

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Сергей Викторович Зинченко¹, Рустем Шамильевич Хасанов²,
Андрей Николаевич Рудык³

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

¹ К. м. н., врач-онколог, отделение опухолей головы и шеи Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ (420029, РФ, г. Казань, ул. Сибирский тракт, г. 29)

² Профессор, г. м. н., директор Приволжского филиала РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, главный врач Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ, заведующий кафедрой онкологии и хирургии Казанской государственной медицинской академии (420012, РФ, г. Казань, ул. Муштары, г. 11)

³ Врач-онколог, отделение опухолей головы и шеи Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ; младший научный сотрудник, отдел реконструктивной хирургии Приволжского филиала РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (420029, РФ, г. Казань, ул. Сибирский тракт, г. 29)

Адрес для переписки: 420029, РФ, г. Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29, отделение опухолей головы и шеи Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ, Зинченко Сергей Викторович; e-mail: zinchenkos.v@mail.ru

Целью исследования явились оценка результатов лечения больных с метастазами низкодифференцированного рака и аденокарциномы без выявленного первичного очага, а также сравнение эффективности и токсичности схем полихимиотерапии, используемых в последние 8 лет. На основании результатов анализа данных литературы сделан вывод, что наиболее эффективной в лечении данных больных является комбинация производных платины, эпопозида и таксанов. Достигнут порог продолжительности жизни у данной категории пациентов, составляющий в среднем 9—11 мес. Прорыв в лечении пациентов с метастазами без выявленного первичного очага может быть осуществлен благодаря либо поиску принципиально новых химиопрепаратов, либо эмпирической идентификации наиболее вероятного первичного очага и назначения терапии, наиболее эффективной при данном виде опухоли.

Ключевые слова: метастазы без выявленного первичного очага, аденокарцинома, полихимиотерапия.

Проблема лечения больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага (МБВПО), на долю которых приходится 3—6% больных с впервые диагностированным злокачественным новообразованием [1—4], до сих пор не решена. Несмотря на то что заболеваемость пациентов МБВПО входит в первую десятку самых распространенных злокачественных образований [2], отношение к таким больным большинства онкологов остается неоднозначным. Отсутствие приемлемой классификации, сложности диагностики и тем более принципов лечения пациентов с МБВПО, а также в основном неудовлетворительные результаты специфической терапии вызывают у большинства специалистов пессимизм в отношении данной группы больных.

Внедрение в клиническую практику компьютерной и магнитно-резонансной томографии, позитронной эмиссионной томографии [5; 6], методов иммунодиагностики позволило значительно увеличить частоту обнаружения первичной опухоли, но проблема до конца не решена.

Кроме того, указанная категория пациентов крайне разнородна по локализации, распространенности и морфологической принадлежности метастазов. Таким образом, сравнить чувствительность и точность методов диагностики, а также эффективность лечения больных с МБВПО с высокой степенью достоверности не представляется возможным.

Не менее важным остается вопрос об экономической эффективности диагностики при МБВПО и лечения таких больных. Обследование и возможное дальнейшее лечение этих пациентов остаются наиболее затратными,

однако зачастую являются необоснованными или даже ненужными.

R. Bugat и соавт. [7] в рамках целевой программы под руководством Федерации центров рака Франции у пациентов с МБВПО предложили следующие категории больных, подлежащих лечению: 1) больные низкодифференцированным нейроэндокринным раком — по схеме EP; 2) больные с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи — лимфодиссекция и/или лучевая терапия; 3) женщины с метастазами аденокарциномы в подмышечных лимфатических узлах — терапия как при раке молочной железы N+ (не рекомендуется облучение молочной железы); 4) женщины, больные первичным сосочковым серозным раком брюшины — терапия как при раке яичника. Все остальные пациенты, по мнению независимого рецензента, поддержавшего данные рекомендации, подлежат паллиативной химиотерапии в зависимости от состояния на момент установления диагноза.

