ($13,8 \pm 2,9\%$, $p < 0,001$) pacienți – în țesuturi moi, la 23 ($16,8 \pm 3,2\%$, $p < 0,001$) de pacienți – în alte organe (fig. 8).

Un lot de 85 ($62 \pm 4,1\%$, $p < 0,001$) de pacienți cu metastaze sincrone ale tumorii maligne în organe și ganglioni a fost supus studiului citologic

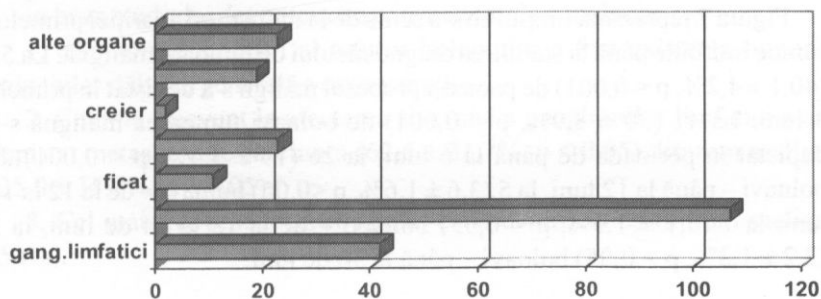


Figura 8. Frecvența afectării sincrone în organe și ganglioni limfatici (abs.)

(tab. 27). În baza datelor studiului citologic, în majoritatea cazurilor s-a stabilit prezența tumorii maligne. În 5,8% cazuri materialul nu a fost informativ sau doar s-a presupus existența cancerului. În majoritatea cazurilor au fost obținute celule canceroase ($34,1 \pm 5,1\%$), adenocarcinom ($18,8 \pm 4,2\%$), celule ale neoplasmului malign ($14,1 \pm 3,8\%$) și mielom multiplu ($14,1 \pm 3,8$).

Tabelul 27. Rezultatele examenului citologic ($n=85$)

Rezultatele	Abs.	P \pm ES%	t	P
Celule de cancer	29	34,1 \pm 5,1	6,6	p < 0,001
Cancer glandular	16	18,8 \pm 4,2	4,5	p < 0,001
Limfom malign*	2	2,4 \pm 1,7	1,4	p > 0,05
Carcinom pavimentos	4	4,7 \pm 2,3	2,0	p < 0,05
Celule ale tumorii maligne	12	14,1 \pm 3,8	3,7	p < 0,001
Material neinformativ	5	5,8 \pm 2,5	2,3	p < 0,05
Mielom multiplu	12	14,1 \pm 3,8	3,7	p < 0,001
Sarcom	2	2,4 \pm 1,7	1,4	p > 0,05
Cancer suspectat	1	1,2 \pm 1,2	1,0	p > 0,05
Cancer nediferențiat	2	2,4 \pm 1,7	1,4	p > 0,05

*Limfomul malign nu presupune existența unei tumori primare, dar până la stabilirea diagnosticului respectiv, afecțiunea ganglionilor limfatici era interpretată drept afecțiune metastazică din focar primar nedeterminat.

Studiul histologic al materialului obținut a fost efectuat în cazul a 51 ($60,0 \pm 5,3\%$, p < 0,001) de bolnavi. Datele sunt prezentate în tab. 28 cel mai frecvent au fost depistate metastaze de adenocarcinom ($39,3 \pm 6,8\%$), mielom multiplu ($9,8 \pm 4,2\%$), metastaze canceroase ($9,8 \pm 4,2\%$).

Tabelul 28. Rezultatele examenului histologic (n=51)

Rezultatele	Abs.	P ± ES%	t	p
Mielom multiplu	5	9,8 ± 4,2	2,3	p < 0,05
Adenocarcinom	20	39,3 ± 6,8	5,8	p < 0,001
Carcinom solid	4	7,8 ± 3,8	2,1	p < 0,05
Metastază a cancerului	5	9,8 ± 4,2	2,3	p < 0,05
Carcinom renal	3	5,9 ± 3,3	1,8	p > 0,05
Sarcom	2	3,9 ± 2,7	1,4	p > 0,05
Cancer nediferențiat	2	3,9 ± 2,7	1,4	p > 0,05
Cancer pavimentos	4	7,8 ± 3,8	2,1	p < 0,05
Melanom malign	3	5,9 ± 3,3	1,8	p > 0,05
Tumoare malignă	3	5,9 ± 3,3	1,8	p > 0,05

Localizarea tumorilor primare descoperite este prezentată în tab. 29. Existența tumorii primare s-a confirmat prin datele studiului histologic în 58 (70,7 ± 5,0%, p < 0,001) de cazuri, în 43 (52,4 ± 5,5%, p < 0,001) de cazuri – prin studiu citologic, în 35 (42,7 ± 5,5%, p < 0,001) de cazuri – prin date radiologice, în 8 (9,8 ± 3,3%, p < 0,05) cazuri – prin rezultatele cercetării markerilor tumorali (PSA și AFP), în 10 (12,2 ± 3,6%, p < 0,01) cazuri – prin ecografia cavității abdominale, în 28 (34,1 ± 5,2%, p < 0,001) de cazuri – prin metode endoscopice.

Tabelul 29. Focarul identificat la pacienții cu afectare metastazică sincronă a organelor și ganglionilor limfatici (n = 82)

Localizarea	Abs.	P ± ES%	t	P
Prostată	7	8,4 ± 3,1	2,7	p < 0,01
Stomac	1	1,2 ± 1,2	1,0	p > 0,05
Plămân	35	42,7 ± 5,5	7,8	p < 0,001
Mielom multiplu	13	15,8 ± 4,0	3,9	p < 0,001
Glandă mamară	7	8,6 ± 3,1	2,8	p < 0,01
Ficat	1	1,2 ± 1,2	1,0	p > 0,05
Col uterin	2	2,5 ± 1,7	1,5	p > 0,05
Laringe	1	1,2 ± 1,2	1,0	p > 0,05
Corp uterin	1	1,2 ± 1,2	1,0	p > 0,05
Rinichi	9	10,9 ± 3,4	3,2	p < 0,01
Pleură	1	1,2 ± 1,2	1,0	p > 0,05
Țesuturi moi	2	2,5 ± 1,7	1,5	p > 0,05
Colon	1	1,2 ± 1,2	1,0	p > 0,05
Piele	1	1,2 ± 1,2	1,0	p > 0,05

Prin urmare, în baza studiului dat, se pot trage următoarele concluzii:

1. Afectarea sincronă a organelor, țesuturilor, ganglionilor limfatici a fost depistată în 61,76% cazuri, din care afectarea diferitor grupe ale ganglionilor limfatici a fost relevată la $6,8 \pm 7,9\%$ pacienți.

2. Acuza de bază la această grupă de pacienți a fost sindromul algic exprimat diferit $83,9 \pm 3,4\%$.

3. Cel mai frecvent la afectarea metastazică sincronă a organelor și grupurilor de ganglioni limfatici s-au depistat metastaze de adenocarcinom $39,3 \pm 6,8\%$, mielom multiplu $9,8 \pm 4,2\%$ și metastaze de cancer $9,8 \pm 4,2\%$.

4. În baza studiului efectuat nu au fost depistate acuze și tablouri clinice specifice caracteristice pentru un focar primar sau altul.

5. Cel mai frecvent focarul primar este localizat în plămâni – $42,7 \pm 5,5\%$, pe locul doi se plasează mielomul multiplu $15,8 \pm 4,0\%$, pe locul trei – rinichii $10,9 \pm 3,4\%$, pe locul patru – prostata $8,4 \pm 3,1\%$.

Capitolul 4.

ALGORITMUL CERCETĂRII DIAGNOSTICE CU AFECȚIUNE METASTATICĂ FĂRĂ FOCĂR PRIMAR DEPISTAT

Pentru crearea algoritmului de diagnostic, adică a căii optimale de determinare a focarului primar și estimare a răspândirii procesului metastatic au fost utilizate următoarele metode informaționale și statistice de calcul: 1. informativitatea (cu utilizarea măsurii Shannon) diferitor componente ale fiecărei metode de diagnostic; 2. semnificația fiecărei metode de diagnostic; 3. frecvența determinării corecte a localizării tumorii primare și răspândirii procesului metastatic; 4. veridicitatea fiecărei metode de diagnostic.

Tabelul 30. *Informativitatea diferitor metode de diagnostic la bolnavii cu afectări metastatice solitare ale organelor*

Metode de diagnostic	Informativitatea
Ro-grafia oaselor	0,090
Ro-grafia pulmonilor	0,078
Scintigrafia scheletului	0,070
Examenul histologic	0,061
USG prostatei	0,058
Irigografia	0,054
TC a craniului	0,053

A fost întreprinsă o tentativă de a găsi o legătură statistică a localizărilor afectării metastatice a ganglionilor limfatici, organelor și țesuturilor cu rezultatele metodelor instrumentale, morfologice și biochimice de diagnostic,

care au fost utilizate pentru depistarea focarului primar și estimarea răspândirii procesului tumoral, și de a determina semnificația lor de diagnostic. În tab. 30 și 31 este prezentată consecutivitatea acestor semne în descreșterea procesului de informativitate.

După cum se vede din datele prezentate, cea mai mare informativitate posedă următoarele metode de diagnostic: Ro-grafia oaselor (0,090), pulmonilor (0,078) și scintigrafia scheletului (0,070) la bolnavii cu metastaze solitare în organe, iar la pacienții cu afectare metastazică a ganglionilor limfatici (solitar sau combinat) cele mai informative au fost Ro-grafia mediastinului (0,088) și Ro-grafia pulmonară (0,070).

Tabelul 31. *Informativitatea diferitor metode de diagnostic la bolnavii cu metastaze solitare în ganglionii limfatici*

Metode de diagnostic	Informativitatea
Ro-grafia mediastinului	0,088
Ro-grafia pulmonilor	0,070
Ro-grafia oaselor	0,067
Examenul histologic	0,066
USG g/l retroperitoneali	0,065

În tab. 32 și 33 sunt prezentate datele eficacității determinării localizării și răspândirii procesului metastatic prin diferite metode de diagnostic.

În grupul bolnavilor cu metastaze solitare în creier diagnosticul a fost stabilit în 100% cazuri prin TC, iar în grupul bolnavilor cu metastaze solitare în plămâni – în $94,7 \pm 1,5\%$ ($p < 0,001$) prin Ro-grafia organelor cutiei toracice. După datele laparoscopiei, caracterul metastatic al procesului tumoral a fost depistat în $71,4 \pm 2,9\%$ ($p < 0,001$) cazuri la pacienții cu tumori ale cavității abdominale și bazinului mic. În afectările metastatice ale oaselor diagnosticul concret a fost stabilit în $81,8 \pm 2,5\%$ ($p < 0,001$) cazuri prin Ro-grafia oaselor și $95 \pm 1,4\%$ ($p < 0,001$) – prin scintigrafia scheletului.

În grupul de bolnavi cu afectarea mai multor colectori de ganglioni limfatici caracterul metastatic al procesului tumoral a fost confirmat în $90 \pm 1,9\%$ ($p < 0,001$) de cazuri în baza datelor USG, iar în $72,5 \pm 2,9\%$ ($p < 0,001$) – în baza datelor Ro-grafiei organelor cutiei toracice. În afectările multiple ale ganglionilor limfatici și/sau ale organelor eficacitatea depistării metastazelor a fost de $93,2 \pm 1,6\%$ ($p < 0,001$) conform datelor scintigrafiei scheletului, de $87 \pm 2,2\%$ ($p < 0,001$) – conform datelor Ro-grafiei oaselor,

Tabelul 32. Eficacitatea metodelor de diagnostic al afectării metastatice la bolnavii cu metastaze solitare în organe

Metode de diagnostic	Eficacitatea diagnosticului procesului tumoral în dependență de localizarea metastazelor (%) $p < 0,001$				
	Creier	Tumorile cav. abdominale	Plămâni	Oase	Ficat
Ro-grafia pulmonilor			94,7 ± 1,5		
TC a organ. baz. mic		33,3 ± 3,1			
TC a creierului	100,0 ± 0,0				
Ro-grafia oaselor				81,8 ± 2,5	
USG ficatului					87,5 ± 2,1
Scintigrafia scheletului				95,0 ± 1,4	
Laparoscopia		71,4 ± 2,9			50,0 ± 3,2
USG bazinului mic		50,0 ± 3,2			

de $82,7 \pm 2,5\%$ ($p < 0,001$) – conform datelor Ro-grafiei organelor cutiei toracice, de $75 \pm 2,8\%$ ($p < 0,001$) – conform TC a creierului.

În afară de analiza statistică efectuată, estimarea aportului fiecărei metode în diagnostic a fost efectuată prin metoda de studiu și cunoaștere a caracterelor. Ea arată eficacitatea medie de determinare a răspândirii procesului tumoral pe toate localizările separat prin fiecare metodă de diagnostic (tab. 32 și 33). Acest indice poate fi de la 1 până la 100%.

Cei mai înalți indici ai veridicității medii a depistării metastazelor solitare în organe au fost obținuți prin metodele radiologice de examinare ($70 \pm 4,8\%$, $p < 0,001$), endoscopice ($68,2 \pm 5,1\%$, $p < 0,001$), morfologice ($62,6 \pm 5,1\%$, $p < 0,001$), USG ($89,6 \pm 3,2\%$, $p < 0,001$). Veridicitatea medie de determinare a răspândirii procesului metastazic în ganglionii limfatici după datele Ro-grafiei a fost de $50,4 \pm 5,3\%$ ($p < 0,001$), a metodelor endoscopice – de $34,6 \pm 5,0\%$ ($p < 0,001$), a examenului morfologic – de $34 \pm 4,9\%$ ($p < 0,001$). În grupul bolnavilor cu metastaze multiple cei mai înalți indici ai veridicității procesului tumoral au fost observați la Ro-grafie ($74,2 \pm 3,6\%$, $p < 0,001$), TC ($73,4 \pm 3,7\%$, $p < 0,001$), scintigrafie ($65,2 \pm 3,9\%$, $p < 0,001$), USG ($60,6 \pm 4,1\%$, $p < 0,001$), examenul morfologic ($56,4 \pm 4,1\%$, $p < 0,001$).

Tabelul 33. *Eficacitatea metodelor de diagnostic la bolnavii cu afectare metastazică a ganglionilor limfatici*

Metodele de diagnostic	Eficacitatea diagnosticului procesului tumoral în dependență de localizarea metastazelor (%) $p < 0,001$		
	Ganglionii limfatici retroperitoneali	Afectarea mai multor colectori de ganglioni	Afectarea multiplă a ganglionii limfatici și/sau a organelor
Ro-grafia pulmonilor		72,5 ± 2,9	82,7 ± 2,5
TC a organ. baz. mic			37,6 ± 3,1
TC a creierului			75 ± 2,8
Ro-grafia oaselor			87 ± 2,2
USG g/l retroperiton.	50,0 ± 4,4	90,0 ± 1,9	66,6 ± 3,1
Scintigrafia scheletului			93,2 ± 1,6
Laparoscopia	100,0 ± 0,0		66,6 ± 3,1
USG ficatului			54,8 ± 3,2

În tab. 34 sunt prezentate cele mai efective metode de diagnostic, cu ajutorul cărora a fost determinată răspândirea procesului la pacienții cu diferite localizări ale metastazelor.

Tabelul 34. *Eficacitatea metodelor de diagnostic în evaluarea răspândirii procesului tumoral*

Metode de diagnostic	Eficacitatea evaluării răspândirii procesului tumoral (%)		
	La bolnavi cu metastaze solitare în organe	La bolnavi cu proces metastazic în g/ limf.	La bolnavi cu metastaze multiple
Ro-graf. org. cutici torac.	70,0	50,4	74,2
TC	55,8	32,6	73,4
USG	59,6	31,4	60,6
Scintigrafia scheletului	31,4	31,4	65,2
Endoscopia	68,2	34,6	46,4
Citologia	35,3	35,8	53,8
Histologia	62,2	34,0	56,4
Marcherii tumorali	41,3	29,0	45,2
	$\chi^2 = 23,5$ GL 12 $p < 0,05$	$\chi^2 = 25,2$ GL 12 $p < 0,05$	$\chi^2 = 34,2$ GL = 12 $p < 0,001$

După cum vedem, pentru pacienții cu metastaze solitare în organe și țesuturi, cele mai precise metode de diagnostic al răspândirii procesului au fost Ro-grafia organelor cutiei toracice (70,0), metodele endoscopice (68,2) și investigațiile morfologice (62,2). Pentru grupele de pacienți cu afectarea ganglionilor limfatici cea mai precisă metodă a depistării răspândirii procesului a fost Ro-grafia organelor cutiei toracice (50,4). La pacienții cu metastaze multiple în ganglionii limfatici, țesuturi, organe cel mai precis a fost depistată răspândirea procesului utilizând Ro-grafia organelor cutiei toracice (74,2), TC (73,4), scintigrafia scheletului osos (65,2), ecografia organelor interne (60,6).

Cea mai efectivă metodă de diagnostic al răspândirii procesului tumoral la bolnavii cu afectarea ganglionilor limfatici mediastinali este Ro-grafia ($88,5 \pm 2,7\%$, $p < 0,001$), la bolnavii cu afectarea ganglionilor limfatici axilari – examenul histologic ($71 + 3,9\%$, $p < 0,001$), la pacienții cu metastaze solitare în plămâni cea mai efectivă este metoda Ro-grafiei ($87,3 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$). Pentru pacienții cu afectare solitară a oaselor cea mai precisă metodă a aprecierii răspândirii procesului este metoda Ro-grafiei ($90,0 + 2,6\%$, $p < 0,001$) și scintigrafia scheletului osos ($85,0 \pm 3,1\%$, $p < 0,001$) (tab. 35).

