

УДК 616-006.66-033.2:615.277.3(048.8)

*С.В. Зинченко², А.Н. Рудык¹, Р.Ш. Хасанов¹***ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ РАКА И АДЕНОКАРЦИНОМЫ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА**¹Приволжский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Казань²Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, Казань**Контактная информация:***Сергей Викторович Зинченко, к.м.н., врач-онколог отделения опухолей головы и шеи***адрес:** 420029, Казань, Сибирский тракт, 29; **тел.** +7(843)519-27-40;**e-mail:** zinchenkos.v@mail.ru

Статья поступила: 16.03.2010, принята к печати 16.09.2010.

Резюме

Цель исследования – необходимость изучить результаты лечения больных с метастазами низкодифференцированных раков и аденокарцином без выявленного первичного очага, а также сравнить эффективность и токсичность существующих схем полихимиотерапии за последние 10 лет. Анализ литературных данных показал, что наиболее эффективными препаратами в лечении данных больных является комбинация препараты платины + этопозид. Достигнут порог в выживаемости данной категории пациентов, составляющий в среднем 9–11 мес. Прорыв в лечении пациентов с метастазами без выявленного первичного очага может быть достигнут либо поиском принципиально новых химиопрепаратов, либо эмпирической идентификацией наиболее вероятного первичного очага и назначением таргетной терапии.

Ключевые слова: метастазы без выявленного первичного очага, аденокарцинома, полихимиотерапия.*S.V. Zinchenko, A.N. Rudykh, R.Sh. Khasanov***TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC LOW DIFFERENTIATED CARCINOMA AND ADENOCARCINOMA WITHOUT PRIMARY LESION IDENTIFICATION**¹Privolzhsky Branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Kazan²Cancer Research Clinic of Tatarstan Republic, Kazan**Abstract**

The aim of this review was to study the results of treatment of patients with metastatic low differentiated carcinoma and adenocarcinoma without primary lesion identification and to evaluate the efficacy and toxicity of poly chemotherapy lately 10 years. The literature data indicate that the most effective treatment was the combination of cisplatin and etoposide. Such treatment increases the survival of patients up to 9-11 months. Here, we discuss the recent data accumulated on this question and conclude that the most effective treatment should be based on search of new anticancer drugs or on identification of primary lesion and target therapy of this lesion.

Key words: metastasis without identification of primary lesion, adenocarcinoma, polychemotherapy.

Проблема лечения больных с метастазами без выявленного первичного очага, на долю которых приходится около 3–6 % [24; 26; 33] пациентов с впервые зарегистрированным диагнозом злокачественного новообразования является весьма актуальной и не решенной на сегодняшний день. Несмотря на то, что показатели заболеваемости данной категории пациентов входят в первую десятку самых распространенных злокачественных образований [3; 26], отношение к ним большинства онкологов остается неоднозначным. Отсутствие приемлемой классификации, сложности диагностики и тем более – лечения пациентов с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага, а также неудовлетворительные результаты специальной терапии вызывают у значительной части специалистов пессимизм в отношении данной группы больных. Внедрение в клиническую практику компьютерной и магнитно-резонансной томографии, позитронной эмиссионной томографии [20; 22], методов иммунодиагностики значительно улучшили показатели обнаружения первичной опухоли, но проблема остается не решенной.

Кроме того, пациенты данной категории крайне разнородны по локализации распространенности и морфологической принадлежности мета-

стазов. Таким образом, возможности сравнения чувствительности и точности диагностических мероприятий, эффективности лечения больных с метастазами без выявленного первичного очага крайне недостоверны. Не менее важным остается вопрос об экономической эффективности диагностики и лечения больных с метастазами без выявленного первичного очага. Не секрет, что затраты на обследование и возможное дальнейшее лечение этих пациентов остаются наиболее высокими, однако их назначение и выполнение зачастую является необоснованным или даже ненужным.

Bugat R. et al. [8] в рамках целевой программы под руководством Федерации центров рака Франции в отношении пациентов с метастазами без выявленного первичного очага предложили следующие категории больных, подлежащих лечению:

- 1) низкодифференцированный нейроэндокринный рак – по схеме EP;
- 2) метастазы плоскоклеточного рака в лимфоузлы шеи – лимфодиссекция и/или лучевая терапия;
- 3) метастазы аденокарциномы в подмышечные лимфоузлы у женщин – терапия как при РМЖ N⁺ (не рекомендуется облучение молочной железы);

- 4) первичный сосочковый серозный рак брюшины у женщин – терапия как при раке яичника.