В то время как в отношении больных с указанными видами опухолей, на долю которых приходится около 15% всех пациентов с CUP-синдромом, сформировалась определенная тактика, неразработанными остаются методы воздействия на основную группу пациентов с неопределенным 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 прогностические факторы, на основании которых может быть решен вопрос о необходимости и об эффективности специального лечения.

Целью нашего обзора было сравнение эффективности существующих схем лечения больных с МБВПО, не относящихся к указанным категориям (85%).

Наиболее глубоко проблемой МБВПО занимается группа греческих специалистов во главе с N. Pavlidis (Больница Университета Иоаннины). Анализируя результаты ранее проведенных исследований, эта группа приводит следующие данные (табл. 1 и 2).

Несмотря на некоторый прогресс, достигнутый в лечении больных с МБВПО, средняя совокупная продолжительность жизни в целом не превышает 10 мес. Так, R. W. Giard и соавт. [26] считают, что нет необходимости в таком пристальном внимании к этой категории пациентов, 85% которых не переживают и одного года.

По данным крупного исследования, проведенного в США и в Европе, попытка увеличения доз химиопрепаратов для повышения выживаемости больных с МБВПО не увенчалась успехом [27]. 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, созданных на основании более глубоких знаний об ультраструктурной природе самого феномена проявления метастазов при «молчащей» первичной опухоли.

M. Saghatchian и соавт. [28] провели оценку эффективности химиотерапии в зависимости от дифференцировки метастазов. В их исследовании 30 пациентов (группа А) с низкодифференцированной аденокарциномой

получали лечение по схеме EP, а 18 больных (группа В) высоко- и умереннодифференцированным раком — по схеме PF + α -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 схем химиотерапии. Таким образом, мнение о низкой чувствительности умеренно- и высокодифференцированной аденокарциномы к химиотерапии было подвергнуто сомнению.

S. Culine и соавт. [29] на примере 25 пациентов, получивших ранее химиотерапию с производными платины, показали, что применение химиотерапии второй линии (фторурацил + Лейковорин) не увеличивает выживаемость больных с МБВПО. Средняя продолжительность жизни с момента установления диагноза составила 9 мес. Более эффективным препаратом второй линии, по данным J. D. Hainsworth и соавт. [30] на примере 39 больных, является гемцитабин, который в дозе 1000 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного курса увеличивает безрецидивный период на 5 мес. При этом выраженных токсических реакций отмечено не было.

Не менее актуальна проблема диагностики МБВПО и лечения таких больных в России. Крайняя разнородность групп, исключающая возможность достоверного статистического анализа, малый интерес онкологов к неперспективной категории больных привели к недостаточному освещению данной тематики в отечественной литературе. Рандомизированные и проспективные исследования эффективности лечения больных с МБВПО отсутствуют. Анализируя данные литературы, следует отметить, что с 1992 г. по настоящее время в свет вышли лишь четыре работы [31—34], посвященные диагностике при МБВПО и лечению таких больных. Большинство из этих работ основаны на материалах РОНЦ им. Н. Н. Блохина. Современные отечественные публикации из регионов, к сожалению, носят эпизодический характер и представляют результаты, сомнительные с точки зрения доказательной медицины. В табл. 3 представлены результаты лечения пациентов с МБВПО.

Анализируя представленную информацию, можно сделать вывод, что наиболее эффективными в лечении больных с метастазами злокачественных опухолей (преимущественно аденокарциномы) являются комбинации с производными платины. При этой комбинации токсичность остается контролируемой и наиболее низкой по сравнению с таковой при других комбинациях. Достигнуто определенное плато в продолжительности жизни пациентов данной категории, составляющее в среднем 9—11 мес.