Tabelul 35. Eficacitatea metodelor de diagnostic în funcție de localizarea metastazelor

Localizarea metastazelor	Eficacitatea în dependență de localizarea metastazelor (%)					
	p < 0,001					
	TC	USG	Scinti-grafia	Endos-copia	Ro-grafia	Histolo-gia
G/l mediastinali					88,5+ 2,7	
G/l cervicali		52,0+ 4,3		70,5 + 3,9		
G/l axilari						71,0+ 3,9
Mt multiple în g/l. și/sau organe						
Plămâni				41,0 + 4,2	87,3+ 2,8	
Oase	40,0+ 4,2		85,0 ± 3,1		90,0+ 2,6	
Ficat	68,0+ 3,8					

Tabelul 36. Eficacitatea diferitor metodele de diagnostic în identificarea focarului primar (%)

Localizarea focarului primar	Metode de diagnostic									
	USG		Ro-grafia		Endosco- pia		Morfolo- gia		Altele	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%
Laringe					1	3,1	1	0,9		
Plămân			40	93,0	27	84,4	25	22,5	4	11,1
Stomac					2	6,3	2	1,8	2	5,6
Ficat	4	13,4					1	0,9		
Intestin	1	3,3					4	3,6		
Rinichi	11	36,7	3	7,0			6	5,4	5	13,9
Prostată	10	33,4					10	9,0	8	22,2
Vez. urinară	1	3,3			1	3,1	1	0,9		
Uretră					1	3,1	1	0,9		
Testicul							1	0,9	1	2,8
Ovar	1	3,3					2	1,8	1	2,8
Corp uterin	1	3,3					3	2,7	3	8,3
Col uterin	1	3,3					4	3,6	4	11,1
Gl. mamară							9	8,1	8	22,2
Piele							2	1,8		
Țesut moale							6	5,4		
Oase							1	0,9		
Pleură							1	0,9		
Limfom malign, mielom multip.							32	27,1		
Suprarenale							1	0,9		
Total	30	100	43	100	32	100	111	100	36	100

După cum se vede din datele prezentate (tab. 36), conform rezultatelor examenului ecografic, au fost depistate tumori ale prostatei la 10 pacienți, tumori hepatice - 4 pacienți, renale - 11 pacienți, tumori ovariene, ale corpului uterin și vezicii urinare câte - 1 pacient. Radiologic focarul primar a fost depistat în plămâni - 40 pacienți, în rinichi - 3 pacienți. Cu ajutorul metodelor endoscopice tumora primară a fost depistată în plămâni la 27 de pacienți, la 2 pacienți - în stomac, câte 1 în vezica urinară, uretră, laringe.

Conform rezultatelor morfologice ale investigațiilor, au fost depistate 25 cazuri de tumori pulmonare, 10 cazuri de tumori ale prostatei, 9 cazuri

de cancer al glandei mamare, 9 tumori ale sistemului reproductiv feminin, 6 tumori renale, 7 cazuri de tumori ale tractului digestiv, 6 tumori ale țesuturilor moi, 2 tumori ale pielii, 1 caz de tumoră laringiană, vezicii urinare, testiculului, pleurei, suprarenalelor și oaselor. La 32 de pacienți cu ajutorul examenului morfologic au fost depistate patologii sistemice hematologice (limfom malign, mielom multiplu).

În rubrica „alte” au fost incluse cazurile de depistare a localizării tumorii primare prin alte metode de examinare: la 8 pacienți cancerul glandei mamare a fost depistat către mamolog, la urolog - 8 cazuri de cancer al prostatei și 1 caz de tumoră a testiculului, la investigația ginecologică au fost depistate 4 cazuri de tumori ale colului uterin și 3 cazuri de tumori ale corpului uterin. Prin intermediul CT au fost depistate 5 tumori renale, prin intermediul markerilor a fost depistată o tumoră a testiculului și 2 tumori hepatice.

Așadar, în urma determinării semnificației de diagnostic al metodelor de examinare în depistarea tumorii primare și estimării răspândirii procesului tumoral, noi am încercat să formăm un algoritm optimal de examinare clinică a bolnavilor cu metastaze de tumori maligne fără focar primar identificat, în funcție de localizarea afectării metastazice.

ALGORITMUL DIAGNOSTIC

Etapa inițială

Scopul: depistarea pacienților cu tumori neoncologice și excluderea lor din studiul de mai departe.

Metoda de atingere a scopului: studierea rezultatelor paraclinice la etapa prespitalicească (documentele de însoțire pe care se bazează diagnoza de trimitere, radiografia, TC, USG).

Rezultatele prevăzute: excluderea pacienților cu maladii non-tumorale din cercetarea ulterioară și trimiterea acestora în staționarele specializate de profil neoncologic, fapt ce exclude procedurile diagnostice suplimentare inutile și limitează numărul persoanelor care urmează a fi supuse cercetării intenționate.

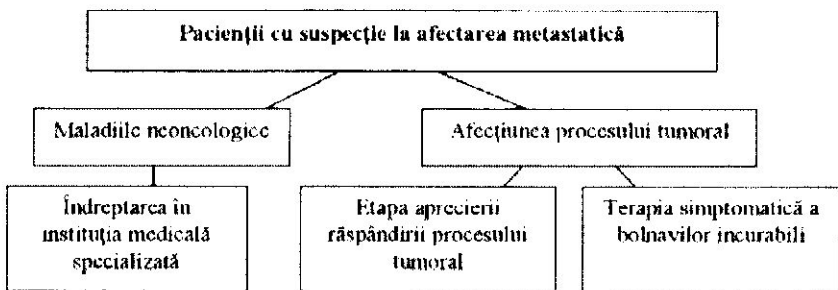


Figura 9. Algoritm diagnostic la etapa I până la investigația spitalicească

Rezumat: la etapa dată, în baza studierii documentației însoțitoare, se exclud din studiul ulterior pacienții cu patologii neoncologice. Bolnavii cu manifestarea afecțiunii tumorale sunt supuși investigației la etapa următoare pentru specificarea diagnozei, excepție făcând bolnavii incurabili.

Aprecierea răspândirii procesului tumoral (II)

Scopul: aprecierea răspândirii procesului tumoral.

Metoda de atingere a scopului: tuturor bolnavilor li se efectuează un complex standard de măsuri diagnostice, care permit precizarea răspândirii reale a afecțiunii tumorale.

Rezultatele prevăzute: aprecierea răspândirii procesului va permite elaborarea tacticii de diagnosticare și curative.

În cazul identificării tumorii primare sau constatării maladiei limfoproliferative, preexaminarea și tratarea bolnavului se efectuează conform standardelor de uz general pentru depistarea unităților nozologice, iar examinarea efectuată se apreciază ca fiind efectivă, permițând identificarea afecțiunii tumorale, a caracterului său și modificarea evaluării sale preliminare, cum ar fi metastaza fără focarul primar identificat.

În urma efectuării ansamblului de măsuri, prevăzute de algoritmul diagnostic al etapei a doua a cercetării prespitalicești, bolnavul poate fi clasat în unul din grupurile condiționale menționate mai jos, în dependență de răspândirea reală a afecțiunii tumorale:

1. Afectarea izolată a ganglionilor limfatici
2. Afectarea izolată a oaselor

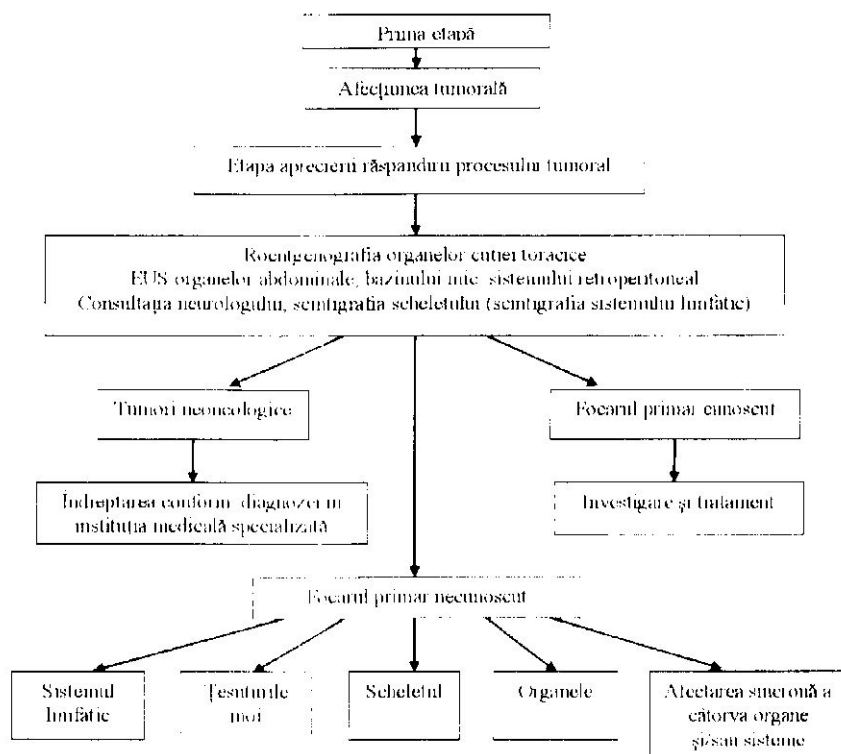


Figura 10. Algoritmul diagnostic la etapa II de investigație (aprecierea răspândirii afecțiunii procesului tumoral)

3. Afectarea izolată a organului
4. Afectarea izolată a țesuturilor moi
5. Afectarea sincronă a câtorva sisteme

Fiecare dintre grupurile respective se divizează în subgrupuri în dependență de răspândirea afectării tumorale: metastază solitară, metastaze multiple în extremitatea unui organ sau sistem. Face excepție grupul bolnavilor cu afectarea sincronă a câtorva organe și/sau sisteme, care nu se subdivizează în subgrupuri.

Rezumat: la etapa II, după analiza datelor radiologice ale organelor cutiei toracice, EUS organelor abdominale, bazinului mic, consultația neurologului, scintigrafia scheletului și ganglionilor limfatici, se apreciază

răspândirea afecțiunii metastatice, bolnavul fiind încadrat în una din grupe: izolarea afectării ganglionilor limfatici, oaselor, organelor, țesuturilor moi sau afectarea sincronă a câtorva organe și sisteme. La rândul lor, grupele se împart în subgrupe, în funcție de numărul de metastaze. Pe parcursul investigației, la etapa dată e posibilă depistarea tumorii primare. În acest caz, în continuare se efectuează investigații și tratament corespunzător diagnozei.

Etapa colectării materialului pentru investigarea morfologică (III)

Scopul: colectarea materialului pentru investigarea citologică și morfologică din organele și țesuturile afectate de tumoare.

Metoda de atingere a scopului: efectuarea puncției și/sau biopsiei ganglionului limfatic, organului, țesuturilor moi.

Rezultatele prevăzute: determinarea apartenenței histogenetice a tumorii.

În urma măsurilor diagnostice efectuate tumoarea se identifică după structura morfologică, conform căreia pacienții se divizează în următoarele grupuri:

1. Bolnavii la care nu au fost depistate semne de dezvoltare tumorală. În acest grup pot fi incluși pacienții cu maladii nespecifice și specifice, care simulează afecțiunea tumorală. Persoanele date, în continuare, sunt trimise la tratament în instituțiile medicale specializate.

2. Bolnavii la care a fost depistat limfomul. Acești pacienți urmează a fi supuși examinărilor ulterioare, tratamentului și observației medicului hematolog.

3. Bolnavii la care au fost depistate metastaze ale melanomului urmează a fi examinați la etapa următoare - căutarea focarului primar.

4. Bolnavii la care au fost depistate metastaze canceroase sau ale tumorii maligne fără precizarea histogenezei. Aceste persoane urmează a fi examinate la etapa următoare - căutarea focarului primar.

Rezumat: la etapa dată se identifică histogeneza tumorii pe calea investigației materialului morfologic obținut prin puncție și biopsie; pacienții se împart în următoarele grupe:

- Lipsesc simptomele de creștere a tumorii;
- Limfom malign;
- Metastaze de melanom malign;

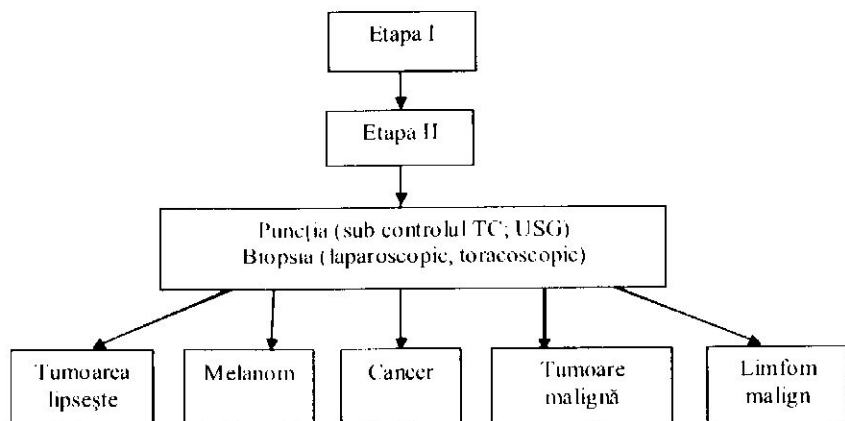


Figura 11. Algoritm diagnostic la etapa III de investigație

- Metastaze ale tumorilor maligne;
- Metastaze de cancer.

Bolnavii primului grup sunt excluși în continuare din studiu; în cazul depistării limfomului malign, investigația și tratamentul ulterior sunt sub observația hematologului. Pacienții cu metastaze de melanom malign, cancer și tumori maligne fără precizarea histogenetică sunt supuși investigației la etapa următoare.

Etapa de depistare a focarului primar (IV)

Scopul: depistarea localizării focarului primar.

Metoda de atingere a scopului: în conformitate cu localizarea și structura histologică a metastazelor depistate se efectuează preexaminarea bolnavilor.

Rezultatele prevăzute: depistarea focarului primar la o serie de pacienți, fapt ce permite efectuarea tratamentului corespunzător diagnozei.

Depistarea focarului primar la pacienții cu metastaze ale melanomului

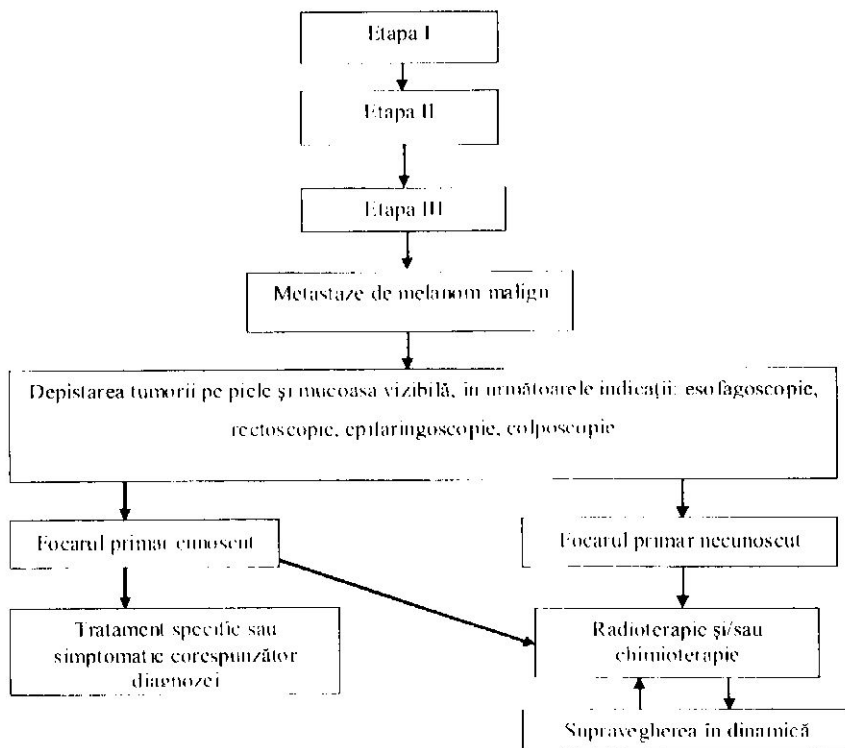


Figura 12. Algoritm diagnostic la etapa IV de investigație cu afectarea combinată a câtorva organe și/sau sisteme ale melanomului metastatic

Depistarea focarului primar la pacienții cu metastaze canceroase

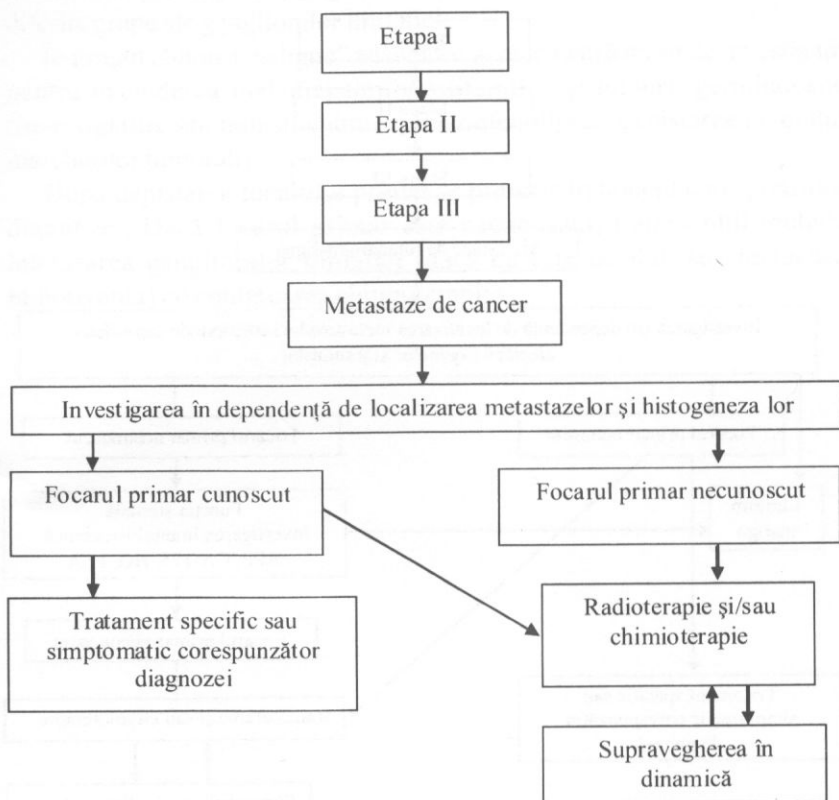


Figura 13. Algoritm diagnostic la etapa de investigație IV în cazul afectării cu metastaze de cancer