Все остальные группы пациентов, по мнению 81 независимого рецензента, поддержавших данные рекомендации, подлежат паллиативной химиотерапии в зависимости от состояния больных на момент установления диагноза.

В то время как в отношении указанных выше видов опухолей, на долю которых приходится около 15 % всех пациентов с CUP-синдромом, сформировалась определенная тактика, не разработанными остаются методы воздействия на основную группу пациентов с не определенным анатомо-морфологическим потенциалом опухоли.

До конца не определены схемы оптимальной химиотерапии для пациентов с метастатическим поражением в зависимости от морфологической принадлежности опухоли.

Отсутствуют достоверные критерии и факторы прогнозирования, на основании которых может быть решен вопрос о необходимости и эффективности специального лечения.

Цель нашего обзора – сравнить эффективность существующих схем лечения больных с метастазами низкодифференцированного рака и аденокарциномы без выявленного первичного очага, не относящихся к указанным категориям (85 %) [8]. Группа греческих ученых University of Ioannina Hospital во главе с DP N. Pavlidis анализируя ранее проведенные исследования, приводит следующие данные (табл. 1). Представленные данные отображают эффективность применения препаратов платины, при этом усредненные показатели медианы выживаемости не превышают 8,8 мес.

Мы провели анализ литературы по эффективности лечения больных с метастазами низкодифференцированного рака и аденокарциномы за последние 8 лет (табл. 2).

Таблица 1

Проспективные исследования полихимиотерапии пациентов с метастазами без первичного очага, основанной на препаратах платины [25]

Автор/год	Схемы ПХТ	Количество пациентов	Ответ на лечение, %	Выживаемость (медиана, мес.)
Jadeja et al., 1983	FACP	23	17	6
Greco et al., 1986	PVeB	56	57	16 ^a
Milliken et al., 1987	PVeB	50	39	5
Becouarn et al., 1989	FAPH	85	21	6
Van der Gaast et al., 1990	PEB	34	79	8 ^{+a}
Raber et al., 1991	FEP	36	22	11
Lenzi et al., 1991	PFL	25	32	–
Gill et al., 1991	PE	16	19	8
Wagener et al., 1991	P	21	19	5
Falkson and Cohen, 1998	PMiEp	40	50	9,4
Warner et al., 1998	CbE	26	23	5,6
Briasoulis et al., 1998	CbEbE	62	37	10
Lofts et al., 1999	PF	44	27	–
Voog et al., 2000	PE	23	32	8
Saghatchian et al., 2001	PE–BI PFIf	30 18	40 44	9,4 16,1*
Lortholary et al., 2002	PG PIr	80	42 25	22%** 23%**

* низкодифференцированный рак (PDC); ** одногодичная выживаемость.

A – адриамицин; B – блеомицин; C – циклофосфан; Cb – карбоплатин; E – этопозид; Ep – эпирубицин; F – фтороурацил; G – гемцитабин; H – гексаметиламин; L – лейковорин; Mi – митомицин C; I – ифосфамид; If – интерферон-α; Ir – иринотекан; P – цисплатин; Ve – винбластин; Pt – паклитаксел; Dt – доцетаксел.

Таблица 2

Сравнительная характеристика различных схем лечения больных с метастазами низкодифференцированных рака и аденокарциномы без выявленного первичного очага