Доказательность данных и репрезентативность указанных исследований не вызывают сомнений, поэтому на их основании можно сделать вывод, что прорыв в лечении пациентов с МБВПО может быть достигнут благодаря либо поиску принципиально новых химиопрепаратов, либо эмпирической идентификации наиболее вероятного первичного очага и соответственно назначения наиболее эффективной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clinical and immunohistochemical analysis of patients with unknown primary tumour. A search for prognostic factors in UPT / Van de

Таблица 1

Проспективные исследования полихимиотерапии, основанной на препаратах платины, у пациентов с метастазами без первичного очага [8]

Автор/год	Схемы полихимиотерапии	Число пациентов	Ответ на лечение, %	Медина выживаемости, 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	более 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
Guardiola et al., 2001	PAC	22	50	10,7
Saghatchian et al., 2001	PE-BI	30	40	9,4
	PFif	18	44	16,1 ^a
Macdonald et al., 2002	PMiF	31	27	7,7
Lortholary et al., 2002	PG	80	42	22% ⁶
	PIr		25	23% ⁶

A — доксорубин; B — блеомицин; C — циклофосфамид; Cb — карбоплатин; E — этопозид; Ep. — эпирубицин; F — фторурацил; G — гемцитабин; H — гексаметиламин; L — лейковорин; Mi — митомин C; I — ифосфамид; If — интерферон α ; Ir — иринотекан; P — цисплатин; Ve — винбластин.

^a Низкодифференцированный рак (PDC).

⁶ Годичная выживаемость.

Wouw A. J., Jansen R. L., Griffioen A. W., Hillen H. F. // *Anticancer Research*. — 2004. — Vol. 24, N 1. — P. 297—301.

2. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary / Pavlidis N., Briasoulis E., Hainsworth J., Greco F. A. // *Eur. J. Cancer*. — 2003. — Vol. 39, N 14. — P. 1990—2005.

3. Penel N. Diagnostic management of inoperable metastases // *Presse Med.* — 2003. — Vol. 32, N 21. — P. 990—1004.

4. The unknown biology of the unknown primary tumour: a literature review / Van de Wouw A. J., Jansen R. L., Speel E. J., Hillen H. F. //

Ann. Oncol. — 2003. — Vol. 14, N 2. — P. 191—196.

5. Value of p63 and cytokeratin 5/6 as immunohistochemical markers for the differential diagnosis of poorly differentiated and undifferentiated carcinomas / Kaufmann O., Fietze E., Mengs J., Diel M. // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2001. — Vol. 116, N 6. — P. 823—830.

6. 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 / Mantaka P., Baum R. P., Hertel A., Adams S., Niessen A., Sengupta S., Hor G. // *Cancer Biother Radio-*

Таблица 2

Сравнительная характеристика различных схем лечения больных с метастазами без выявленного первичного очага

Автор, год	Число больных	Препараты, режимы и дозировки	Ответ на лечение	Время до прогрессирования	Продолжительность жизни, выживаемость	Токсичность
Greco F. A. et al., 2001 [9]	144 ^a	Схема 1 (n = 71)	У 36% больных (частичный у 27%, полный у 9%)	-	10 мес. Один год пережили 42% больных, 2 года — 22%, 3 года — 17%	-
		Паклитаксел, 200 мг/м ² в/в в 1-й день				
		Карбоплатин, 6 мг × мин × мл ⁻¹ в/в в 1-й день				
		Этопозид, 50—100 мг внутрь в 1—10-й дни				
		Схема 2 (n = 26)				
		Доцетаксел, 75 мг/м ² в/в в 1-й день				
		Цисплатин, 75 мг/м ² в/в в 1-й день				
		Схема 3 (n = 47)				
		Доцетаксел, 65 мг/м ² в/в в 1-й день				
Карбоплатин, 6 мг × мин × мл ⁻¹ в/в в 1-й день						
Dowell et al., 2001 [10]	34	Группа А (n = 17)	У 19% больных в обеих группах (95% ДИ 4—45%)	-	251 день	Не было
		Паклитаксел, 175 мг/м ² в/в в 1-й день				
		Фторурацил, 350 мг/м ² в/в в 1—3-й дни				
		Лейковорин, 300 мг в/в в 1—3-й дни				
		Группа В (n = 17)			194 дня (p = 0,91)	У 29% больных
		Карбоплатин, 6 мг × мин × мл ⁻¹ в/в в 1-й день				
		Этопозид, 100 мг/м ² в/в в 1—3-й дни				
Karapetis et al., 2001 [11]	36 ^b	Эпирубицин, 50 мг/м ² в/в 3 раза в неделю	У 22% больных (95% ДИ 8—36%)	-	9,0 мес	-
		Цисплатин, 60 мг/м ² в/в в 1-й день				
		Фторурацил (инфузия), 200 мг/м ² (600 мг/м ²)				
		4 курса				