Depistarea focarului primar la pacienții cu metastaze ale tumorii maligne

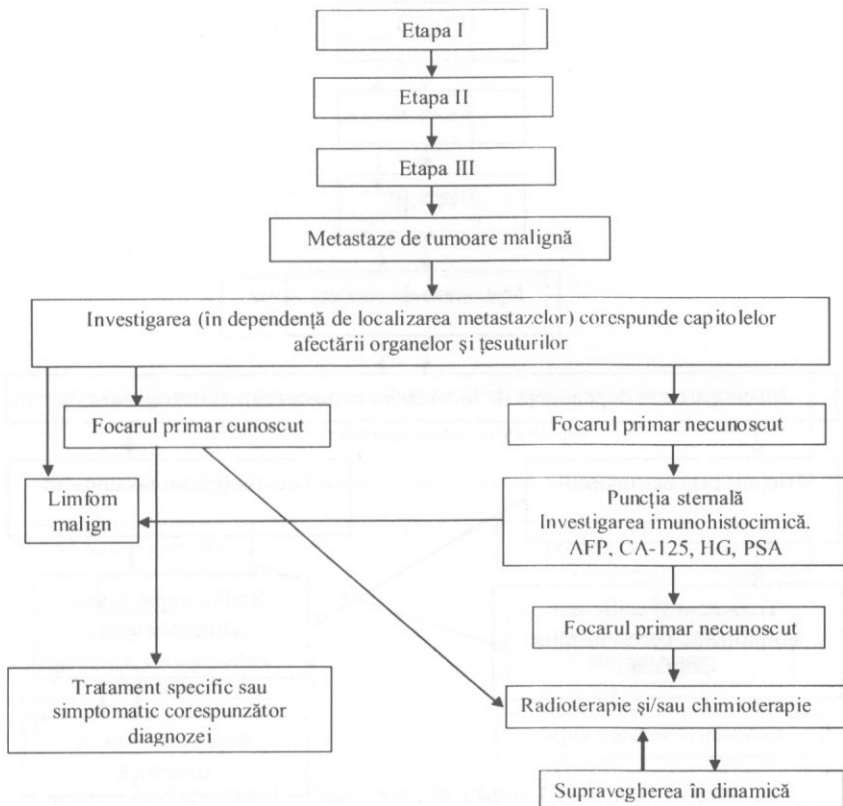


Fig. 14. Algoritm diagnostic la etapa de investigație IV în cazul afectării cu metastaze tumorale maligne

Rezumat: La etapa dată se înfăptuiește căutarea focarului primar în corespundere cu structura histologică și răspândirea acestuia. În grupul bolnavilor cu metastaze de melanom malign o deosebită atenție se atrage anamnezei și investigării pielii și mucoasei vizibile. În depistarea focarului primar se efectuează tratamentul corespunzător diagnozei. Dacă focarul primar este necunoscut, tratamentul include radioterapie și chimioterapie.

În grupele „cancer” și „tumori maligne” căutarea focarului primar se efectuează în corespundere cu localizarea metastazelor și structura lor

histologică. Tactica diagnostică la aceste grupe este asemănătoare și se bazează în special pe datele metastazării tumorii unei sau altei localizări în diferite grupe ale ganglionilor limfatici.

În grupul „tumori maligne” adăugător se efectuează un șir de investigații pentru excluderea maladiei limfoproliferative și tumorii germinogene (investigațiile imunohistochimice, imunofenotipice, depistarea nivelului markerilor tumorali).

După depistarea focarului primar se prescrie tratament corespunzător diagnozei. Dacă focarul primar este necunoscut, tratamentul include înlăturarea ganglionilor limfatici (dacă nu este posibil, se efectuează radioterapia) cu continuarea chimioterapiei.

ÎNCHEIERE

Conform datelor diversilor autori, pacienții cu metastaze ale tumorii maligne fără focar primar depistat constituie de la 0,5 la 15%, care pentru prima dată au solicitat asistență medicală oncologică [1, 7, 29, 76, 143, 232]. Frecvența metastazelor tumorii maligne fără focar primar depistat depășește indicii morbidității oncologice a diverselor localizări și ocupă locul 8 în structura morbidității prin tumori maligne în statistica mondială [8, 138, 232]. În 2007, în Moldova, morbiditatea prin această patologie a constituit 6,9 ‰, în 2008 – 7,3 ‰ (ceea ce în structura morbidității corespunde cu 3,3% și 3,9%). Imposibilitatea depistării focarului primar nu permite elaborarea în timp a tacticilor optime de tratament. Totodată, la o serie de persoane, complexul măsurilor medicale duce la remisiune stabilă, prelungind considerabil viața și menținându-i calitatea [3, 11, 28, 167, 169].

Introducerea în practica clinică a tomografiei cu ultrasunete, computerizată, cu rezonanță magnetică, utilizarea amplă a imunodiagnosticului, succesele endoscopiei au îmbunătățit indicii depistării tumorii primare în plan mondial, însă soluționarea integrală a problemei este imposibilă [11, 28, 76, 137, 233, 276]. De fapt, chiar și în clinicile unde există posibilitatea utilizării unei game largi de investigații diagnostice, identificarea focarului primar deseori este inefficientă. Efectuarea unui număr excesiv de investigații se datorează lipsei concepției științifice argumentate și algoritmului diagnostic adecvat [189, 258, 293]. Prin urmare, la etapa de diagnosticare se pierde inutil mult timp, cresc semnificativ cheltuielile economice [36, 87, 124, 149, 232].

Scopul nostru a fost să elaborăm un algoritm de căutare diagnostică a tumorii primare la pacienții cu metastaze ale tumorii maligne, fără depistarea focarului primar.

Studiul a inclus analiza foilor de observație clinică a 238 de persoane, care au fost investigate în baza metastazelor tumorii maligne primare, fără sesizarea primară a focarului: 123 (51,7±4,5%, $p < 0,001$) de bărbați și 115 (48,3 ±4,7%, $p < 0,001$) femei. Majoritatea pacienților au fost cuprinși în categoria de vârstă de la 50 la 69 de ani (tab. 1).

În funcție de gradul de răspândire a leziunilor neoplazice, pacienții au fost divizați în două grupuri mari: 91 (38,2 ±5,1%, $p < 0,001$) de pacienți cu leziune izolată a organelor sau a ganglionilor limfatici ai unui colector și 147 (61,8±4,0%, $p < 0,001$) de persoane cu leziune sincronică sau a câtorva organe, sau a organului și ganglionilor limfatici, sau a ganglionilor limfatici ai câtorva zone. Mai des întâlnită este leziunea sincronică a organelor, țesuturilor, ganglionilor limfatici - 137 (57,6%) de cazuri, ceea ce corespunde datelor diverselor cercetări, în care leziunile sincronice se întâlnesc în peste 50% din cazuri [7, 28, 104, 231, 293].

Durata de la apariția primelor simptome de boală până la diagnosticul tumorii metastatice a constituit de la 10 zile până la 5 ani. În medie, durata anamnezei a constituit 6,8±0,2 luni. Conform datelor internaționale, durata anamnezei constituie de la 4 până la 5,5 luni [7, 36, 49, 138, 169].

Toate acuzele prezentate au fost sistematizate în funcție de tipul lor (tab. 3). În baza cercetării nu au fost depistate acuze specifice sau imagini clinice, care ar caracteriza o localizare sau alta a tumorii primare. Acest fapt se datorează evoluției agresive primordiale și eterogenezei tumorii.

Toți pacienții au fost minuțios examinați în scopul evaluării răspândirii leziunilor tumorale și depistării focarului primar în funcție de starea generală, nivelul de manifestare a sindromului de durere și acordul de a efectua diagnosticul.

Procedeele de evaluare a diagnosticului maladiei a urmat respectarea consecutivității analizei informației și datelor obținute din:

Acuzele la adresarea primară (prezența unei sau mai multor formațiuni; prezența durerii; prezența slăbirii generale a organismului; pierderea ponderală; febră; dispnee, tuse, răgușeală, grețuri, vomă, constipație, icter).

1. Anamnezicul maladiei (durata, evoluția simptomelor, adresările anterioare la medic, tratamentul suportat, rezultatele investigațiilor citologice și morfologice anterioare etc.).

2. Examenul clinic (inspecția și palparca: pielii corpului, glandei tiroide, glandelor mamare, abdomenului, tuturor ganglionilor limfatici în regiunea cervicală, supraclaviculară, axilară, ilco-inghinală etc.).

3. Investigațiile radiografice (radiografia pulmonară, tomografia mediastinului, radiografia oaselor scheletului, tomografia computerizată, mamografia, urografia i/v, irigoscopia, angiografia).

4. Investigațiile endoscopice (laringoscopia, fibrobronhoscopia, fibroesofago-gastroduodenoscopia, colonoscopia, laparoscopia).

5. Investigațiile diagnostice specifice (USG glandei tiroide, glandelor mamare, organelor interne și bazinului mic, scintigrafia oaselor scheletului, puncția-biopsie cu ac subțire și examen citologic, nivelul markerilor tumoralii).

6. Examenul morfologic al piesei operate.

Noi am ținut cont de indicii standard pentru cercetarea citologică și în timpul primei etape a cercetării clinice complexe am efectuat biopsia prin puncție cu cercetarea ulterioară a materialului citologic [167, 176, 251].

În procesul investigării, 163 ($68,5 \pm 3,6\%$, $p < 0,001$) de pacienți au fost supuși examenului citologic al tumorii metastatice. În $16,5 \pm 7,1\%$ din cazuri s-a depistat tumoare malignă, în $27,5 \pm 6,7\%$ - cancer, în $23,05 \pm 6,9\%$ din cazuri s-a stabilit cancer de formă morfologică, în $7,3 \pm 7,5\%$ - metastaze de melanom malign, în $1,1 + 7,4\%$ - sarcom, $24,55 \pm 6,8\%$ - alte concluzii (în rubrica „alte” sunt incluse limfomul malign, mielomul multiplu, precum și cazurile când materialul pentru cercetare a fost neinformativ). Doar în 7% din cazuri, în baza citologiei, a fost determinată cu exactitate localizarea focarului primar, ceea ce corespunde integral datelor diverselor surse și constituie de la 10 la 51% din cazuri [142, 167, 203, 251, 252].

Conform opiniei majorității oncologilor, metodele de diagnostic citologic și histologic nu se exclud reciproc, ci se completează reciproc în procesul de căutare a focarului primar [137, 232, 293], de aceea, etapa a doua a diagnosticării morfologice a fost cercetarea histologică [84, 179].

Conform diverselor date, la cercetarea histologică a metastazelor tumorii maligne fără focar primar depistat în $80-93\%$ din cazuri este posibilă determinarea diferențierii și apartenenței histogenetice a celulelor neoplazice, iar în $25-78\%$ din cazuri presupunerea localizării focarului primar [24, 31, 92, 100, 169]. În prezenta lucrare investigarea histologică a fost efectuată în 131 ($55,04 \pm 4,4\%$, $p < 0,001$) de cazuri. Acest fapt a fost condiționat de gravitatea stării pacienților - $37,34\%$ (verificarea citologică, radiografică sau clinică a diagnozei); refuzul de a fi examinat - $7,6\%$ din pacienți. În $35,1 \pm 7,0\%$ din cazuri au fost depistate metastaze ale adenocarcinomului, în $11,45 \pm 8,2\%$ din cazuri - metastaze ale carcinomului

pavimentos, în $7,6 \pm 8,4\%$ - metastaze ale cancerului, în $5,3 \pm 8,5\%$ - metastaze ale cancerului nediferențiat, în $11,45 \pm 8,2\%$ - metastaze ale melanomului malign, în $3,05 \pm 8,6\%$ - tumoare malignă, în $3,05 \pm 8,6\%$ - metastaze ale cancerului cu celule renale clare. De asemenea, au fost obținute concluzii despre limfomul malign, mielomul multiplu și sarcom ($22,9 \pm 7,7\%$, $p < 0,01$). Rezultatele noastre corelează ne semnificativ cu datele diverselor cercetări, conform cărora metastazele adenocarcinomului constituie 34-85%, metastazele cancerului nediferențiat - 4-30%, metastazele carcinomului pavimentoasă - 1,8-10%, metastazele melanomului malign - 4% din cazuri [114, 117, 170, 211, 232].

În procesul de cercetare am elaborat un algoritm de aplicare a marcherilor tumorali la pacienții grupului dat (Certificat de Inovator nr. 4586 din 24.11.2007). În serul sangvin am stabilit nivelul următorilor marcheri tumorali: alfa-fetoproteina (AFP), antigenul prostatic specific (PSA), CA-125, HGT, CEA. Studiul marcherilor s-a efectuat la 13,4% din pacienți. Numărul mic de rezultate se datorează refuzului pacienților de a achiziționa costul investigației. Însă, chiar și în baza materialului obținut, a fost confirmată eficiența acestei metode de diagnostic pentru determinarea focarului primar [5, 14, 15, 18, 33, 40, 53, 69].

Din totalul de 238 de pacienți, tumoarea primară a fost depistată la 135 ($56,7 \pm 4,3\%$, $p < 0,001$), dintre care la 134 (99,3%) de persoane tumoarea a fost depistată în timpul vieții, în unul din cazuri localizarea focarului primar a fost depistată la autopsie. La 40 ($29,7 \pm 7,2\%$) de pacienți, focarul primar a fost depistat în plămâni. Cancerul de prostată a fost identificat în 10 ($7,42 \pm 8,3\%$) cazuri, cancerul renal - în 11 ($8,16 \pm 8,3\%$), limfoamele maligne - în 14 ($10,37 \pm 8,1\%$), mielomul multiplu - în 18 ($13,5 \pm 8,1\%$) cazuri (tab. 6). În 132 de cazuri ($97,8 \pm 1,3\%$, $p < 0,001$) tumoarea primară s-a confirmat în cursul studiului morfologic la pacienții în viață. La ceilalți pacienți tumoarea s-a confirmat din datele cercetărilor radiologice, endoscopice, ecografice și ale examinării clinice (tab. 7). La toți pacienții metastazarea a decurs variat, ceea ce nu permite stabilirea unei legități esențiale pentru diagnosticarea focarului primar.

Leziunea izolată a ganglionilor limfatici a fost depistată la 30 ($32,9 \pm 8,6\%$, $p < 0,05$) de pacienți, leziunea ganglionilor limfatici axilari - la 14 ($46,7 \pm 13,3\%$, $p < 0,01$) bolnavi. Din totalul bolnavilor, ($71,4 \pm 12,1\%$, $p < 0,001$) au fost supuși examenului citologic: la ($10,0 \pm 9,5\%$) au fost depistate celule maligne, la ($40,0 \pm 15,5\%$) au fost depistate metastaze de

melanom malign, la (20,0 ± 12,6%) - celule canceroase, la (10,0 ± 9,5 %) - limfom malign, la (10,0 ± 9,5 %) - cancer glandular (tab. 9). La (78,6 ± 10,9%, $p < 0,001$) din pacienți le-a fost efectuată biopsia ganglionilor limfatici cu examinarea histologică a materialului. În 5 (45,5 ± 13,3%, $p < 0,01$) cazuri au fost diagnosticate metastaze ale diverselor forme de cancer, în 6 (54,5 ± 15%, $p < 0,001$) cazuri - metastaze de melanom malign (tab. 10). Existența tumorii primare a fost confirmată prin datele studiului histologic în 2 (66,7%) cazuri, în 3 (100%) - prin studiu citologic, iar într-un caz (33,3%) - prin studiu radiologic. Tumoarea primară a fost depistată la 3 (33,3 ± 27,2%, $p > 0,05$) bolnavi și se localiza în glanda mamară și în plămâni (tab. 11).

Leziunea ganglionilor limfatici inghinali s-a întâlnit la 16 (53,3 ± 8,8%, $p < 0,001$) pacienți. Examenului citologic au fost supuși (93,75%) din pacienți: la (40,0 ± 12,6%) s-au confirmat metastaze de melanom malign, la (26,7 ± 11,4%) s-au depistat metastaze de carcinom pavimentos, la (20,0 ± 10,3%) de bolnavi a fost imposibilă diferențierea cancerului și a limfomului malign (tab. 12). Toți bolnavii au fost supuși biopsiei ganglionilor limfatici cu examinarea histologică a materialului (tab. 13). În 8 (50 ± 12,5%, $p < 0,001$) cazuri s-au diagnosticat metastaze ale cancerului de diverse forme, în 5 (31,25 ± 11,9%, $p < 0,05$) cazuri - metastaze de melanom malign. Tumoarea primară a fost depistată la 7 pacienți și se localiza în uretră (14,3 ± 13,2%, $p > 0,05$), ovare (14,3 ± 13,2%, $p > 0,05$), corpul uterin (14,3 ± 13,2%, $p > 0,05$), piele (14,3 ± 13,2%, $p > 0,05$) (tab. 14). În 3 (42,8 ± 18,7%, $p < 0,05$) cazuri a fost diagnosticat limfomul malign. Existența tumorii primare s-a confirmat prin datele studiului histologic în 7 (43,75%) cazuri, în 5 (31,25%) cazuri citologic, în 3 (18,75%) - prin datele ecografice.

Leziunea izolată a organelor și țesuturilor s-a identificat la 61 (25,6%) de pacienți. Afectarea oaselor a fost constatată la 40 (65,6%) de pacienți, a plămânilor - la 2 (3,3%), organelor și țesuturilor cavității abdominale - la 5 (8,2%), țesuturilor moi - la 12 (19,6%), hepatice - la 2 (3,3%) pacienți.