Авторы/Год	Схемы ПХТ	Количество пациентов	Ответ на терапию	Выживаемость (медиана, мес.)	Токсичность
Voog E. et al., 2000 [34]	PE	25	32 %	8	–
Briasoulis E. et al., 2000 [7]	CbPt	77	38,7 %	13	–
Greco F.A. et al., 2000 [17]	CbPtE	71	63 %	11	0%
Greco F.A. et al., 2001 [15]	CbPtE PDt CbDt	144	36 %	10	–
Dowell et al., 2001 [12]	PtFL CbE	7 10	19%	8,1 6,3 (P=0,91)	0 % 29 %
Guardiola E. et al., 2001 [17]	CAP	22	50 %	10,7	14
Karapetis et al., 2001 [19]	PEEp	36	22 %	9,0	–
Macdonald et al., 2002 [22]	PMiF	31	27	7,7	–
Culine S. et al., 2002 [13]	AC EP	62 20	39% 45%	10	2,4 %
Song S.Y. et al., 2002 [32]	6 курсов с P	81	25,7 %	5,6	–
Culine S. et al., 2003 [11]	PG Иринотекан+P	38 40	55 % 38 %	8 6	18 % 20 %
Greco F.A. et al., 2002 [10]	CbGPt	120	25	9	–
Munoz A. et al., 2004 [23]	ECbPt	48	15 (31 %)	7,4	–
Pouessel D. et al., 2004 [28]	GDt	35	14	10	–
Schneider B.J. et al., 2007 [31]	CbG	33	39,4 %	7,6	67 %
Pentherodakis G. et al., 2008 [27]	CbDt	47*	46%** 17%***	22,6 5,3	26 %

* все пациенты с аденокарциномой и низкодифференцированным раком ECOG 0-2;

** пациенты с невнутренностными метастазами и немущинозной перитонеальной аденокарциномой (благоприятный прогноз);

*** с метастазами во внутренние органы (неблагоприятный прогноз).

Сравнивая данные, представленные в таблицах, следует отметить, что средний прирост медианы выживаемости больных с метастазами низкодифференцированных рака и аденокарциномы 2000–2008 гг. (9,1) в сравнении с 1983–1990 гг. составил 0,3 мес. (p=0,27). При этом годовая выживаемость остается в пределах 35–40 %. Объяснить такой статистически незначимый прирост следует за счет внедрения в широкую клиническую практику препаратов платины и этопозида, которые, доминируя с конца XX в., остаются основой полихимиотерапии у данной категории пациентов и в настоящее время.

Несмотря на некоторый прогресс, достигнутый в лечении больных с метастазами без выявленного первичного очага, средняя совокупная выживаемость в целом не превышает 9–11 мес.

Так, Giard R.W. et al. [13] считают, что нет необходимости в подобном пристальном внимании к этой категории пациентов, 85% которых не переживает и 1 года.

Попытка увеличения доз химиопрепаратов с целью повышения выживаемости больных с метастазами без выявленного первичного очага, как сообщают Saad E.D. et al [29], в результате проведенного широкомасштабного исследования в США и Европе не увенчались успехом. При значительном увеличении токсичности с ростом дозировок ожидаемого прироста продолжительности жизни не происходит. Вероятнее всего, прорыва в лечении данной патологии можно добиться путем поиска новых препаратов, основанных на более глубоком ультраструктурном понимании природы самого феномена проявления метастазов при «молчащей» первичной опухоли.

Saghatchian M. et al. [30] изучили эффективность химиотерапии в зависимости от дифференцировки метастазов. 30 пациентов (группа А) с низко-

дифференцированной аденокарциномой получали схему EP, 18 больных (группа В) с высоко и умеренно дифференцированным раком получили PF+а-интерферон. Средняя продолжительность жизни в группе А составила 9,4 мес. (5–13,7 мес.), в группе В – 16,1 (11,8–20,3 мес.) при сопоставимой токсичности. Таким образом, установившееся мнение о плохой химиочувствительности умеренно и высокодифференцированной аденокарциномы было подвергнуто сомнению.

Culine S. et al. [9], на примере 25 пациентов, получивших ранее химиотерапию с платиной, показали, что назначение ХТ 2 линии 5-ФУ+лейковорин не увеличивает выживаемость больных с метастазами без выявленного первичного очага. Средняя продолжительность жизни с момента установления диагноза составила 9 мес. Более эффективным препаратом второй линии, как указали Hainsworth J.D. et al [18] на примере 39 больных, является гемцитабин, который в дозе 1000 мг/м² в 1; 8 и 15 дни 28-дневного курса увеличивает безрецидивный период на 5 мес. При этом выраженных токсических реакций отмечено не было.