Таблица 2 (продолжение)

Автор, год	Число больных	Препараты, режимы и дозировки	Ответ на лечение	Время до прогрессирования	Продолжительность жизни, выживаемость	Токсичность
Greco F. A. et al., 2000 [12]	71 ^b	Паклитаксел	Частичный у 48% больных (95% ДИ 39—55%); полный у 15%	—	11 мес. Один год пережили 48% больных, 2 года — 20%, 3 года — 14%	Не было
		Карбоплатин				
		Этопозид внутрь				
		4—8 курсов				
Voog E. et al., 2000 [13]	25	Цисплатин, 100 мг/м ² в/в в 1-й день	Частичный у 32% больных	4 мес (2—5 мес)	8 мес	—
		Этопозид, 100 мг/м ² в/в в 1—3-й дни				
		Пациенты с прогрессированием получали лечение по схеме FAC				
Briasoulis E. et al., 2000 [14]	77 ^c	Карбоплатин, 6 мг × мин × мл ⁻¹ в/в в 1-й день	У 38,7% больных (95% ДИ 27,5—49,9%)	—	13 мес	—
		Паклитаксел, 200 мг/м ² в/в в 1-й день				
		До 8 курсов				
Guardiola E. et al., 2001 [15]	22 ^d	Доксорубицин, 50 мг/м ² в/в	У 10 (50%) больных	8,8 мес (95% ДИ 6,6—16,5)	10,7 мес (95% ДИ 0,4—56,9 мес)	У 14 (64%) больных
		Циклофосфамид, 1 г/м ² в/в				
		Цисплатин, 100 мг/м ² в/в				
		6 курсов				
Pentherodakis G. et al., 2008 [16]	47 ^e	Доцетаксел, 75 мг/м ² в/в	У 46% больных*	16,2 мес	22,6 мес	У 26% больных
		Карбоплатин, 100 мг/м ² в/в	У 17% больных ^g	5,5 мес	5,3 мес	
		Одновременная в/в инфузия каждые 3 нед; 6 курсов	В среднем у 32% больных	—	—	—
Schneider B. J. et al., 2007 [17]	33 с аденокарциномой	Карбоплатин, 6 мг × мин × мл ⁻¹ в/в	У 39,4% больных (95% ДИ 22,9—57,9%)	6,2 мес (95% ДИ 5,4—8 мес)	7,6 мес (95% ДИ 6,3—14,1 мес)	У 67% больных
		Гемцитабин, 1 г/м ² в/в в 1-й и 8-й дни				
		Капецитабин, 1600 мг/м ² внутрь в 1—14-й и 21-й дни				
		8 курсов				

Таблица 2 (продолжение)