Afectarea oaselor se întâlnește mai des, - la (43,9 ± 7,8%) din cazurile totale de leziuni izolate. Un număr de 31 (77,5 ± 7,5%, $p < 0,001$) de pacienți au fost supuși examenului citologic: la (12,9 ± 6,3 %, $p < 0,05$) a fost depistat mielom multiplu, la (3,2 ± 3,2%, $p > 0,05$) - limfom malign, la (3,2 ± 3,2%, $p > 0,05$) - metastaze de melanom malign, la (45, 2 ± 9,4%, $p < 0,001$) - metastaze de cancer de diferite forme, la (22, 6 ± 7,5%,

$p < 0,01$) din bolnavi celule maligne, în $(12,9 \pm 6,3\%, p < 0,05)$ cazuri materialul nu a fost informativ sau cancerul doar s-a suspectat (tab. 16). Examenului histologic al materialului de biopsie au fost supuși la 28 $(70 \pm 7,2\% p < 0,001)$ de bolnavi (tab. 17). În 20 $(71,4 \pm 8,5\%, p < 0,001)$ de cazuri au fost diagnosticate metastaze ale cancerului de forme diverse, în 2 $(7,1 \pm 4,9\%, p > 0,05)$ cazuri mielom multiplu, într-un $(3,75 \pm 3,6\%, p > 0,05)$ caz – limfom malign, într-un alt $(3,75 \pm 3,6\%, p > 0,05)$ caz – histiocitom fibros malign. În 2 $(7,1 \pm 4,9\%, p > 0,05)$ cazuri histologia s-a dovedit a fi neinformativă. Tumoarea primară a fost identificată la 18 (45%) bolnavi și mai des era localizată în plămâni, prostată și ca mielom multiplu (Tab. 3.11). Existența tumorii primare este confirmată de datele studiului histologic în 14 $(50,0 \pm 9,4\%, p < 0,001)$ cazuri, în 4 $(14,3 \pm 6,6\%, p < 0,05)$ cazuri - prin studiu citologic, în 7 $(25,0 \pm 8,2\%, p < 0,05)$ cazuri - prin datele radiologice, în 2 $(7,1 \pm 4,9\%, p > 0,05)$ cazuri – prin rezultatele cercetării markerilor tumorali (AFP) (tab. 18).

Afectarea plămânilor a fost remarcată la 2 $(2,2 \pm 10,4\%, p > 0,05)$ bolnavi. Ambii bolnavi, din motivul stării grave, au fost supuși doar examinării citologice. În ambele cazuri au fost depistate metastaze de adenocarcinom. Tumoarea primară, de asemenea, în ambele cazuri era localizată în plămâni.

Afectarea izolată a ficatului a fost relevată la 2 $(2,2 \pm 10,4\%, p > 0,05)$ bolnavi. Ambii bolnavi au fost supuși examinării citologice: într-un caz au fost depistate metastaze de adenocarcinom, în celălalt caz – celule canceroase fără precizarea structurii. Ambilor pacienți li s-a efectuat biopsia cu examinarea histologică a materialului: în primul caz s-au atestat metastaze de adenocarcinom, în al doilea caz – metastaze de cancer pavimentos necheratinizat. Tumoarea primară era localizată în stomac și colonul sigmoid.

Afectarea organelor și țesuturilor cavității abdominale (cu excepția ficatului) a fost confirmată la 5 $(5,5 \pm 10,2\%, p > 0,05)$ bolnavi. Trei (60%) dintre pacienți au fost supuși examenului citologic: la un bolnav au fost identificate celule cancerigene, la alt bolnav – metastaze de adenocarcinom, la al treilea bolnav – celule maligne. Din lotul de bolnavi, 4 $(80,9 \pm 17,6\% p < 0,001)$ au fost supuși examenului histologic al materialului de biopsie. În 75% din cazuri au fost diagnosticate metastaze ale cancerului de diverse forme, în 25% - sarcom. Tumoarea primară a fost depistată la 3 bolnavi și era localizată în prostată, corpul uterin și ovar. Existența tumorii s-a confirmat prin datele studiului histologic în 2 (66,7%) cazuri, în 2 (66,7%)

cazuri – prin studiu citologic, într-un caz (33,3%) – prin datele studiului marcherilor tumorali (CA-125).

Afectarea izolată a țesuturilor moi cu metastaze de tumoare malignă fără depistarea focarului primar a fost identificată la 12 ($13,2 \pm 9,8\%$, $p < 0,01$) dintre bolnavi. În cazul a 11 ($91,6 \pm 8,0\%$, $p < 0,001$) pacienți a fost efectuată examinarea citologică a materialului de biopsie: la ($9,1 \pm 8,7\%$) au fost identificate metastaze de melanom malign, la ($89,1 \pm 8,7\%$) metastaze de cancer, la ($9,1 \pm 8,7\%$) – metastaze de cancer glandular, la ($27,3 \pm 13,4\%$) – celule maligne, la ($18,2 \pm 7,8\%$) cazuri – cancer sau limfom malign (tab. 19). În 11 ($91,6 \pm 8,0\%$, $p < 0,001$) cazuri bolnavilor li s-a efectuat examinarea histologică a materialului de biopsie (tab. 20). În ($18,2 \pm 7,8\%$) cazuri au fost diagnosticate metastaze ale cancerului pavimentos, în ($54,5 \pm 15\%$) cazuri – limfom malign, în ($9,8 \pm 8,7\%$) cazuri - metastaze de melanom malign, în ($9,8 \pm 8,7\%$) cazuri - metastaze de adenocarcinom, în ($9,8 \pm 8,7\%$) cazuri – sarcom. Tumoarea primară a fost depistată la 9 (75%) bolnavi și s-a localizat în corpul uterin, în țesuturile moi și intestinul gros (tab. 21). În 5 ($55,6 \pm 16,6\%$, $p < 0,01$) cazuri s-a descoperit limfom malign. Existența tumorii primare s-a confirmat prin datele studiului histologic în 9 (81,8%) cazuri, în 7 (63,6%) – prin studiu citologic.

Afectarea sincronică a câtorva grupuri de ganglioni limfatici a fost relevată la 10 ($6,8 \pm 7,9\%$) pacienți. Afectarea mediastinului a fost identificată la 3 ($37,5 \pm 17,1\%$, $p < 0,05$) pacienți, a ganglionilor limfatici retroperitoneali a fost relevată la 5 ($62,5 \pm 21,7\%$, $p < 0,05$) pacienți, a ganglionilor cervicali – la 2 ($25,0 \pm 15,3\%$, $p > 0,05$) pacienți, a celor supraclaviculare – în 2 ($25,0 \pm 15,3\%$, $p > 0,05$) cazuri, a ganglionilor axilari – în 2 ($25,0 \pm 15,3\%$, $p > 0,05$) cazuri, a ganglionilor inghinali – 5 ($62,5 \pm 21,7\%$, $p < 0,05$) cazuri (fig. 6). Un număr de 7 ($70 \pm 23,8\%$) pacienți au fost supuși examinării citologice: nu s-a putut diferenția cancerul de afecțiunea limfoidă la un ($14,3 \pm 13,2\%$) bolnav. La 5 ($71,4 \pm 17,1\%$, $p < 0,05$) pacienți s-au identificat metastaze canceroase de diferite forme, la un ($14,3 \pm 13,2\%$, $p > 0,05$) pacient s-a depistat limfom malign (tab. 23). În cazul a 8 ($80 \pm 12,6\%$, $p < 0,001$) dintre bolnavi a fost efectuată biopsia ganglionilor limfatici cu examinarea histologică a materialului (tab. 24). În ($62,5 \pm 21,7\%$) din cazuri au fost diagnosticate metastaze ale cancerului de diverse forme, în ($25,0 \pm 15,3\%$) cazuri – limfom malign, în ($12,5 \pm 11,7\%$) – rhabdomiosarcom. Tumoarea primară a fost depistată la 6

(60%) bolnavi și era localizată în plămâni, în intestinul gros și în țesuturile moi (tab. 25). În 3 ($50,0 \pm 20,4\%$, $p < 0,05$) cazuri a fost depistat limfomul malign. Prezența tumorii primare s-a confirmat prin datele studiului histologic în 5 ($83,3 \pm 15,2\%$, $p < 0,001$) cazuri. În 3 (50%) cazuri prin studiu citologic, în 3 (50%) cazuri prin datele studiului radiologic.

Afectarea sincronică a organelor, țesuturilor și grupurilor de ganglioni limfatici s-a întâlnit în 137 ($93,2 \pm 2,1\%$, $p < 0,001$) de cazuri. În acest grup de bolnavi, metastaze în ganglioni limfatici au fost descoperite la 42 ($30,6 \pm 3,9\%$, $p < 0,001$) de persoane. Afectarea ganglionilor mediastinului a fost remarcată la 18 ($13,1 \pm 2,9\%$, $p < 0,01$) pacienți, a ganglionilor retroperitoneali - la 4 ($9,5 \pm 2,5\%$, $p < 0,01$) pacienți, a celor cervicali - la 6 ($14,3 \pm 2,9\%$, $p < 0,001$) pacienți, supraclaviculari - la 11 ($26,2 \pm 3,8\%$, $p < 0,001$) persoane, axilari - la 13 ($31 \pm 3,9\%$, $p < 0,001$) persoane, inghinali - la 7 ($16,6 \pm 3,2\%$, $p < 0,001$) persoane. La examinarea a 107 ($78,1 \pm 4,0\%$, $p < 0,001$) pacienți din acest grup s-a descoperit afectarea cu metastaze a oaselor, la 11 ($8 \pm 2,3\%$, $p < 0,01$) pacienți - metastaze în ficat, la 23 ($16,8 \pm 3,2\%$, $p < 0,001$) de pacienți - în plămâni, la 2 ($1,45 \pm 1,0\%$, $p > 0,05$) pacienți - în creier, la 19 ($13,8 \pm 2,9\%$, $p < 0,001$) pacienți - în țesuturi moi, la 23 ($16,8 \pm 3,2\%$, $p < 0,001$) de pacienți - în alte organe (fig. 8).

Un lot de 85 ($62 \pm 4,1\%$, $p < 0,001$) de pacienți au fost supuși examinării citologice: la 14,1 ($\pm 3,8\%$) din pacienți a fost depistat mielom multiplu, la 60 ($\pm 7,3\%$) au fost identificate metastaze ale cancerului de diverse forme, la 14,1 ($\pm 3,8\%$) din pacienți s-au depistat celule maligne, la 2,4 ($\pm 1,7\%$) - limfom malign, în 2,4 ($\pm 1,7\%$) cazuri - sarcom, în 5,8 ($\pm 2,5\%$) cazuri materialul nu a fost informativ (tab. 27). Din totalul de bolnavi 51 ($60,0 \pm 5,3\%$, $p < 0,001$) au fost supuși examenului histologic al materialului de biopsie (tab. 28). (74,5 $\pm 12,7\%$) din cazuri au fost diagnosticate cu metastaze de cancer de diverse forme, (9,8 $\pm 4,2\%$) - cu mielom multiplu, (3,9 $\pm 2,7\%$) cazuri - cu sarcom, (5,9 $\pm 3,3\%$) - cu metastaze de melanom malign, (5,9 $\pm 3,3\%$) cazuri - cu tumoare malignă. Tumoarea primară a fost depistată la 82 (59,9%) de bolnavi și mai frecvent era localizată în plămâni - (42,7 $\pm 5,5\%$), prostată - (8,4 $\pm 3,1\%$), rinichi - (10,9 $\pm 3,4\%$), glanda mamară - (8,4 $\pm 3,1\%$). În 15,8 ($\pm 4,0\%$) cazuri s-a diagnosticat mielomul multiplu (tab. 29). Existența tumorii primare s-a confirmat prin datele studiului histologic în 58 (70,7 $\pm 5,0\%$, $p < 0,001$) de cazuri, în 43 (52,4 $\pm 5,5\%$, $p < 0,001$) de cazuri prin studiu citologic, în 35

($42,7 \pm 5,5\%$, $p < 0,001$) de cazuri – prin date radiologice, în 8 ($9,8 \pm 3,3\%$, $p < 0,05$) cazuri prin rezultatele cercetării markerilor tumorali (PSA și AFP), în 10 ($12,2 \pm 3,6\%$, $p < 0,01$) cazuri – prin ecografia cavității abdominale, în 28 ($34,1 \pm 5,2\%$, $p < 0,001$) de cazuri – prin metode endoscopice.

În urma stabilirii semnificației de diagnostic al diverselor metode de investigare la depistarea tumorii primare și evaluarea gradului de răspândire a procesului tumoral, a fost întreprinsă proba creării unui algoritm de investigare clinică a pacienților cu metastaze de tumoare malignă fără focarul primar depistat în funcție de localizarea afecțiunilor metastatice.

În procesul cercetării pacientul este supus tuturor etapelor. Diferențierea preliminară se

Algoritmul cercetării diagnostice la pacienții cu afecțiune metastatică fără focar primar depistat include IV etape:

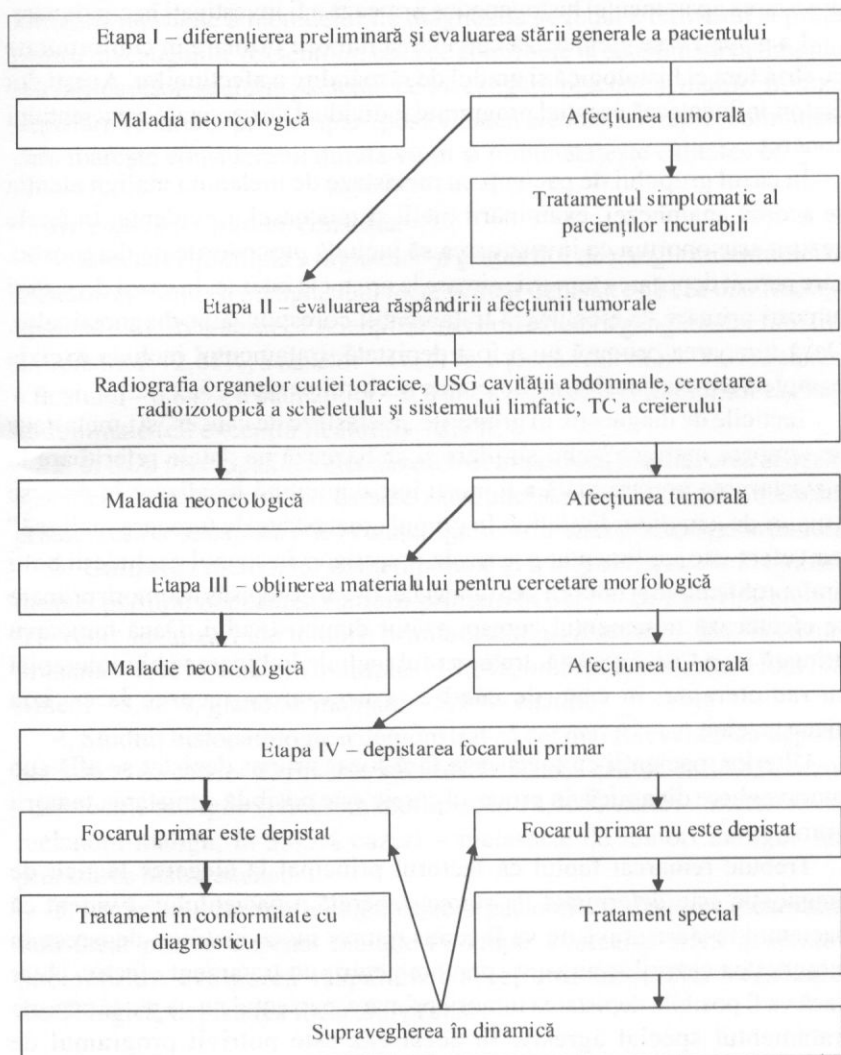
1. Diferențierea preliminară și evaluarea stării generale a pacientului.
2. Evaluarea răspândirii afecțiunii tumorale.
3. Obținerea materialului pentru cercetare morfologică.
4. Depistarea focarului primar.

Etapa I se realizează în baza studierii documentației de însoțire, în urma căreia din cadrul cercetării ulterioare sunt excluși pacienții fără patologii oncologice. Pacienții ce prezintă afecțiuni tumorale sunt supuși investigării la etapa următoare.

La etapa II, după analiza datelor radiografiei organelor cutiei toracice, USG, TC, după consultația neuropatologului, examinarea radioizotopică a oaselor scheletului, după ultrasonografia a organelor cavității abdominale, este evaluată răspândirea afecțiunii metastatice și pacientul este încadrat în una din grupe: afecțiunea izolată a ganglionilor limfatici, oaselor, organelor, țesuturilor moi sau afecțiunea câtorva organe și sisteme. La rândul lor, grupurile se divizează în subgrupuri, în funcție de numărul de metastaze. În decursul investigării, la această etapă este posibilă depistarea tumorii primare. În acest caz, se desfășoară examenul corespunzător diagnosticului este prescripționat tratamentul, iar pacientul se exclude din cercetarea ulterioară.

La etapa III este identificată apartenența histogenetică a tumorii prin metoda cercetării morfologice a materialului prelevat prin puncția și/sau biopsia tumorii. Pacienții sunt repartizați pe grupuri: nu există semne de creștere tumorală, limfoame maligne, metastaze de melanom malign, metastaze de tumoare malignă, metastaze de cancer. Pacienții din primul

Schema algoritmului diagnostic de cercetare a pacienților cu metastaze fără focar primar depistat



grup se exclud din investigația ulterioară. În cazul depistării limfoamelor maligne, investigația este continuată de către medicul hematolog. Pacienții cu metastaze de melanom malign, de cancer și de tumoare malignă fără precizarea apartenenței histogenetice urmează a fi investigați în continuare.

La etapa IV se efectuează cercetarea tumorii primare în conformitate cu structura ei histologică și gradul de răspândire a afecțiunilor. Acești doi factori influențează esențial programul individual de cercetare a pacientului concret.

În cazul grupului de pacienți cu metastaze de melanom malign atenția se acordă anamnezei, examinării pielii și mucoaselor evidente. În unele cazuri, este oportun ca investigația să includă procedurile de diagnostic, care permit depistarea tumorii primare la organele interne. În cazul depistării tumorii primare se efectuează tratamentul corespunzător diagnosticului. Dacă tumoarea primară nu a fost depistată, tratamentul include excizia completă a metastazelor, radioterapie și chimioterapie.