Не менее актуальна проблема диагностики и лечения больных с метастазами без выявленного первичного очага в России. Крайняя разнородность групп, исключающая возможность достоверного статистического анализа, малый интерес онкологов к перспективной категории больных привели к недостаточному освещению данной тематики в отечественной литературе. Отсутствуют рандомизированные и проспективные исследования. Анализируя данные отечественных авторов [1–6], годовая выживаемость пациентов с метастазами низкодифференцированных рака и аденокарциномы не превышает 27,0±9,2 %, 2 года переживают от 3,6±4,7 % до 15,1±7,2 %, 5 лет – 13,2 %. Средняя продолжительность жизни составляет 8,4–16 мес.

При этом режимы химиолучевой терапии не учитывались. Современные отечественные публикации, к сожалению, носят эпизодический характер.

Анализируя информацию, представленную выше, можно заключить:

- 1) К настоящему времени не достигнут прогресс в лечении больных метастазами низкодифференцированного рака и аденокарциномы. Прирост медианы выживаемости больных с метастазами низкодифференцированного рака и аденокарциномы на 2008 г. в сравнении с 1983–1990 гг. составил 0,3 мес. ($p=0,27$).

- 2) Наиболее эффективны комбинации платины и этопозиды: токсичность контролируема и низкой в сравнении с другими комбинациями. Изучается роль таксанов.

- 3) Достигнуто определенное плато в медиане выживаемости данной категории пациентов, составляющее в 9–11 мес.

Прорыв в лечении пациентов с метастазами без выявленного первичного очага может быть достигнут либо поиском принципиально новых химиопрепаратов, либо эмпирической идентификацией наиболее вероятно первичного очага и соответственно назначением терапии наиболее эффективной при данном виде опухоли.