Автор, год	Число больных	Препараты, режимы и дозировки	Ответ на лечение	Время до прогрессирования	Продолжительность жизни, выживаемость	Токсичность
Pouessel D. et al., 2004 [18]	35	Гемцитабин, 1 г/м ² в/в в 1-й и 8-й дни	У 14 (40%) больных (95% ДИ 28—52%)	2 мес (95% ДИ 1—4 мес)	10 мес (95% ДИ 0—32 мес)	—
		Доцетаксел, 75 мг/м ² в/в в 8-й день				
		6 курсов				
Munoz A. et al., 2004 [19]	48	Паклитаксел	У 15 (31%) больных	—	7,4 мес	—
		Карбоплатин				
		Этопозид				
		6 курсов				
Culine S. et al., 2003 [20]	38	Гемцитабин, 250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни	У 21 (55%) больного (95% ДИ 34—66%)	—	8 мес	У 7 (18%) больных
		Цисплатин, 100 мг/м ² в/в в 1-й день				
		4 курса				
	40	Иринотекан, 150 мг/м ² в/в в 1-й день	У 15 (38%) больных (95% ДИ 23—54%)	—	6 мес	У 8 (20%) больных
		Цисплатин, 100 мг/м ² в/в в 1-й день				
		4 курса				
Pouessel D. et al., 2003 [21]	15 ^a	Гемцитабин, 1 г/м ² в/в в 1-й и 8-й дни	У 14 больных (из них у 4 — частичный)	—	8 мес	—
		Доцетаксел, 75 мг/м ² в/в в 8-й день				
		3 курса				
Song S. Y. et al., 2002 [22]	81 (70) [*]	6 курсов с препаратами платины	У 18 (25,7%) больных (из них у 6 — полный)	—	18,3 мес. В отсутствие ответа 4,6 мес. Общая — 5,6 мес	—
Macdonald A. G. et al., 2002 [23]	31	Митомицин С, 7 мг/м ² в/в в 1-й день 1, 3 и 5-го курсов	У 27% больных	3,4 мес (95% ДИ 1,1—5,6 мес)	7,7 мес (95% ДИ 5,7—9,8 мес)	У 48% больных
		Цисплатин, 60 мг/м ² в/в в 1-й день				
		Фторурацил, 300 мг/м ² в/в ежедневно				
		5 курсов				

Таблица 2 (окончание)

Автор, год	Число больных	Препараты, режимы и дозировки	Ответ на лечение	Время до прогрессирования	Продолжительность жизни, выживаемость	Токсичность
Greco F. A. et al., 2002 [24]	120 ^a	Гемцитабин, 1 г/м ² в/в в 1-й и 8-й дни	У 28 (25%) больных (95% ДИ 22—30%)	6 мес	9 мес. Один год пережили 42% больных, 2 года — 23%	—
		Карбоплатин, 5 мг × мин × мл ⁻¹ в/в в 1-й день				
		Паклитаксел, 200 мг/м ² в/в в 8-й день, затем 70 мг/м ² еженедельно в течение 6 нед				
		4 курса				
Culine S. et al., 2002 [25]	62	Доксорубицин, 50 мг/м ² в/в	У 24 (39%) больных (95% ДИ 30—48%)	—	10 мес. Пять (6,1%) пациентов пережили 70 мес	У 2 (2,4%) больных
		Циклофосфамид, 1 г/м ² в/в				
		4—12 курсов				
	20	Этопозид, 300 мг/м ² в/в	У 9 (45%) больных	—		
		Цисплатин, 100 мг/м ² в/в				
		4—12 курсов				

ДИ — доверительный интервал.

^a У 45% был высокодифференцированный рак, у 48% — низкодифференцированный рак, у 6% — низкодифференцированный нейроэндокринный рак.

^b Тридцать один пациент с аденокарциномой и 5 с низкодифференцированным раком.

^c Высокодифференцированная аденокарцинома (34 пациента), низкодифференцированные аденокарцинома и рак (30 пациентов), низкодифференцированный нейроэндокринный рак (6 пациентов), плоскоклеточный рак (1 пациент).

^d Аденокарцинома (47 пациентов), недифференцированный рак (27 пациентов), плоскоклеточный рак (3 пациента).

^e Пациенты с установленной аденокарциномой: 7 с метастазами в легких, 6 — в печени, 6 — в позвоночнике, 6 — в лимфатических узлах брюшной полости.