Tacticile de diagnostic în grupurile „metastaze de cancer” și „metastaze de tumoare malignă” sunt similare și se bazează pe datele referitoare la metastazarea preferențială a tumorii într-o anumită localizare în diverse grupuri de ganglioni limfatici. În grupul „metastaze de tumoare malignă” sunt efectuate suplimentar o serie de investigații în scopul excluderii bolii limfoproliferative și tumorii germinogene. În cazul depistării tumorii primare se efectuează tratamentul corespunzător diagnosticului. Dacă tumoarea primară nu a fost depistată, tratamentul include îmbinarea chimioterapiei cu radioterapia, în cazurile când este necesar se recurge la excizia metastazelor.

Ulterior, pacienții cu metastaze fără focar primar depistat se află sub supraveghere dinamică, în procesul căreia este posibilă depistarea tumorii primare.

Trebuie remarcat faptul că factorul principal la alegerea tacticii de diagnostic este determinat de starea generală a pacientului. Evident că pacientul în stare gravă nu va fi supus tuturor investigațiilor, deoarece în majoritatea cazurilor nu sunt speranțe pentru un tratament efectiv, chiar dacă va fi posibilă depistarea tumorii primare, pacientul nu va putea suporta tratamentul special agresiv. În acest caz este potrivit programul de diagnostic, care ar include doar primele trei etape, iar în cazurile foarte grave urmează a fi analizată problema terapiei simptomatice fără investigație.

În baza investigațiilor efectuate, conchidem că studiile noastre permit perfecționarea diagnosticului tumorii primare nu numai în cadrul Institutului Oncologic, dar și în cabinetele medicilor oncologi din raioane. În urma utilizării raționale a metodelor de diagnostic se reduce termenul și prețul pentru investigațiile pacienților, ceea ce contribuie la economisirea timpului și a mijloacelor, scutește pacienții de investigații repetate și inutile. În cazul depistării focarului primar apare posibilitatea efectuării terapiei combinate, care mărește considerabil durata vieții și îmbunătățește calitatea ei.

În concluzie putem constata:

1. Afectarea multiplă a organelor și grupurilor de ganglioni limfatici de metastazele tumorii maligne fără focar primar depistat este cea mai frecvent întâlnită - 61,76% cazuri. Pacienții cu afectare izolată a ganglionilor limfatici au constituit 12,61%, a oaselor - 16,81%, a țesuturilor moi - 5,04% cazuri, a ficatului - 0,84%, a plămânilor - 0,84%, a organelor și țesuturilor cavității abdominale (cu excepția ficatului) - 2,1%.

2. În baza investigațiilor efectuate a fost imposibilă identificarea acuzelor specifice și a tabloului clinic, caracteristice unei sau altei localizări a focarului primar, ceea ce se explică prin evoluția agresivă din start și heterogenia tumorii.

3. Utilizarea metodelor contemporane și a algoritmului de diagnostic propus permite depistarea tumorii primare în 56,7% de cazuri. Cele mai frecvente localizări ale tumorii primare sunt: în plămâni - 29,7% cazuri, prostată - 7,42%, mielom multiplu - 13,5%, limfoame maligne - 10,37%, rinichi - 8,16%, glandele mamare - 5,94% cazuri.

4. Studiul histopatologic a demonstrat că cel mai frecvent s-au depistat metastaze de cancer de diverse structuri în 62,6% cazuri, în 14,4% cazuri limfoame maligne și mielom multiplu, în 11,45% cazuri - metastaze de melanom malign, în 3,05% cazuri - metastaze de tumori maligne fără precizarea histogenezei.

5. Algoritmul cercetării diagnostice la pacienții cu afecțiune metastatică fără focar primar depistat include IV etape: evaluarea stării generale a pacientului, evaluarea răspândirii afecțiunii tumorale, verificarea morfologică, depistarea focarului primar.

În procesul analizei rezultatelor studiului în vederea diagnosticării focarului primar la pacienții cu metastaze ale tumorilor maligne fără focar primar depistat noi recomandăm:

1. Aplicarea numărului maximal de metode de investigații paraclinice la nivelul rețelei raionale de sănătate publică.
2. Implementarea algoritmului diagnostic în depistarea tumorii primare atât în staționarul IOM, cât și în cabinetele specializate din policlinica IOM, cabinetele oncologilor raionali.
3. Crearea paturilor specializate pentru diagnosticul acestei categorii de bolnavi la baza secției Oncologie Generală.
4. Desfășurarea lucrului de instruire sanitară în rândul populației, sporirea gradului de informare asupra evoluției latente a tumorilor maligne.

BIBLIOGRAFIE

1. Abbruzzese J.L., Abbruzzese M.C., Hess K.R., et al. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. In: *J. Clin. Oncol.*, 1994, vol.12, nr 6, p.1272-1280.
2. Abbruzzese J.L. et al. The biology of unknown primary tumors. In: *Semin. Oncol.* 20:238, 1993.
3. Abbruzzese J.L., Raber M.N., Frost P. An effective strategy for the evaluation of unknown primary tumors. In: *Cancer Bull.*, 1989, vol.41, nr 3, p.157-161.
4. Abrams H.L., Spiro R., Goldstein N. Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. In: *Cancer*. 1950, vol.31, p. 74-85.
5. Almeida P.C., Pestana C.B. Immunogistocemical markers in the identification of metastatic breast cancer. In: *Breast Cancer Res.Treat.*1992. vol.21, nr 3, p.201-210.
6. Althoefer C. N. Ghanem, S. Högerle et al. Comparative detectability of bone metastases and impact on therapy of magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in patients with breast cancer. In: *Eur. J. Radiol.* 2001.vol. 40, nr 1, p. 16-23.
7. Altman E., Cadman E. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. In: *Cancer*. 1986, nr 57(1), d. 120-124.
8. American Cancer Society. Statistics for 2007 American Cancer Society Statistics. July 11.2007.
9. Anbari K.K., Schunter L.M., Buky L.P. et al. Melanoma of unknown primary site: presentation, treatment and prognosis – a single institution study. University of Pennsylvania Pigmented Lesion Study Group. In: *Cancer*. 1997 May 1, nr 79:9, p.1816-1821.
10. Antoch G., F.M. Vogt, L.S. Freudenberg et al. Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. In: *JAMA*. 2003, vol. 24, nr 290, p. 3199-3206.
11. Armstrong A. S., Blackhall F.H. Management of cancer from an unknown primary. In: *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Mac., nr 8(4), p.445-455 (Review).

12. Ashicari R, Rosen P.P. et al. Breast cancer presenting as axillary mass. In: *Ann. Surg.* 1976, nr 9, p. 415-417.
13. Assadi M. A simple way to distinguish bed clothing contamination in a whole body bone scan: a case report / M. Assadi, A Ibrahim, M. Eftekhari et al. In: *Journal Med. Case Reports.* 2007, vol. 1, nr 1, p. 173.
14. Baier M. Application fur tumormarker. In: *Mitt.Dtsch.Klin.Chem.* 1989, vol. 20, nr 2, p.54-57.
15. Barlogic B., Drewinko B., Schumann J. et al. Cellular DNA content as a marker of neoplasia in a man. In: *Amer. J. Med.* 1980, nr 69, p.195-203.
16. Baron P.L., Gandara I. Et al. Bony metastases as the first manifestation of a tumor. In: *Int. Ortop.* 1991, vol.15, nr 4, p.373-376.
17. Baron P.L., Moore M.P. et al. Occult breast cancer presenting with axillary metastasis. In: *Arch.Surg.* 1990, vol. 125, nr 2, p.210-214.
18. Bates S. E. Clinical applications of serum tumor markers. In: *Ann.Int.Med.* 1991, vol. 115, nr 8, p.623-638.
19. Bates S. E. The use and potential of serum tumor markers, new and old. In: *Drugs.* 1989, vol. 38, nr 1, p.9-18.
20. Bernal M.P., Cazar E.L., Estevez R.A., Uboldi J.R. Tumor primitivo desconocido. In: *Rev. Latinoamer. oncol. clin.* 1988, vol. 20, nr 35, p.5-19.
21. Braud E., Sarraf M. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary tumor site of the neck. In: *Sem.Oncol.* 1993, vol. 20, nr 31, p.273-278.
22. Bittner H., Rosanowski F., Pottek T. Et al. Metastases of germ cell tumors to the ENT area – a rare differential diagnosis of lymph node metastases in unknown primary tumor. In: *Laryngorhinotologic.* 1996 Oct., nr 75:10, p.616-618.
23. Bordel Gomez M.T., Used Aznar M.M. Cutaneous metastases from adenocarcinoma of unknown primary site. In: *Actas Dermosifiliogr.*, 2006 Dec, nr 97 (10), p. 662-665.
24. Brown R.W., Campagna L.B., Dunn J.K. et al. Immunohistochemical identification of tumor markers in metastatic adenocarcinoma. A diagnostic adjunct in the determination of primary site. In: *Am.J.Clin. Pathol.* 1997 Jan, nr 107:1, p.9-12.
25. Buhmann Kirchhoff S. Detection of osseous metastases of the spine: Comparison of high resolution multi-detector-CT with MRI. In: *Eur. J. Radiol.* 2008 Jan, nr 10, p 468-485.
26. Byun W.M. Diffusion-weighted MR imaging of metastatic disease of the spine: assessment of response to therapy. In: *Am. J. Neuroradiol.* 2002, vol. 23, nr. 6, p. 906-912.
27. Cardano S., Cornaglia G., Monteverde A.I. A worrisome scintigraphy. In: *Recenti Prog. Med.* 2006 Jul-August, nr 97 (7-8), p. 393-396.
28. Castiato D.A., Chapter 103, Metastasis of unknown origin. In: Haskell, C.M. (ed). *Cancer treatment (4th ed.)* Philadelphia: W.B. Saunders, 1994.

29. Castiati D.A., Lowitz B.B. Manual of Clinical Oncology. (Third edition) Boston- New York-Toronto-London, 1995, p.625.
30. Chee C.P. Brain metastasis of unknown origin. In: Sing.Med.J. 1990, vol. 31, nr 32, p.48-50.
31. Chen YW. et al. Discordant finding of skeletal metastasis between tc 99m mdp bone scans and f 18 fdg pet/ct imaging for advanced breast and lung cancer-two case report literature review. In: Kaohsiung Journal Med. Sci. 2007, vol. 23, nr. 12, p. 639-646.
32. Chevalier T.L., Cviteovic E., Caille P., Harvey J., Contesso G., Spielmann M., Rouesse J. Early metastatic cancer of unknown primary origin presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. In: Arch. Intern. Med. 1988, vol. 148, p.2035-2039.
33. Cohen A.D., Neuman A., Cohen Y. Serum tumor markers in the diagnosis of cancer of unknown primary site. In: Harefuah. 1995 Oct., vol. 129:7, nr 8, p.279-282.
34. Corcimaru I. Hemoblastozele. In: Ghid clinic de oncologie. Chişinău 2003.
35. Coşciug G., Donscaia A., Ghidirim N., Suharschi I. Cancerul gastric. In: Ghid clinic de oncologie. Chişinău 2003, p.
36. Daugaard G. Unknown primary tumours. In: Can.Treat.Rev. 1994, vol. 20, nr 7, p.119-147.
37. Demirkan B. et al. False negative bone scintigraphy in a patient with primary breast cancer: a possible transient phenomenon of bisphosphonate (alendronate) treatment. In: Tumori. 2005, vol. 91, nr 1, p.77-80.
38. De Santo L.W., Neel H.B. Squamous cell carcinoma: metastasis to the neck from unknown or undiscovered primary. In: Otolaryng.Clin.N.A. 1985, vol. 18, nr. 3, p.505-513.
39. Destombe C., Botton E., Le Gal G., Roudant A., Jousse Joulin S., Devanchelle-Pensec V., Saranx A. Investigations for bone metastasis from an unknown primary. In: Joint Bone Spine. 2007 Jan, nr 74 (1), p.85-89.
40. De Vit R., Hoek F.J., Bakker P.R., Veenho C.H. The value of MCA, CA 15-3, CEA and CA-125 for discrimination between metastatic breast cancer and adenocarcinoma of other primary sites. In: J.Int.Med. 1991, vol. 229, nr 5, p.463-466.
41. Ellerbroek N., Holmes F. Et al. Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from an occult primary carcinoma consistent with breast origin. In: Cancer. 1990, vol. 66, nr 7, p. 1461-1467.
42. Engelhard K. et al. Comparison of whole-body MRI with automatic moving table technique and bone scintigraphy for screening for bone metastases in patients with breast cancer. Eur Radiol. 2004, vol. 14, nr 1, p. 99-105.
43. Erturan S., Yaman M., Aydin G. The role of whole-body bone scanning and clinical factors in detecting bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. In: Chest. 2005, vol. 127, nr 2, p.449-454.

44. Even-Sapir E., U. Metser, E. Mishani. The detection of bone metastasis in patients with high risk prostate cancer: 99m Tc MDP Planar bone scintigraphy, single – and multi- field - of – view SPECT, 18F – fluoride PET, and 18F – fluoride PET/CT. In: Journal of Nuclear Medicine. 2006, vol. 47, nr 2, p. 287-297.

45. Falavigna A., Righesso Neto O., Loppi A.E. Metastatic tumor of thoracic and lumbar spine: prospective study comparing the surgery and radiotherapy vs external immobilization with radiotherapy. In: Arq Neuropsiquiatr. 2007, vol. 65, nr 3B, p. 889-895.

46. Farag S.S. et al. Delay by internists in obtaining diagnostic biopsies in patients with suspected cancer. In: Ann. Intern. Med. 1992, vol. 116, p. 473.

47. Feienmesser R., Feienmesser M. et al. Detection of occult nasopharyngeal primary tumors by means of in situ hybridization. In: J. Laryngol/Otol. 1992, vol. 106, nr 4, p.345-348.

48. Feun L.G, Savarag N. Detection of occult bone metastasis by MRI scan. In: J.F.I.Med.Assoc. 1990, vol. 77, nr 10, p.881-883.

49. Font W.F., Cordies J.N., Diaz S.C., Solano L.P. Sistemática diagnóstica frente a una metastasis sin tumor primario conocido. In: Rev.cub.oncol. 1989, vol. 5, nr 1-2, p.9-15.

50. Frost P., Raber M., Ambbrtzzese J.L. Unknown primary tumors as a unique clinical and biologic entity a hypothesis. In: Cancer Bull. 1989, vol. 41, nr 3, p.139-141.

51. Fujimoto R., Higashi T., Nakamoto Y. Diagnostic accuracy of bone metastasis detection in cancer patients: comparison between bone scintigraphy and whole body FDG PET. In: Annals of Nuclear Medicine. 2006, vol. 26, nr 6, p.399-408.

52. Gambardella G., Santamaria L.B et al. Brain metastases: surgical versus conservative treatment. In: J. Neurosurg. 1990, vol. 34, nr 3-4, p. 309-314.

53. Gamble A.R, Bell J. A. et al. Use of tumour marker immunoreactivity to identify primary site of metastatic cancer. In: Brith.Med. J. 1993, vol. 306, nr 1, p.295-298.

54. Gatter K.C., Alcock C., Heryet A., Mason D.Y. Clinical importance of analysing malignant tumors of uncertain origin with immunogistological techniques. In: The Lancet. 1985, nr 6, p.1302-1305

55. Ghanem N., Kelly T., Althoefer C. Whole body MRI in comparison to skeletal scintigraphy for detection of skeletal metastases in patients with solid tumors. In: Radiologe. 2004, vol. 44, nr 9, p. 864-873.

56. Ghidirim N., Mustea A., Popescu C. Tumorile urogenitale. In: Ghid clinic de oncologic. Chișinău. 2003, p.

57. Gil G.M., Vadell N.C., Farbegat M.X. et al. Yield of diagnostic tests in neoplasms of unknown origin. A retrospective study. In: Rev. Clin. Esp. 1990, vol. 186 (6), nr 4, p.252-258.

58. Giuffri G., Muscarella A. Malignant hypomelanotic melanoma of mules. A histologic, immunohistochemical and ultrastructural study of a case with unknown primary site and widespread metastases. In: *Pathologica*. 1995 Feb., vol. 87, nr 1, p.100-104.
59. Gluckman J.L., Robbins K.T., Fried M.P. Cervical metastatic squamous carcinoma of unknown or occult primary source. In: *Head-Neck*. 1990, vol. 12, nr 5, p. 440-443.
60. Greco F. A., Hainsworth J.D. Tumors of unknown origin. In: *CA. Cancer J. Clin.* 1992, vol. 42, nr 2, p.96-115.
61. Guarishi A., Keane T.J., Elhaeim T. Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm: a review of 56 cases. In: *Cancer*. 1987, vol. 59, nr 3, p. 572-577.
62. Guthrie T.H. Treatable carcinoma of unknown origin. In: *Amer.J.Med.Sci.* 1989, vol. 298, nr 2, p.74-78.
63. Hackländer T., Scharwächter C., Golz R. Value of diffusion-weighted imaging for diagnosing vertebral metastases due to prostate cancer in comparison to other primary tumors. In: *Rofo*. 2006, vol. 178, nr 4, p. 416-424.
64. Hainsworth J.D., Greco F. A. Poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site. In: *Sem.Oncol.* 1993, vol. 20, nr 6, p. 279-286.
65. Hainsworth J.D., Greco F. A. Treatment of patients with cancer of unknown primary site. In: *Imp. Adv.Oncol.* 1991, nr 7, p.173-190.
66. Hamann G., Meier T., Schimrigk K. Brain metastases as an initial manifestation of tumor disease. In: *Nerv.* 1993, vol. 64, nr 2, p. 54-57.
67. Hanna W.M., Kahn H.J. The ultrastructure of metastatic adenocarcinoma in serous fluids: an aid in identification of primary site of the neoplasm. In: *Acta Cytol.* 1985, vol. 29, nr 3, p. 206-210.
68. Harada M., Iida M., Yamaguchi M. Analysis of bone metastasis of prostatic adenocarcinoma in 137 autopsy cases. In: *Adv. Exp. Med. Biol.* 1992, vol. 324, p. 173-182.
69. Harper C.L., Lofis F.J., Otter M. et al. Prostate- specific antigen (PSA) immunohistochemistry in the presence of a normal serum PSA as an aid to diagnosis of adenocarcinoma of unknown primary site. In: *Br.J.Hosp.Med.* 1996 Mar.20-Apr.2, vol. 55, nr 6, p. 367-368.
70. Hartwig E., Kinzl L., Schultheiss M. Complications of malignant tumors – pathological fractures. In: *MMW Fortschr. Med.* 2004, vol. 146, nr 21, p. 31-32.
71. Haseman M.K., Brown D.W. et al. Radioimmunodetection of occult carcinoembryonic antigen- producing cancer. In: *L.Nucl.Med.* 1992, vol. 33, nr 10, p. 1750-1756.
72. Haskell C.M., Cochran A.J., Barsky S.H. et al. Metastasis of unknown origin. In: *Current Problems in Cancer*. 1988, vol.12, nr 1, p.1-58.