Литература

1. Гаврилко М.А. Оптимизация методов диагностики и лечения больных с метастазами рака из невыявленного первичного очага: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1998. – 25 с.
2. Гафур-Ахунов Мирза-Али. Метастазы злокачественных опухолей в лимфатические узлы без выявленного первичного очага. (Клиника, диагностика и лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992. – 51 с.
3. Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. – М.: «Трида-Х», 2002. – 136 с.
4. Подрегульский К.Э. Современные подходы к комплексному обследованию и лечению больных с метастазами рака из невыявленного первичного очага: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992. – 21 с.
5. Чевардов Н.И., Иванова Н.К., Дмитриев В.П., Бельских В.М. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага // Врач-аспирант. – 2006. – Т. 10, №6. – С. 32–7.
6. Шайдаров И.В. Оптимизация клиничко-морфологических критериев диагностики и лечения больных с метастатическим раком без выявленного первичного очага: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2004. – 26 с.
7. Briasoulis E., Kalofonos H., Bafaloukos D. et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study // J Clin Oncol. – 2000. – 18(17). – P. 3101–7.
8. Bugat R., Bataillard A., Lesimple T. et al. Standards, Options and Recommendations for the management of patient with carcinoma of unknown primary site // Bull Cancer. – 2002. – 89(10). – P. 869–75.
9. Culine S., Ychou M., Fabbro M. et al. 5- fluorouracil and leucovorin as second-line chemotherapy in carcinomas of unknown primary site // Anticancer Res. – 2001. – 21(2B). – P. 1455–7.
10. Culine S., Fabbro M. et al. Alternative bimonthly cycles of doxorubicin, cyclophosphamide, and etoposide, cisplatin with hematopoietic growth factor support in patients with carcinoma of unknown primary site//Cancer. – 2002. – 94(3). – P. 840–6.
11. Culine S., Lortholary A., Voigt J.J. et al. Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: results of a randomized phase II study – trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAP1 01) // J Clin Oncol. – 2003. – 21(18). – P. 3479–82.
12. Dowell J.E., Garrett A.M., Shyr Y. et al. A randomized Phase II trial in patients with carcinoma of an unknown primary site // Cancer. – 2001. – 91(3). – P. 592–7.
13. Giard R.W. Metastasis of an unknown primary tumor, management attuned to histopathology // Ned Tijdschr Geneesk. – 2002. – 146(36). – P. 1681–5.
14. Greco F.A., Burris H.A., Erland J.B. et al. Carcinoma of unknown primary site // Cancer. – 2000. – 89(15). – P. 2655–60.
15. Greco F.A., Gray J., Burris H.A. et al. Taxane-based chemotherapy for patients with carcinoma of unknown primary site // Cancer J. – 2001. – 7(3). – P. 203–12.
16. Greco F.A., Burris H.A., Litchy S. et al. Gemcitabine, carboplatin, and paclitaxel for patients with carcinoma of unknown primary site: a Minnie Pearl Cancer Research Network study // J Clin Oncol. – 2002. – 20(6). – P. 1651–6.
17. Guardiola E., Pivot X., Tchicknavorian X. et al. Combination of cisplatin-doxorubicin-cyclophosphamide in adenocarcinoma of unknown primary site: a phase II trial // Am J Clin Oncol. – 2001. – 24(4). – P. 372–5.
18. Hainsworth J.D., Burris H.A., Calvert S.W. et al. Gemcitabine in the second-line therapy of patients with carcinoma of unknown primary site: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network // Cancer Invest. – 2001. – 19(4). – P. 335–9.
19. Karapetis C.S., Yip D., Virik K. et al. Epirubicin, cisplatin, and prolonged or brief infusional 5-fluorouracil in the treatment of carcinoma of unknown primary site // Med Oncol. – 2001. – 18(1). – P. 23–32.
20. Kaufmann O., Fietze E., Mengers J., Dietel M. Value of p63 and cytokeratin 5/6 as immunohistochemical markers for the differential diagnosis of poorly differentiated and undifferentiated carcinomas // Am J Clin Pathol. – 2001. – 116(6). – P. 823–30.
21. Macdonald A.G., Nicolson M.C. et al. A phase II study of mitomycin C, cisplatin and continuous infusion 5-fluorouracil (MCF) in the treatment of patients with carcinoma of unknown primary site//Br J Cancer. – 2002. – 86(8). – P. 1238–42.
22. Mantaka P., Baum R.P. et al. PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) in patients with cancer of unknown primary (CUP): influence on patients diagnostic and therapeutic management//Cancer Biother Radiopharm. – 2003. – 18(1). – P. 47–58.
23. Munoz A., Fuente N., Barcelo R. et al. Prognostic and predictive factors of patients with cancer of unknown origin treated with a paclitaxel-based chemotherapy // Med Clin Barc. – 2004. – 122(6). – P. 216–8.
24. Pavlidis N., Briasoulis E., Hainsworth J., Greco F.A. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary // European Journal Cancer. – 2003. – 39(14). – P. 1990–2005.
25. Pavlidis N. Cancer of unknown primary: biological and clinical characteristics//Annals of oncology. – 2003. – 14(3). – P. 11–8.
26. Penel N. Diagnostic management of inoperable metastases // Presse Med. – 2003. – 32(21). – P. 990–1004.
27. Pentheroudakis G., Briasoulis E., Kalofonos H. et al. Hellenic Cooperative Oncology Group. Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy as outpatient palliative therapy in carcinoma of unknown primary: a multicenter Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study // ActaOncol. – 2008. – 47(6). – P. 1148–55.
28. Pouessel D., Culine S., Becht C. et al. Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site // Cancer. – 2004. – 100(6). – P. 1257–61.
29. Saad E.D., Abbruzzese J.L. Prognostic stratification in UPC: a role for assessing the value of conventional-dose and high-dose chemotherapy for unknown primary carcinoma // Crit Rev Oncol Hematol. – 2002. – 41(2). – P. 205–11.
30. Saghatchian M., Fizazi K., Borel C. et al. Carcinoma of an unknown primary site: a chemotherapy strategy based on histological differentiation – results of a prospective study // Ann Oncol. – 2001. – 12(4). – P. 535–40.
31. Schneider B.J., El-Rayes B., Muler J.H. et al. Phase II study trial of carboplatin, gemcitabine, and capecitabine in patients with carcinoma of unknown primary site // Cancer. – 2007. – 110(4). – P. 770–5.
32. Song S.Y., Kim W.S. et al. Adenocarcinoma of unknown primary site//Korean J Intern Med. – 2002. – 17(4). – P. 234–9.
33. van de Wouw A.J., Jansen R.L., Speel E.J., Hillen H.F. The unknown biology of the unknown primary tumour: a literature review // Annals of Oncology. – 2003. – 14(2). – P. 191–6.
34. Voog E., Merrouche Y., Trillet-Lenoir V. et al. Multicentric phase II study of cisplatin and etoposide in patients with metastatic carcinoma of unknown primary // Am J Clin Oncol. – 2000. – 23(6). – P. 614–6.