^f Все пациенты с аденокарциномой и низкодифференцированным раком, EGOC 0—2.

^g Пациенты без метастазов во внутренних органах и с немучительной перитонеальной аденокарциномой (благоприятный прогноз).

^h С метастазами во внутренних органах (неблагоприятный прогноз).

ⁱ Пациенты до исследования получали производные платины.

^j Пациенты с верифицированной аденокарциномой. Оценить результаты удалось у 70 пациентов.

^k Шестьдесят три пациента с высокодифференцированной аденокарциномой, 56 — с низкодифференцированным раком. У 104 пациентов оценка общего состояния по шкале EGOC составила 0—1 балл. Оценить результат удалось у 113 пациентов.

pharm. — 2003. — Vol. 18, N 1. — P. 47—58.

7. Standards, Options and Recommendations for the management of patient with carcinoma of unknown primary site / Bugat R., Bataillard A., Lesimple T., Voigt J. J., Culine S., Lortholary A., Merrouche Y., Ganem G., Kaminsky M. C., Negrier S., Perol M., Laforet C., Bedossa P., Bertrand G., Coindre J. M., Fizazi K. // Bull. Cancer. — 2002. — Vol. 89, N 10. — P. 869—875.

8. Pavlidis N. Cancer of unknown primary: biological and clinical characteristics // Ann. Oncol. — 2003. — Vol. 14, N 3. — P. 11—18.

9. Taxane-based chemotherapy for patients with carcinoma of unknown primary site / Greco F. A., Gray J., Burris H. A., Erland J. B., Morrissey L. H., Hainsworth J. D. // Cancer J. — 2001. — Vol. 7, N 3. — P. 203—212.

10. A randomized Phase II trial in patients with carcinoma of an unknown primary site / Dowell J. E., Garrett A. M., Shyr Y., Johnson D. H., Hande K. R. // Cancer. — 2001. — Vol. 91, N 3. — P. 592—597.

11. Karapetis C. S., Yip D., Virik K. Epirubicin, cisplatin, and prolonged or brief infusional 5-fluorouracil in the treatment of carcinoma of unknown primary site // Med. Oncol. — 2001. — Vol. 18, N 1. —

P. 23—32.

12. Carcinoma of unknown primary site / Greco F. A., Burris H. A., Erland J. B., Gray J. R., Kalman L. A., Schreeder M. T., Hainsworth J. D. // Cancer. — 2000. — Vol. 89, N 15. — P. 2655—2660.

13. Multicentric phase II study of cisplatin and etoposide in patients with metastatic carcinoma of unknown primary / Voog E., Merrouche Y., Trillet-Lenoir V., Lasset C., Peaud P. Y., Rebattu P., Negrier S. // Am. J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 23, N 6. — P. 614—616.

14. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study / Briasoulis E., Kalofonos H., Bafaloukos D., Samantas E., Fountzilias G., Xiros N., Skarlos D., Christodoulou C., Kosmidis P., Pavlidis N. // J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 18, N 17. — P. 3101—3107.

15. Combination of cisplatin-doxorubicin-cyclophosphamide in adenocarcinoma of unknown primary site: a phase II trial / Guardiola E., Pivot X., Tchicknavorian X., Magne N., Otto J., Thyss A., Schneider M. // Am. J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 24, N 4. — P. 372—375.

16. Hellenic Cooperative Oncology Group. Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy as outpatient palliative therapy in

Таблица 3

Выживаемость больных с метастазами аденокарциномы без выявленного первичного очага в РФ (1992–2008 гг.)