73. Haupt H.M., Rosen P.P., Kinne D.W. Breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastases. In: *Am.J.Surg.Path.* 1985, vol. 9, nr 3, p.165-175.

74. Heary R.F., Bono C.M. Metastatic spinal tumors. In: *Neurosurg. Focus.* 2001, vol. 11, nr 6, p. 1.

75. Herrera G.A., Reimann B.E. Electron microscopy in determining origin of metastatic adenocarcinomas. *S.Med.J.*-1984, vol. 77, nr 12, p.1557-1566.

76. Hess K.R., Abbruzzese M.C., Lenzi R., Raber M.N., Abbruzzese J.L. Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. In: *Clin. Cancer Res.*, 1999 Nov., vol. 5, nr 11, p.3403-3410.

77. Hewitt M.J., Anderson K., Hall G.D., Weston M., Hutson R., Wilkinson N., Perren T.J., Lane G. Women with peritoneal carcinomas of unknown origin: Efficacy of image-guided biopsy to determine site-specific diagnosis. In: *Brith.J.Obst.Cancer.* 2007 Jan., vol. 114(1), p. 46-50.

78. Holderman W.H., Jacques J.M., Blackstone M.O., Brasitus T.A. Prostate cancer metastatic to the stomach. Clinical aspects and endoscopic diagnosis. In: *J.Clin.Gastroenterol.* 1992, vol. 14, nr 3, p.251-254.

79. Homan M.R., Gharib H., Goellner J.R. Metastatic papillary cancer of the neck: a diagnostic dilemma. In: *Head-Neck.* 1992, vol. 14, nr 32, p.113-118.

80. Iacovleva I.A., Bogdanscaia N.I. Morfologia tumorilor maligne. In: *Ghid clinic de Oncologie.* Chișinău, 2003, p.

81. Ilson D.H., Motzer R.J., Rodriguez E. Et al. Genetic analysis in the diagnosis of neoplasms of unknown primary site. In: *Semin. Oncol.* 1993, vol. 20, nr 6, p.229-237.

82. Iordanidou I., Trivizaki E., Saranti S. et al. Is there a role of whole body bone scan in early stages of non small cell lung cancer patients. In: *J. Buon.* 2006, vol. 11, nr 4, p. 491-497.

83. Ishihara T. et al. Pancreas cancer and tumor markers. In: *Curr.Med.* 1989, vol. 36, nr 3, p. 433-444.

84. Jackson B., Scott-Corner C., Moulder J. Axillary metastasis from occult breast carcinoma: diagnosis and management. In: *Am.J.Surg.* 1995 May, vol. 61, nr 5, p. 431-434.

85. Jacobsen J.H., Johansen J., Jorgansen K.E. Neck lymph nodes metastases from an unknown primary tumor. In: *Ugerskr-Laeger.* 1991, vol. 153, nr 4, p.428-430.

86. Jena A., Taneja S., Talwar V. et al. Magnetic resonance (MR) patterns of brain metastasis in lung cancer patients: correlation of imaging findings with symptom. In: *J. Thorac. Oncol.* 2008, vol. 3, nr 2, p. 140-144.

87. Jerusalem G., Rorive A., Ancion G., Hustiu R., Fillet G. Diagnostic and therapeutic management of carcinoma of unknown primary: radio-imaging investigations. In: *Ann.Oncol.* 2006 Sept., vol 17, nr 10, p.168-176. Review.

88. Jungi W.F., Osterwalder B. Approach in metastasis with unknown primary tumor. In: S.Med.Woch. 1990, vol. 120, nr 9, p. 1273-1279.

89. Karsell P.R., Sheedy P.F., Connell M.J. Computed tomography in search of cancer of unknown origin. In: J.A.M.A. 1982, vol. 248, p. 340-343.

90. Kato H., Miyazaki T., Nakajima M. Comparison between whole-body positron emission tomography and bone scintigraphy in evaluating bony metastases of esophageal carcinomas. Anticancer Res. 2005, vol. 25, nr 6, p. 4439-4444.

91. Kato S., Yasuda K., Nishino Y., Ohori H., Takahashi M., Takahashi S., Yamamura G. et al. Clinical characteristics of cancer of unknown primary (CUP) – a summary of 22 cases. In: Gan To Kagaku Ryoho. 2004, nr 20, p. 1227-31.

92. Kaufmann O., Deidesheimer T., Muchlenberg M. et al. Immunohistochemical differentiation of metastatic breast carcinomas from metastatic adenocarcinomas of other common primary sites. In: Histopathology. 1996 Sept., vol. 29, nr 3, p. 233-240.

93. Khansur T., Routh A., Hickman B.J. Brain metastases from unknown primary site. In: State Med.Assoc. 1997 Jul., vol. 38, nr 7, p. 238-242.

94. Kim J.K., Leach T.J., Colletti P.M. Diagnosis of vertebral metastasis, epidural metastasis, and malignant spinal cord compression: are T (1)-weighted sagittal images sufficient? In: Magn. Reson. Imaging. 2000, vol. 18, nr 7, p. 819-824.

95. Knapper W.H. Management of occult breast cancer presenting as an axillary metastasis. In: Sem.Surg.Oncol. 1991, vol. 7, nr 5, p. 311-313.

96. Kobayashi K., Okuyama C., Kubota T. Do short-time SPECT images of bone scintigraphy improve the diagnostic value in the evaluation of solitary lesions in the thoracic spine in patients with extraskelatal malignancies? In: Ann. Nucl. Med. 2005, vol. 19, nr 7, p. 557-566.

97. Kohdono S., Ishida T., Fukuyama Y. et al. Lymph node cancer of the mediastinal or hilar region with an unknown primary site. In: J.Surg.Oncol. 1995 Mar, vol. 58, nr 3, p.196-200.

98. Kole A.S., Nieweg O.E., Pruijm J., Hockstra H.J., Koops H.S., Roodenburg J.L. et al. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. In: Cancer. 1998 Mar., vol. 82, nr 6, p.1160-1166.

99. Kratochwil C. The value of imaging techniques for bone metastases. In: Urologe A. 2007, vol. 46, nr 8, p. 891-896.

100. Krulik M. Metastatic cancers of unknown primary site. In: Press. Med. 1996 Nov., vol. 16, nr 25:35, p.1754-1758.

101. Lauenstein T.C., Freudenberg L.S., Goehde S.C. Whole-body MRI using a rolling table platform for the detection of bone metastases. In: Eur. Radiol. 2002, vol. 12, nr 8, p. 2091-2099.

102. Lecouvet F.E., Geukens D., Stainier A. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate

cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. In: *J. Clin. Oncol.* 2008, vol. 26, nr 7, p. 1189-1190.

103. Leibman A.J., Kossoff M.B. Mammography in women with axillary lymphadenopathy and normal breasts on physical examination: value in detecting occult breast carcinoma. In: *Amer.J.R.* 1992, vol. 159, p.493-495.

104. Lembersky B.C., Thomas L.C. Metastases of unknown primary site. In: *Med.Clin.North.Am.* 1996 Jan., vol. 80, nr 1, p.153-171.

105. Leonard R.J., Nystrom J.S. Diagnostic evaluation of patients with carcinoma of unknown primary tumor site. In: *Sem. Oncol.* 1993, vol. 20, nr 3, p. 244-250.

106. Lewis K.D., Dollarhide S., Fitzpatrick J.F., Gonzales R., High W.A., McCarter M.D., Olsen C., Raben D. Metastatic malignant melanoma from an unknown primary presenting as a large axillary mass. In: *Oncology (Williston Park)*. 2006 Jun., vol. 20, nr 7, p. 763-770.

107. Liberman L., Hricak H. Women s imaging: an oncologic focus. In: *Radiol. Clin. Noth. Amer.* 2002, vol. 40, nr 3, p.241-253.

108. Lim C.T., Wong A.S., Chuah B.Y. The patella as an unusual site of renal cell carcinoma metastasis. In: *Singapore Med. Journal.* 2007, vol. 48, nr 12, p. 314-319.

109. Link T.M., Bauer J.S. Imaging of trabecular bone structure. In: *Semin. Musculoskelet. Radiol.* 2002, vol.1, p. 14-19

110. Lobius R., Floyd J. Small cell carcinoma of unknown primary. In: *Semin. Oncol.* 2007 Feb., vol. 34, nr 1, p. 39-42. Review.

111. Loughrey G.J., Collins C.D., Todd S.M. Magnetic resonance imaging in the management of suspected spinal canal disease in patients with known malignancy. In: *Clin. Radiol.* 2000, vol. 55, nr 11, p. 849-855.

112. Mackay B., Ordonez N.G. Pathological evaluation of neoplasms with unknown primary site. In: *Sem.Oncol.* 1993, vol. 20, nr 3, p.206-228.

113. Maiche A.G. A retrospective study based on 109 patients. In: *Am. J. Clin. Oncol.* 1993, vol. 16, nr 1, p.26-29.

114. Mandai K., Moriwaki S., Yamagami K., Saeki T. Et al. An analysis of autopsy cases with cancer of unknown primary site. In: *Rinso Byori.* 1994 Jan., vol. 42, nr 1, p. 75-82.

115. Marruccos J., Conill C., Valduvicio I. Occipital condyle syndrome secondary to bone metastasis from rectal cancer. In: *Clin. Transl. Oncol.* 2008, vol. 10, nr 1, p. 58-60.

116. Martinez-Bruna M.C., Vellila-Alcubilla J.P. Solitary metastases of unknown origin. In: *An.Med.Int.* 1992, vol. 9, nr 11, p.543-546.

117. Matthews P., Ellis I.O. Use of immunocytochemistry in the diagnosis of metastatic carcinoma. In: *Ann. Med.* 1996 Aug., vol. 28, nr 4, p. 297-300.

118. Maurer F., Ambacher T., Volkmann R. Pathologic fractures: diagnostic and therapeutic considerations and results of treatment. In: *Langenbecks Arch. Chir.* 1995, vol. 380, nr 4, p. 207-217.
119. Metintas M., Ak G., Akcayir I.A. Detecting extrathoracic metastases in patients with non-small cell lung cancer: Is routine scanning necessary? In: *Lung Cancer.* 2007, vol. 58, nr 1, p. 59-67.
120. Miki T., Yano S., Hanibuchi M. Bone metastasis model with multiorgan dissemination of human small-cell lung cancer (SBC-5) cells in natural killer cell depleted SCID mice. In: *Oncol. Research.* 2000, vol. 12, nr 5, p. 209-217.
121. Montoro A.F., Ferreira C.A. et al. Occult cancer as a special form of breast cancer. In: *Rev.Assoc.Med.Braz.* 1990, vol. 36, nr 3-4, p. 124-127.
122. Motzer R.J., Rodriguez E., Reuter V.E. et al. Molecular and cytogenetics studies in the diagnosis of patients with poorly differentiated carcinomas of unknown primary site. In: *J.Clin. Oncol.* 1995, vol. 13, nr 1, p. 274-282.
123. Muggia F.M., Baranda J. Management of peritoneal carcinomatosis of unknown primary tumor site. In: *Sem.Oncol.* 1993, vol. 20, nr 3, p. 268-272.
124. Muir C. Cancer of unknown primary site. In: *Cancer.* 1995 Jan., vol. 1, nr 75:1 Suppl., p. 353-356.
125. Nakata S., Nakano K., Takahashi H. A case of prostate cancer diagnosed pathologically by bone metastatic site biopsy. In: *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2005, vol. 96, nr 4, p. 507-510.
126. Nakanishi K., Kobayashi M., Takahashi S. Whole body MRI for detecting metastatic bone tumor: comparison with bone scintigrams. In: *Magn. Reson. Med. Sci.* 2005, vol. 4, nr 1, p. 11-17.
127. Nakanishi K., Kobayashi M., Takahashi S. Whole body MRI for detecting metastatic bone tumor: diagnostic value of diffusion – weighted images. In: *Magn. Reson. Med. Sci.* 2007, vol. 6, nr 3, p. 147 – 155.
128. Narsi S., Namazie A., Dulguerov P. et al. Malignant melanoma of cervical and parotid lymph nodes with an unknown primary site. In: *Laryngoscope.* 1994 Oct., vol. 104, nr 10, p.1194-1198.
129. Nicolosi A., Massidda B., Rais M., Addis E., Tarquini A. Progress in the diagnosis of unknown primary neoplasms. In: *Minerva Chir.* 1990, nr 11, p. 1343-1346.
130. Nystrom J.S. et al. Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. In: *Sem. Oncol.* 1977, vol. 4, nr 1, p. 53-58.
131. Ohno Y., Koyama H., Nogami M. Whole-body MR imaging vs. FDG-PET: comparison of accuracy of M-stage diagnosis for lung cancer patients. In: *J. Magn. Reson. Imaging.* 2007, vol. 26, nr 3, p. 498-509.
132. Pappo A.S., Kuttesch J.F., Kaste S.C. et al. Malignant melanocytic lesions of unknown primary site in children and adolescents. In: *Med. Pediatr. Oncol.* 1995 May, vol. 24, nr 5, p. 315-320.

133. Parini C.L., Mathis D., Leath C.A. Occult metastatic lung carcinoma presenting as locally advanced uterine carcinosarcoma on positron emission tomography/computed tomography imaging. In: *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2007 May-June, vol. 17, nr 3, p. 731-34.
134. Pasricha R., Tiwari A., Aggarwal T. Carcinoma of uterine cervix with isolated metastasis to fibula and its unusual behavior: report of a case and review of literature. In: *J Cancer Res. Ther.* 2006, vol. 2, nr 2, p. 79-81.
135. Pasterz R., Savaraj N., Burgess M. Prognostic factors in metastatic carcinoma of unknown primary. In: *J.Clin. Oncol.* 1986, vol. 4, nr 11, p.1652-1657.
136. Patel J., Nemoto T., Rosner D. Et al. Axillary lymph node metastasis from an occult breast cancer. In: *Cancer (Philad.)*. 1981, vol. 47, p. 2923-2926.
137. Pavlidis N., Briasoulis E., Hainsworth J. et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. In: *En.J Cancer*. 2003 Sept., vol. 39, nr 14, p. 1990-2005.
138. Pavlidis N., Fizazi K. Cancer of unknown primary. In: *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2005 Jun., vol. 54, nr 3, p. 243-250.
139. Pentherondakis G., Briasoulis E., Pavlidis N. Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology? In: *Oncologist*. 2007 Apr., vol. 12, nr 4, p.418-425, Review.
140. Perchalski G.E., Hall K.L., Dewar M.A. Metastasis of unknown origin. In: *Primary Care*. 1993, nr 12, p. 747-757.
141. Percodani J., Serrano E., Woisard V. et al. Metastatic cervical adenopathies of unknown primary site. Long-term course. In: *Ann. Otholaryngol. Chir. Cervicofac.* 1996, vol. 113, nr 4, p. 212-218.
142. Pereira T.C., Saad R.S., Liu Y., Silverman J.F. The diagnosis of malignancy in effusion cytology: a pattern recognition approach. In: *Adv. Anat. Pathol.* 2006 Jul., vol. 13, nr 4, p. 174-84. Review.
143. Pihut Î. Metode contemporane în diagnosticul și tratamentul bolnavilor cu metastaze de tumori maligne fără focar primar depistat(Studiu bibliografic). In: *Info-Med*. 2008, nr 2 (14), p. 11-20.
144. Pihut O., Mereuță I. Aspecte manageriale în depistarea metastazelor tumorilor maligne fără focar primar depistat. In: *Info-Med*. 2007, nr. 1(11), p. 12-15.
145. Raileanu I., Rusu V., Talbot J.N. Correlation in imaging techniques for the early detection of bone metastases in a case of breast cancer. In: *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. 2004, vol. 108, nr 1, p. 210-213.
146. Riccio A.I., Wodago F.M., Malaver M. Metastatic carcinoma of the long bones. In: *Am. Fam. Physician*. 2007, vol. 76, nr 10, p. 1489 -1494.
147. Rich A.R. On the frequency of occurrence of occult carcinoma of the prostate (1934 cases). In: *Int J. Epidemiol.* 2007 April, vol. 36, nr 2, p. 274-277.
148. Ringerberg Q.S. Tumors of unknown origin. In: *Med.Ped.Oncol.* 1985, vol. 13, nr 5, p. 301-306.

149. Ritzel R.M., Ruf C., Schlegel H.M. Backache as main symptom of unknown primary cancer syndrome with a particularly severe course. In: *Rofo*. 2007 Feb., vol. 179, nr 2, p. 173-175.
150. Ruddon R.W., Northon S.E. Use of biological markers in the diagnosis of cancers of unknown primary tumors. In: *Sem.Oncol.* 1993, vol. 20, nr 3, p. 251-260.
151. Saengnipanthkul S., Cowsuwon W. et al. Clinical diagnosis for metastatic adenocarcinoma of spine of unknown origin. In: *Spine*. 1991, vol. 16, nr 4, p. 473-474.
152. Schapira D.V., Jarrett A.R. The need to consider survival, outcome and expense when evaluating and treating patients with unknown primary carcinoma. In: *Arch.Intern.Med.* 1995 Oct.23, vol. 155, nr 19, p. 2050-2054.
153. Schiff D., O'Neill B.P., Suman V.J. Spinal epidural metastasis as the initial manifestation of malignancy: clinical features and diagnostic approach. In: *Neurology*. 1997 Aug., vol. 49, nr 2, p. 452-456.
154. Schlag P.M., Hanerbein M. Cancer of unknown primary site. In: *Ann.Chir.Gynaecol.* 1994, vol. 83, nr 1, p. 8-12.
155. Schmalbach C.E., Miller F.R. Occult primary head and neck carcinoma. In: *Curr.Oncol. Rep.* 2007 Mar., vol. 9, nr 2, p. 139-146. Review.
156. Schmidt G.P., Haug A.R., Schoenberg S.O. Whole-body MRI and PET-CT in the management of cancer patients. In: *Eur. Radiol.* 2006, vol. 16, nr 6, p. 1216-1225.
157. Schmidt G.P., Kramer H., Reiser M.F. Whole-body magnetic resonance imaging and positron emission tomography-computed tomography in oncology. In: *Top. Magn. Reson. Imaging*. 2007, vol. 18, nr 3, p. 193-202.
158. Schmidt G.P., Schoenberg S.O., Schmid R. Screening for bone metastasis: whole body MRI using a 32-channel system versus dual-modality PET-CT. In: *Eur. Radiology*. 2007, vol. 17, nr 4, p. 939-949.
159. Schmidt G.P., Reiser M.F. Whole-body imaging of the musculoskeletal system: the value of MR imaging. In: *Skeletal. Radiol.* 2007, vol. 36, nr 12, p. 1109-1119.
160. Scott R.G., Doll D.C. et al. Malignant ascites for unknown origin. In: *Cancer*. 1990, vol. 64, nr 3, p. 753-755.
161. Scutellari P.N., Addonisio G., Righi P. Diagnostic imaging of bone metastases. In: *Radiol. Med. (Torino)*. 2000, vol. 100, nr 6, p. 429-435.
162. Scutellari P.N., Antinolfi G., Galeotti R. Metastatic bone disease. Strategies for imaging. *Minerva Med.* 2003, vol. 94, nr 2, p. 77-90.
163. Seddon D.J., Williams E.M. Data quality in population-based cancer registration: an assessment of the Merseyside and Cheshire Cancer Registry. In: *Br. J. Cancer*. 1997, vol. 76, nr 5, p. 667-674.
164. Seemann M.D., Meisetschlaeger G., Gaa J. Assessment of the extent of metastasis of gastrointestinal carcinoid tumors using whole body PET, CT, MRI, PET/CT and PET/MRI. In: *Eur. Journal Med. Res.* 2006, vol. 11, nr 2, p. 58-65.

165. Seemann M.D. Detection of metastasis gastrointestinal neuroendocrine tumors: prospective comparison of 18F TOCA PET, triple – phase CT, and PET/CT. In: *Technol. Cancer Research Treatment*. 2007, vol. 6, nr 3, p. 213-220.
166. Sergieva S., Kirova G., Dudov A. Current diagnostic approaches in tumor-induced bone disease. In: *J. BUON*. 2007, vol. 12, nr 4, p. 493-504.
167. Seve P., Stankovic K., Broussolle C. Carcinoma of unknown primary site. In: *Rev.Med.Interne*. 2006 July, vol. 27, nr 7, p. 532-545. Review.
168. Shad D.H., Kumar A., Vijayan U. Et al. Clinical utility of serum thyroglobulin in metastatic disease. In: *Indian J. Med. Res*. 1994 Nov., nr 10, p. 232-236.
169. Shaw P.H., Adams R., Jordan C., Crosby T.D. A clinical review of the investigation and management of carcinoma of unknown primary in a single cancer network. In: *Clin. Oncol*. 2007 Feb., vol. 19, nr 1, p. 87-95.
170. Sheeber S., Strumberg D. Metastases with CUP syndrome. In: *Urologe A*. 2006 May, vol. 45, nr 5, p. 614-619. Review.
171. Shetty M.R. Skin metastases as a primary manifestation of latent human malignancy. In: *Cancer Bull*. 1989, vol. 41, nr 3, p. 181-183.
172. Shimko M.S., Jacobs S.C., Phelan M.W. Renal metastasis of malignant melanoma with unknown primary. In: *Urology*. 2007 Feb., vol. 69, nr 2 (384), p.9-10.
173. Soderlund V. Radiological diagnosis of skeletal metastases. In: *Eur. Radiol*. 1996, vol. 6, nr 5, p. 587 – 595.
174. Sofroni D., Cernat V., Țibiră Gh., Godoroja N. Aspecte ale asistenței medicale consultative oncologice acordate populației în Republica Moldova. In: *Tezele Congresul II Național de Oncologie*. Chișinău, 2005, p. 4-13.
175. Sofroni D., Gudima A., Potapova L. și al. Tumorile ginecologice. In: *Ghid clinic de oncology*. Chișinău, 2003,
176. Stanley M.W., Bardales R.S., Farmer C.E. et al. Primary and metastatic high-grade carcinomas of the salivary glands: a cytologic - histologic correlation study of twenty cases. In: *Diagn. Cytopathol*. 1995 Jul., vol. 13, nr 1, p. 37-43.
177. Steinkamp H.J. et al. Lymph node metastases of the neck in unknown primary tumor: is there a differential imaging diagnosis? In: *Laryng*. 1993, vol.72, nr 2, p.78-85.
178. Strand C.M., Grosh W.W. et al. Peritoneal carcinomatosis of unknown primary site in women. In: *Ann. Int.Med*. 1989, vol. 111, p. 213-217.
179. Tagawa T., Tomita T., Yamaguchi H., Ozawa H., Sakamoto K., Ogawa K., Fujii M. Clinical study of 28cases of cervical lymph node metastasis from an unknown primary carcinoma. In: *Nippon Jibiinkoka Gabaki Kaiho*. 2007 July, vol. 110, nr 7, p. 506-12.
180. Theissen P., Smolarz K., Scharl A. Magnetic resonance imaging in screening for bone metastasis? A prospective comparison with bone scintigraphy. In: *Nuklearmedizin*. 1994, vol. 33, nr 4, p. 132-137.
181. Tiwari A., Kumar N., Bajpai R., Lal L. Bone metastasis from ovarian cancer. In: *J Cancer Res. Ther*. 2007, vol. 3, nr 1, p. 34-36.

182. Toubert M.T., Hindie E., Rampin L. Distant metastases of differentiated thyroid cancer: diagnosis, treatment and outcome. In: Nuclear Medicine Review Central and Eastern Europe. 2007, vol. 10, nr 2, p. 106-109.

183. Țibîrnă Gh. Ghid clinic de oncologie. Chișinău, 2003. 828 p.

184. Țibîrnă Gh., Bendelic E., Darii V., Doruc A. Tumorile capului și gâtului. In: Ghid clinic de oncologie. Chișinău, 2003, p.

185. Ulmar B., Huch K., Kocak T., Catakaya S., Naumann U., Gestner S., Reichel H. The prognostic influence of primary tumour and region of the affected spinal segment in 217 surgical patients with spinal metastases of different entities. In: Z. Orthop. Ihre G. nr 1, p. 31-38.

186. Van der Gaast A., Vermeij J. et al. Carcinoma of unknown primary: identification of treatable subset? In: Ann. Oncol. 1990, vol. 1, nr 2, p. 119-122.

187. Van der Gaast A., Vermeij J. et al. Simple prognostic model to predict survival in patients with undifferentiated carcinoma of unknown primary site. In: J.Clin.Oncol. 1995, vol. 13, nr 7, p. 1720-1725.

188. Vezzoni P., Balestrazzi A. et al. Axillary lymph node metastases from occult carcinoma of the breast. In: Tum. 1979, vol. 65, p.787-791.

189. Viale G., Mastropasqua M.G. Diagnostic and therapeutic management of carcinoma of unknown primary: histopathological and molecular diagnosis. In: Ann.Oncol. 2006 Sept., 17 Suppl, nr 10, p.163-167. Review.

190. Walsh R., Kornguth P.J., Soo M.S. et al. Axillary lymph nodes: mammographic, pathologic and clinical correlation. In: Am. J.Roentgenol. 1997 Jan., vol. 168, nr 1, p. 33-38.

191. Wyatt L.H. Spine cancer: a summary and review. In: Australas Chiropr Osteopathy. 2004, vol. 12, nr 1, p. 9-17.

192. Xu D.L., Zhang X.T., Wang G.H. Clinical features of pathologically confirmed metastatic bone tumors – a report of 390 cases. In: Ai Zheng. 2005, vol. 24, nr 11, p. 1404-1407.

193. Yilmaz M.H., Ozguroglu M., Mert D. Diagnostic value of magnetic resonance imaging and scintigraphy in patients with metastatic breast cancer of the axial skeleton: a comparative study. In: Med. Oncol. 2007, vol. 17, nr 1, p.70-74.

194. Yun H.K., Shin M.G., W. da Kim . Laboratory evaluation of bone marrow metastasis: single institute study. In: Korean Journal Lab. Med. 2007, vol. 27, nr 2, p. 96-101.

195. Zhou X.J., Leeds N.E., McKinnon G.C. Characterization of benign and metastatic vertebral compression fractures with quantitative diffusion MR imaging. In: Am. J. Neuroradiol. 2003, vol. 24, nr 7, p. 1489-1490.

196. Авдонин В. П. и соавт. Клиника и диагностика рака предстательной железы: учеб.-метод. пособие: для студ. мед. факультетов и врачей. Москва: Изд-во Рос. ун-та дружбы народов, 2002. 25 с.

197. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Мурыгин В.Д., Макаренко В.Н. Спиральная компьютерная томография в гистологии. Атлас. Москва: Медицина, 2001. 356 с.
198. Акберов Н.К., Андреев С.В., Лавренко А.В. Статиграфия клеток в раннем выявлении метастазов рака легких. In: Казан. мед. журн. 2002, vol. 83, no 1, p. 31-32.
199. Аляев Ю.Г., Сивилин В.Е., Григорьев И.А. Магнитно-резонансная томография в урологии. Москва: Практическая медицина, 2005. 259 с.
200. Атлас рентгенопатологии и УЗИ. Часть II: Кости и суставная система. Под ред. д.м.н. М.В. Родионова. Челябинск: Челябинская государственная медицинская академия, 2006. 158 с.
201. Ахадов Т.А., Папов В.О., Айххофф У. Магнитно-резонансная томография спинного мозга и позвоночника. Москва, 2000. 435 с.
202. Ахмедов Б.П. Метастатические опухоли костей (клиника, диагностика и лечение). Автореферат дисс. канд. мед. наук. Москва, 1975, 23 стр.
203. Ахмедов Б.П. Метастатические опухоли. Москва: Медицина, 1984. 187 стр.
204. Бажадуг О.Б., Тулицин Н.Н., Тюлядин С.А. Значение выявления микрометастазов в крови и костном мозге у больных раком молочной железы. In: Современная онкология. Актуальные вопросы клинической онкологии. 2004, vol. 6, no 4, p. 149-150.
205. Байрамов Э.Т. «Скрытый» рак щитовидной железы (клиника, диагностика, лечение).- Автореферат дисс. канд. мед. наук. Москва, 1981, 22 стр.
206. Бальтер С.А., Стрелкова Р.М., Чубарова Н.В. Обзор диссертаций, посвященных применению ультразвуковой диагностики в клинической онкологии за 1981-1985гг. In: Вопросы онкологии. 1987, no 8, p. 14-20.
207. Барышиков А.Ю. Диагностические моноклональные антитела института клинической онкологии (ИКО). In: Сб. научных трудов ВОИЦАМН СССР: Диагностика злокачественных новообразований. Москва. 1988, p. 68-70.
208. Бассалык Л.С., Любимова Н.В., Пашинцева Л.П. Клиническое использование опухолевых маркеров. In: Обз. инф. м. опкол. (ВНИИ мед. и мед-тех. инф.). 1989, no 1, p. 1-76.
209. Белодед В.М. Магнитно-резонансная томография в диагностике поражений позвоночника у больных с лимфопрлиферативными заболеваниями. In: Материалы XVII Свердловской областной конференции онкологов, посвященной 75-летию онкологической службы Свердловской области «Совершенствование онкологической помощи населению на основе новейших технологий диагностики, лечения и профилактики злокачественных новообразований». Екатеринбург, 2005. p. 38-39.

210. Бирюков Ю.В., Добровольский С.Г., Григорьева С.А., Паршин В.Д. Хирургия метастатических опухолей легких. In: Хирургия. 1990, nr 4, p. 8-14.
211. Богданская П.И. Морфология метастазов недифференцированного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага. In: Арх. патологии. 1984, nr 5, p. 45-50.
212. Бонтрагер К.Л. Руководство по рентгенографии с рентгеноанатомическим атласом укладок. (перевод с английского под редакцией Линденбратена Л.Д., Китаева В.В., Уварова В.В.) 5-е изд. Москва: Ишпермедтехника, 2005. 848 стр.
213. Брюханов А.В., Васильев А.Ю. Магнитно-резонансная томография в остеологии. Москва: Медицина, 2006. 611 стр.
214. Бурдина Л.М., Маковкин Д.В. Методы и средства рентгенодиагностики заболеваний молочной железы. Москва: СТРОМ, 2003. 184 стр.
215. Ваганов Н.В., Важенни А.В. Клиническое значение радионуклидной сцинтиграфии в дифференциальной диагностике злокачественных костных опухолей. In: Материалы V Всерос. съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии». Казань, 2000, vol.1, p.273-274.
216. Велиев Е.И., Богданов. А.Б. Особенности метастазирования рака почки, хирургическое лечение рецидивов и метастазов. In: Практическая онкология. 2005, vol. 6, nr 3, p. 167-170.
217. Веснин А.Г., Семенов И.И. Атлас лучевой диагностики опухолей опорно-двигательного аппарата: Часть I: Опухоли скелета. СПб.: «Невский Диалект», 2002. 169 стр.
218. Власов П.В., Галил-Оглы Г.А., Рожкова Н.И., Либерман Я.Х., Голов Л.Б. Рентгенологические и морфологические особенности непальпируемого рака молочной железы. In: Вестник рентген. и радиол. 1984, nr 6, p. 41-48.
219. Влахов Н., Мирчев Вл. Сцинтиграфия при первичных злокачественных опухолях костей и костных метастазах. In: Вопросы онкологии. 1987, nr 9, p.102-104.
220. Войнарович А.О. Метастатическое поражение мозга при мелкоклеточном раке легкого. In: Вопросы онкологии. 1989, nr 2, p. 199-203.
221. Володина Г. И., Вахитов В.И., Севастьянова Г.Д. Отдаленные метастазы рака легких. In: Казан. мед. журн. 2001, vol. 82, nr 6, p. 428-430.
222. Гапшев Ш.Х. Руководство к практическим занятиям по онкологии. Москва: ООО «Медицинское информационное агенство», 2007. 360 стр.
223. Гафур-Ахунгов М.А. Метастазы злокачественных опухолей в лимфатические узлы без выявленного первичного очага (клиника, диагностика и лечение). Дисс. докт. мед. наук.-1992, 355стр.
224. Давыдов Г.А. К вопросу о метастатическом поражении позвоночника. In: Материалы съезда Российского общества ядерной медицины

«Современные проблемы ядерной медицины и радиофармацевтики». Обнинск, 2000, р. 46.

225. Домбровский В.И. Магнитно-резонансная томография в диагностике опухолей и других заболеваний почек (МРТ - патоморфологическое сопоставление): Атлас. Москва: Издательский дом Видар-М, 2003. 496 стр.

226. Залкинд П.Р. Метастазы рака в лимфатические узлы и другие органы и ткани без выявленного первичного очага: Дисс. канд. мед. наук. Москва, 1981, 148 стр.

227. Залкинд П.Р. Прогноз метастатических опухолей с невыявленной первичной локализацией. In: Спец. методы исследования, диагностики и лечения злокачественных опухолей. Днепропетровск, 1979, р. 273-274.

228. Зозуля Ю.А., Слышко Е.И. Спинальные сосудистые опухоли и мальформации. Киев: ООО «УВПК «ЕксОб», 2000, 311 стр.

229. Калаптаев Д.Б., Ростовцев М.В., Богданова Л.Б. Современные методы лучевой диагностики в диагностике метастатических поражений позвоночника. In: Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Междисциплинарный подход к диагностике и лечению опухолей орфофарингеальной зоны головного мозга и органа зрения». Челябинск, 2005, р. 27-28.

230. Калаптаев Д.Б. Место радионуклидной диагностики в алгоритме раннего выявления костных метастазов рака легкого, молочной и предстательной железы: Дисс. канд. мед. наук Уфа, 2006, 140 стр.

231. Комов Д.В. Первичные и метастатические опухоли печени (клиника, диагностика и лечение): Дисс. докт. мед. наук. Москва, 1985, 340 стр.

232. Комов Д.В., Комаров И.Г., Подрегульский К.Э. Метастазы рака из невыявленного первичного очага (клиника, диагностика, лечение). In: Вестник ВОНЦ АМН СССР. 1991, № 1, р. 57-60.

233. Комаров И.Г. Метастазы злокачественных опухолей из невыявленного первичного очага (современные методы диагностики и лечения): Дисс. доктора мед. наук. Москва, 2000, 267 стр.

234. Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. Москва: Триада-Х, 2002, 140 стр.

235. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. Москва, 2006. 1277 стр.

236. Котляров П.М. Лучевые методы в диагностике заболеваний органов дыхания. In: Рус. мед. журн. 2001, № 5, р. 197-200.

237. Краевский Н.А., Петрова А.С. Современная клиническая онкоморфология. In: Вопросы онкологии. 1982, vol. 28, № 5, р. 12-18.