Авторы, год	Число больных	Ответ на лечение	Продолжительность жизни / Выживаемость
Комаров И. Г., Комов Д. В., 2002 [35]	51 ^а	У 29% больных полный, у 4% — частичный	1-летняя — 27,0 ± 9,2% 2-летняя — 3,6 ± 4,7%
Подрегульский К. Э., 1992 [32]	11	—	11 ± 2,6 мес
Гафур-Ахунов М. А., 1992 [31]	130 ^б	—	2-летняя — 15,1 ± 7,2%
Чевардов Н. И. и др., 2006 [36]	59	—	10,5 мес ^в
Воробьев Ю. И. и др., 1998 [37]	18 ^г	—	16 мес
Гаврилко М. А., 1998 [33]	193	—	5-летняя — 13,2%

^а Пациенты со множественными метастазами аденокарциномы в лимфатических узлах и во внутренних органах.

^б Пациенты с метастазами в лимфатических узлах.

^в Данные статистически недостоверны.

^г Пациентам с метастазами аденокарциномы в лимфатических узлах шеи проводилась паллиативная химиолучевая терапия.

carcinoma of unknown primary: a multicenter Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study / Pentheroudakis G., Briasoulis E., Kalofonos H., Fountzilias G., Economopoulos T., Samelis G., Koutras A., Karina M., Xiros N., Samantas E., Bamias A., Pavlidis N. // *Acta. Oncol.* — 2008. — Vol. 47, N 6. — P. 1148—1155.

17. Phase II study trial of carboplatin, gemcitabine, and capecitabine in patients with carcinoma of unknown primary site / Schneider B. J., El-Rayes B., Muler J. H., Philip P. A., Kalemkerian G. P., Griffith K. A., Zalupski M. M. // *Cancer.* — 2007. — Vol. 110, N 4. — P. 770—775.

18. Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site / Pouessel D., Culine S., Becht C., Ychou M., Romieu G., Fabbro M., Cupissol D., Pinguet F. // *Cancer.* — 2004. — Vol. 100, N 6. — P. 1257—1261.

19. Prognostic and predictive factors of patients with cancer of unknown origin treated with a paclitaxel-based chemotherapy / Muñoz A., Fuente N., Barcelo R., Rubio I., Ferreira J., Lopez Vivanco G. // *Med. Clin. Barc.* — 2004. — Vol. 122, N 6. — P. 216—218.

20. 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) / Culine S., Lortholary A., Voigt J. J., Bugat R., Theodore C., Priou F., Kaminsky M. C., Lesimple T., Pivot X., Coudert B., Douillard J. Y., Merrouche Y., Allouache J., Goupil A., Negrier S., Viala J., Petrow P., Bouzy J., Laplanche A., Fizazi K. // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21, N 18. — P. 3479—3482.

21. Gemcitabine and docetaxel after failure of cisplatin-based chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site / Pouessel D., Culine S., Becht C., Romieu G., Fabbro M., Ychou M., Cupissol D., Pinguet F. // *Anticancer Res.* — 2003. — Vol. 23, N 3. — P. 2801—2804.

22. Adenocarcinoma of unknown primary site / Song S. Y., Kim W. S., Lee H. R., Jung H. S., Oh S. Y., Kim J. H., Kim K., Nam E. M., Oh Y. R., Jung C. W., Yoon S. S., Im Y. H., Lee H. G., Kang W. K., Park C. H., Park K. // *Korean J. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 17, N 4. — P. 234—239.

23. 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 / Macdonald A. G., Nicolson M. C., Samuel L. M., Hutcheon A. W., Ahmed F. Y. // *Br. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 86, N 8. — P. 1238—1242.

24. Gemcitabine, carboplatin, and paclitaxel for patients with carcinoma of unknown primary site: a Minnie Pearl Cancer Research Network study / Greco F. A., Burris H. A., Litchy S., Barton J. H., Bradford J. E., Richards P., Scullin D. C., Erland J. B., Morrissey L. H., Hainsworth J. D. // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20, N 6. — P. 1651—1656.

25. Alternative bimonthly cycles of doxorubicin, cyclophosphamide, and etoposide, cisplatin with hematopoietic growth factor support in patients with carcinoma of unknown primary site / Culine S., Fabbro M., Ychou M., Romieu G., Cupissol D., Pinguet F. // *Cancer.* — 2002. — Vol. 94, N 3. — P. 840—846.