238. Краевский Н.А., Смоляников А.В., Саркисов Д.С. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Москва: Медицина, 1982. 511 стр.

239. Кушлинский Н. Е., Горилловский Л. М., Трапезникова М. Ф. Рак предстательной железы. Молекулярно-клеточные маркеры дифференцировки и метастазирования. In: Клинич. геронтология. 2002, vol. 8, nr 11, p. 26-33.

240. Лежава Г.Г., Толуа Р.А., Тапладзе О.Г. Современная комплексная диагностика опухолей костей. In: Материалы VI съезда онкологов и радиологов СНГ. Баку, 2006, p. 183.

241. Линденбратен Л.Д. и соавт. Основные клинические синдромы и тактика лучевого обледования. Москва: ВИДАР, 1997. 189 стр.

242. Лучевая диагностика: клиничко-организационное руководство. /Под ред. член-корр. АМН РФ, проф. А.В. Важенина и к.м.н. М.В. Ростовцева/. Челябинск: Издательство «РЕКПОЛ», 2004. 147 стр.

243. Лукина Т.А. Цитологическая диагностика злокачественных опухолей в лимфатических узлах. Методические рекомендации. Москва, 1972. 10 стр.

244. Лыткин М.И., Лесницкий Л.С., Гришаков С.В., Чалисов И.А., Алхазян А.А. Солитарные метастатические опухоли легких. In: Вопросы онкологии. 1988, nr 7, p. 8.

245. Миронова Г.Г., Бачиашвили А.К., Мазасв А.П. УЗ-томография в диагностике забрюшинных неорганных опухолей. In: Мед. Радиология. 1986, vol.31, nr 7, p. 45-58.

246. Модников О.П., Новиков Г.А., Родионов В.В. Костные метастазы рака молочной железы. Москва, 2001. 256 стр.

247. Морозов А.К., Банаков В.В., Карпов И.Н. Диагностический алгоритм вертеброгенного болевого синдрома пояснично-крестцового отдела позвоночника. In: Материалы Всероссийского конгресса лучевых диагностов. Москва, 2007, p. 235-236.

248. Назаренко Г.И., Юрескул И.В., Богданова Е.Г. Современная диагностика заболеваний молочных желез с использованием передовых медицинских технологий. In: Мед. визуализация. 2003, nr 1, p. 54-62.

249. Некачалов В.В. Патология костей и суставов (руководство). Санкт-Петербург: «СОТИС», 2000. 265 стр.

250. Новиков С.М., Гиршович М.М. Диагностика и стадирование лимфомы ходжкина. In: Практическая онкология. 2007, vol. 8, nr 2, p. 167-170.

251. Овезова Л.Р. Значение цитологического метода в выявлении первичного очага опухоли по метастазам. In: Лаб. дело. 1984, nr 87, p. 471-474.

252. Овезова Л.Р. Цитологическая диагностика метастазов злокачественных новообразований без выявленного первичного очага: Дисс. канд. мед. наук. Москва, 1983, 154 стр.

253. Пихут О.М., Мереуцэ И.Е., Яковлева И.А. Синхронное поражение нескольких органов и групп лимфатических узлов метастазами опухоли без выявленного первичного очага. In: Info-Med. 2008, nr. 1 (13), p. 25 - 29.

254. Пихут О.М. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага (диагностика в условиях специализированного стационара). In: Buletinul Academiei de Științe Medicale a Moldovei, 2007, nr. 4 (13), p. 264-267.
255. Подрегульский К.Г. Современные подходы к комплексному обследованию и лечению больных с метастазами рака из невыявленного первичного очага: Дисс. канд. мед. наук. Москва, 1992. 140 стр.
256. Поляруш Н.Ф., Козлов С.В., Попов А.А. Возможности многосрезовой спиральной компьютерной томографии в выявлении метастазов рака молочной железы в кости и мягкие ткани грудной стенки. In: Материалы III конференции «Дни Российского онкологического научного центра им. Блохина РАМН в Самарской области». Самара, 2007, p. 131-133.
257. Портной Л.М., Вятчанин О.В., Сташук Г.А. Новые взгляды на лучевую диагностику рака желудка. Москва: Видар-М, 2004. 284 стр.
258. Портной Л.М. Роль алгоритма в современной лучевой диагностике. In: Материалы VIII Всероссийского съезда рентгенологов и радиологов. 2001, p.312-316
259. Порханов В.А., Вертелеская М.В., Кизименко Н.Н. Рентгенодиагностика в пульмонологии, кардиологии и ревматологии. Краснодар: ООО «Качество», 2006. 290 стр.
260. Потанин В. П., Ларюков А.В. Анализ отдаленного метастазирования рака легкого. In: Рос. онкол. журн. 2002, nr 3, p. 35-37.
261. Прокоп М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: Учебн. Пособие: В 2 т./Пер. с англ.; Под ред. А.В. Зубарева, П.Ш. Шотемора/. Москва: Медпресс-информ, 2006. Том 1. 809 стр.
262. Прокоп М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: Учебн. Пособие: В 2 т./Пер. с англ.; Под ред. А.В. Зубарева, П.Ш. Шотемора/. Москва: Медпресс-информ, 2006-2007. Том 2. 631 стр.
263. Пташников Д.А., Усиков В.Д., Усикова А.Д. Комплексная лучевая диагностика злокачественных опухолей позвоночника. In: Материалы Невского радиологического форума «Из будущего в настоящее». Санкт-Петербург, 2003, p. 105.
264. Рамешвили Т.Е., Труфанов Г.Е. Лучевая диагностика заболеваний позвоночника и спинного мозга (трудности и ошибки ТК и МРТ). In: Материалы Невского радиологического форума «Из будущего в настоящее». Санкт-Петербург, 2003, p. 59-60.
265. Редди Т.Г., Марков И.А. Лучевая терапия метастазов злокачественной опухоли без выявленного первичного очага. In: Материалы 2-го Всероссийского нац. конгресса по лучевой диагностике и терапии. 2008, p. 236.
266. Рейнберг С. А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов: в 2 томах. Москва: Медицина, 1964. 561 стр – 576 стр.

267. Рентгеновская компьютерная томография: Руководство для врачей/ Под ред. проф. Г.Е. Труфанова и к.м.н. С.Д. Рудя/. СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2008. 1200 стр.

268. Рожкова З.З., Максюта Д.В. Применение методов магнитно-резонансной томографии (МРТ) и протошлой IN VIVO спектроскопии (IN VIVO MRS) для дифференциальной диагностики патологии позвоночника. In: Материалы Всероссийского конгресса лучевых терапевтов. 2006, р. 189-192.

269. Ростовцев М.В., Богданова Л.Б., Рассохова О.Б. Лучевая диагностика синдрома болей в пояснице. In: Комплексная лучевая диагностика социально значимых заболеваний. Челябинск, 2003, р. 17-18.

270. Ростовцев М.В., Богданова Л.Б., Щипкова Е.В. Возможности КТ в выявлении метастатического повреждения позвоночника. In: Нейроонкология хирургия и реаниматология. Челябинск, 2003, vol. 6, nr 23, р. 820-821.

271. Ростовцев М.В. и соав. К вопросу о роли компьютерной томографии в алгоритме диагностики рака легкого. In: Вестн. рентгенологии и радиологии. 2003, nr 1, р. 32-35.

272. Ростовцев М.В., Богданова Л.Б., Щипкова Е.В. Диагностика метастатических поражений позвоночника с помощью современных методов визуализации. In: Материалы Всерос. науч. форума «Достижения и перспективы современной лучевой диагностики». 2004, р. 189-191.

273. Ростовцев М.В., Щипкова Е.В., Надвикова Е.М. К вопросу об алгоритме обследования больных раком толстой кишки. In: Вестн. рентгенологии и радиологии. 2004, nr 2, р. 59-62.

274. Самгина А.А., Ермилова В.Д., Летагин В.П., Филиппова Н.А. Метастазы в подмышечные лимфоузлы как первое проявление опухолевого заболевания. In: Вопр. онкологии. 1988, vol. 34, nr 3, р. 341-347.

275. Семиглазов В.В., Крживицкий П.И. Лучевая диагностика минимального рака молочной железы. In: Вопр. онкологии. 2001, vol. 47, nr 1, р. 99-102.

276. Сипокова Г.Т., Шолохов В.Н. Значение и возможности ультразвукового компьютерного метода исследования в онкологии. In: Компьютерные технологии в медицине. 1997, nr 1, р. 53-54.

277. Тагер И. Л. Метастатические опухоли позвоночника. In: Рентгенологическое исследование при поясничных болях. Москва, 1949. 199 стр.

278. Герцовой С.К., Араблинский А.В., Синицын В.Е. Современная лучевая диагностика заболеваний придаточных пазух носа. Москва, 2004. 296 стр.

279. Токарь Т.Ю., Шатов А.В., Редькин А.Н. Дифференциальная диагностика патологических переломов позвоночника на основе данных магнитно-резонансной томографии. In: Материалы Всероссийского конгресса лучевых диагностов. Москва, 2007, р. 372-373.

280. Труфанов Г.Е. и соавт. Сборник учебных пособий по актуальным вопросам лучевой диагностики и лучевой терапии. С-Пб.: «ЭЛБИ – СПб», 2004. 271 стр.

281. Труфанов Г.Е. и соавт. Сборник учебных пособий по нейрорентгенологии. С-Пб.: «ЭЛБИ – СПб», 2004. 177 стр.

282. Труфанов Г.Е. и соавт. Лучевая диагностика опухолей почек, мочеточников и мочевого пузыря. С-Пб.: «ЭЛБИ-СПб», 2006. 179 стр.

283. Труфанов Г.Е., Рамешвили Т.Е. Лучевая диагностика опухолей головного мозга (Атлас КТ и МРТ - изображений): Руководство для врачей. С-Пб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. 497 стр.

284. Труфанов Г.Е., Фокин В.А. Магнитно-резонансная томография (руководство для врачей). С-Пб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2007. 281стр.

285. Тулушов А.А. Возможности МРТ «всего тела» в динамической оценке распространенности метастатического поражения. In: Материалы 2-го Всероссийского национального конгресса по лучевой диагностике и терапии. 2008, р. 289-290.

286. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. Санкт-Петербург, 2003. 264 с.

287. Тютин Л.А., Странжевский А.А. Лучевая диагностика в онкологической клинике. In: Вопр. онкологии. 2003, vol. 49, пг 5, р. 543-553.

288. Фалилеев Г.В. Состояние и пути улучшения диагностики и лечения висцеральных опухолей шеи. In: Опухоли головы и шеи. 1987, пг 8, р. 142-148.

289. Фалилеев Г.В., Федотенко С.П. О выявлении первичных опухолей у больных с метастазами рака в лимфатические узлы. In: Опухоли головы и шеи. 1976, пг 1, р. 42-45.

290. Федотенко С.П. Метастазы рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага (клиника, диагностика, лечение): Дисс. канд. мед. наук. Москва, 1978, 124 стр.

291. Фишер К.С. Секреты гематологии и онкологии Москва: Бинном, 1997. 575 стр.

292. Харченко В.П., Котляров П.М., Сергеев Н.И. МРТ в диагностике метастатического поражения костного скелета и оценке эффективности их лечения. In: Материалы Всероссийского конгресса лучевых диагностов. 2007, р. 334-335.

293. Чевардов Н.И., Иванова Н.К., Дмитриев В.П., Бельских В.М. Метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага. In: Врач-аспирант. 2006, пг 1(10), р. 33-36.

294. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2008. 186 стр.

295. Шавладзе З.Н. и соавт. Магнитно-резонансная томография (МРТ) всего тела для выявления метастатического поражения костной системы у онкологических больных. In: Материалы Невского радиологического форума «Новые горизонты». Санкт-Петербург, 2007, р. 171-172.

296. Шавладзе З.Н. и соавт. Сцинтиграфия почек и скелета с ^{99m}Tc – Технефором у онкоурологических больных. In: Материалы II конгресса российского общества онкоурологов. 2007, р. 154-155.

297. Шавладзе З.Н. и соавт. Особенности МР картины метастазов рака предстательной железы в кости. In: Материалы 2-го Всероссийского национального конгресса по лучевой диагностике и терапии. 2008, р. 312-313.

298. Шевченко И.Т., Даштаянц Г.А. Метастатические опухоли костей. Киев: Здоровье, 1967. 203 стр.

299. Ширин Д.Ф. Метастазы в кости без выявленного первичного очага: Дисс. канд. мед. наук. Москва, 1974. 165 стр.



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4530

Pentru inovația cu titlul

**MANAGEMENTUL CLINIC COORDIAGNOSTIC
A METASTAZELOR MALIGNE CU FOCARE
PRIMARE NECUNOSCUTE.**

Inovația a fost înregistrată pe data de **11.05.2007**
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor:

**MEREUȚĂ ION
PIHUT OXANA
TURCAN STELA**



liberării 22.05.2007

S. Răducanu
(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4530

Pentru inovația cu titlul

**MANAGEMENTUL CLINICO-DIAGNOSTIC
A METASTAZELOR MALIGNNE CU FOCARE
PRI MARE NECUNOSCUTE.**

Inovația a fost înregistrată pe data de **11.05.2007**
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**MEREUȚĂ ION
PIHUT OXANA
ȚURCAN STELA**



la data de eliberării **22.05.2007**


(Semnătura autorizată)





FIȘĂ

ce confirmă implementarea practică a elaborării:

„Managementul clinico-diagnostic a metastazelor maligne cu focare primare necunoscute”

Clinica Institutului Oncologic din R.Moldova, MD-2025, Chișinău, str. Testemițanu 30.

1. Elaborarea **„Managementul clinico-diagnostic a metastazelor maligne cu focare primare necunoscute”** (autor - Mereuță Ion, Pihut Oxana, Turcan Stela).
2. Recomandate de Consiliul de Experti al Ministerului Sănătății a R.Moldova și Secția de Științe Medicale a AȘM.
3. **Secția „Oncologie Generală” IMSP IO.**
4. Numărul instituțiilor curativ-profilactice, care au implementat elaborările expuse în documentul dat.
IMSP Institutul Oncologic, secția „Oncologie Generală”
5. Formele de implementare (seminare, pregătirea cadrelor, avizuri, ș.a.) și rezultatele aplicării metodei (numărul pacienților pe an și rata rezultatelor pozitive).
Seminare, conferințe, lecții, avizuri. Pacienții cu suspiciuni la metastaze cancerului fără focar primar depistat 168 pe an, rata rezultatelor pozitive – 96,7%.
6. Obiecții și propuneri (text) **Algoritmul de diagnostic a pacienților cu metastaze de tumoare malignă fără focar primar depistat poate fi utilizat în diagnosticul tumorii primare în clinica Institutului Oncologic. Datorită utilizării raționale a metodelor diagnostice s-au redus termenii și s-a micșorat costul examinării bolnavilor, ceea ce a permis economisirea de resurse fără a supune pacienții la cercetări repetate și inutile.**



Vice-Director secția curativă

Secretarul științific

[Signature]
V. Bilba

doct.hab.V.Eftodii

dr.med. V.Bilba



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4586

Pentru inovația cu titlul

**Algoritmul folosirii marcherilor
tumoralii în depistarea focarului
primar la pacienții cu metastaze fără
focar primar depistat.**

Inovația a fost înregistrată pe data de **24. II. 2007**
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autori)

**MERUȚĂ ION, PIHUT OXANA, DĂSCĂLIUC
ION, ȚURCAN STELA, DOLGANIUC NICOLAE,
CAPITAN V.GH., BUTUCEL D.P.,
MURA S.I., HARȘTEA D.V.**



la data de **27. 12. 2007**

N. Păcilău

(Semnătura autorizată)



FIȘĂ

ce confirmă implementarea practică a elaborării:

„Algoritmul folosirii markerilor tumorali în depistarea focarului primar la pacienții cu metastaze fără focarul primar depistat.”

Clinica Institutului Oncologic din R.Moldova, MD-2025, Chișinău, str. Testemițanu 30

1. Elaborarea „ **Algoritmul folosirii markerilor tumorali în depistarea focarului primar la pacienții cu metastaze fără focarul primar depistat.** (autor - Mereuță Ion, Pihut Oxana, Dăscăliuc Ion, Țurcan Stela și et.,)
2. Recomandate de Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății a R.Moldova și Secția de Științe Medicale a AȘM.

3. **Secția „Oncologie Generală” IMSP IO.**

4. Numărul instituțiilor curativ-profilactice, care au implementat elaborările expuse în documentul dat.

IMSP Institutul Oncologic, secția „Oncologie Generală”

5. Formele de implementare (seminare, pregătirea cadrelor, avizuri, ș.a.) și rezultatele aplicării metodei (numărul pacienților pe an și rata rezultatelor pozitive).

Seminare, conferințe, lectii, avizuri. Pacienții cu suspiciu la metastaze de tumoare malignă fără focar primar depistat 156 pe an, rata rezultatelor pozitive – 95,7%.

6. Obiecții și propuneri (text) **Algoritmul folosirii markerilor tumorali poate fi utilizat în diagnosticul tumorii primare în clinica Institutului Oncologic. Datorită utilizării raționale a metodelor diagnostice s-a redus durata stabilirii diagnosticului și s-a micșorat costul examinării bolnavilor, ceea ce duce la diminuarea cheltuielilor financiare.**

Vice-Director secția curativă

doct.hab.V.Eftodii

Secretarul științific

dr.med. V.Bilba



Lista abrevierilor

AFP - Alfa-Fetoproteina

CEA - Antigenul carcino-embrional

HGT - Horiogonadotropinul

PSA - Antigenul specific prostatic

RMN - Rezonanța magnetică nucleară

TC - Tomografia computerizată

TCM - Tomografia computerizată multispiralată

TEP - Tomografia cu emisie de pozitron

USG - Ultrasonografia

Ion MEREUȚĂ
Iraida IACOVLEV
Oxana PIHUT



**TUMORILE MALIGNNE SECUNDARE
CU FOCARE PRIMARE NECUNOSCUTE**
(aspecte clinico-diagnostice)

Procesare computerizată:
Leonid Axinte

2012