26. Giard R. W. Metastasis of an unknown primary tumor, management attuned to histopathology // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* — 2002. — Vol. 146, N 36. — P. 1681—1685.

27. 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. — Vol. 41, N 2. — P. 205—211.

28. Carcinoma of an unknown primary site: a chemotherapy strategy based on histological differentiation — results of a prospective study / Saghatchian M., Fizazi K., Borel C., Ducreux M., Ruffie P., Le Chevalier T., Theodore C. // *Ann. Oncol.* — 2001. — Vol. 12, N 4. — P. 535—540.

29. 5-fluorouracil and leucovorin as second-line chemotherapy in carcinomas of unknown primary site / Culine S., Ychou M., Fabbro M., Romieu G., Cupissol D. // *Anticancer Res.* — 2001. — Vol. 21, N 2B. — P. 1455—1457.

30. 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 / Hainsworth J. D., Burris H. A., Calvert S. W., Willcutt N. T., Scullin D. C., Bramham J., Greco F. A. // *Cancer Invest.* — 2001. — Vol. 19, N 4. — P. 335—339.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. Шайдоров И. В. Оптимизация клинико-морфологических критериев диагностики и лечения больных с метастатическим раком без выявленного первичного очага: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Уфа, 2004. — 26 с.

35. Комаров И. Г., Комов Д. В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. — М.: Триада-Х, 2002. — 136 с.

36. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага / Чевардов Н. И., Иванова Н. К., Дмитриев В. П., Бельских В. М. // Врач-аспирант. — 2006. — Т. 10, № 6. — С. 32—37.
37. Воробьев Ю. И., Ретинская И. И. Метастазы рака в шейные

лимфатические узлы при невыявленной первичной локализации опухоли // Стоматология. — 1998. — № 5. — С. 34—37.

Поступила 20.01.2009

*Sergey Viktorovich Zinchenko¹, Rustem Shamilievich Khasanov²,
Andrey Nikolayevich Rudyk³*

TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC CARCINOMA OF UNKNOWN PRIMARY SITE. A LITERATURE REVIEW

¹ MD, PhD, Cancer Physician, Head and Neck Tumor Department, TR HM Cancer Clinic
(23, ul. Sibirskiy Tract, Kazan, 420029, Russian Federation)

² MD, PhD, Director, Privolzhsky Affiliation of the N. N. Blokhin RCRC RAMS; Head Physician, TR HM Cancer
Clinic; Head, Chair of Oncology and Surgery, Kazan State Medical Academy
(11, ul. Mushtari, Kazan, 420012, Russian Federation)

³ Cancer Physician, Head and Neck Tumor Department, TR HM Cancer Clinic; Junior Researcher,
Reconstructive Surgery Department, Privolzhsky Affiliation of the N. N. Blokhin RCRC RAMS
(23, ul. Sibirskiy Tract, Kazan, 420029, Russian Federation)

Address for correspondence: Zinchenko Sergey Viktorovich, Head and Neck Tumor Department, TR HM
Cancer Clinic, 23, ul. Sibirskiy Tract, Kazan, 420029, Russian Federation; e-mail: zinchenkos.v@mail.ru

The purpose of this study was to analyze treatment outcomes in cases with metastases of poorly differentiated carcinoma and adenocarcinoma of unknown primary site and to compare response to and toxicity of various polychemotherapy schedules used over 8 recent years. Analysis of the literature demonstrated that combination of platinum, etoposide and taxanes was most effective in the patient category in question. A survival threshold of 9 to 11 months was reached. A breakthrough in the treatment of patients with carcinoma of unknown primary may be via finding of novel chemotherapies or empiric identification of most probable primary site and administration of a most effective therapy for this site.

Key words: metastases of unknown primary site, adenocarcinoma, polychemotherapy.