



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО  
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ  
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва  
2010**

# Клинические рекомендации ESMO по диагностике и лечению рака без выявленного первичного очага (РНПО)

*N. Pavlidis<sup>1</sup>, E. Briasoulis<sup>1</sup> & G. Pentheroudakis<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Department of Medical Oncology, University of Ioannina, Ioannina Ipiros, Greece;*

## **Заболеваемость**

- РНПО представляет собой разнородную группу опухолей, впервые проявляющих себя метастазами, при этом по данным обследования первичный очаг выявить не удастся. РНПО составляет около 3-5 % всех злокачественных новообразований. Уникальная биология этих опухолей остается неизвестной. Тем не менее, имеющиеся данные позволяют предполагать, что диссеминация процесса может происходить в отсутствие роста первичной опухоли посредством наследственно обусловленной агрессивности раковых клеток или изменением их свойств после попадания в орган-мишень.

## **Диагноз**

- Диагноз РНПО требует гистологической оценки с последующим распределением по группам:
  - а) Хорошо и умеренно дифференцированные аденокарциномы;
  - б) Низкодифференцированные карциномы (включая низкодифференцированные аденокарциномы);
  - в) Плоскоклеточный рак;
  - д) Недифференцированная опухоль;
  - е) Рак с нейроэндокринной дифференцировкой.
- Иммуногистохимическое исследование является обязательным для низкодифференцированных опухолей с целью исключения высокочувствительных к химиотерапии и потенциально курабельных опухолей, такие как лимфомы и герминогенные опухоли (табл. 1).
- В случае аденокарциномы у мужчин необходимо определение уровня PSA, а у женщин при метастазах в подмышечные лимфоузлы — определение уровня экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона для выявления гормоночувствительных опухолей, подлежащих специфической терапии. Исследование экспрессии кератинов СК7 и СК20 позволяет определить первичный очаг заболевания, а хромогранина А и синаптофизина — подтвердить нейроэндокринную дифференцировку опухоли (табл.2). В настоящее время существуют коммерчески доступные наборы для определения генного профиля опухоли в целях идентификации ее происхождения. Однако в отсутствие проспективных исследований остается не известным, влияет ли полученная информация и проводимая на ее основе терапия на прогноз пациентов [IV, D].

## **Стадирование и оценка прогноза**

- Стадирование и соответствующая диагностика могут оказать помощь в выявлении той небольшой группы пациентов с РНПО, лечение которых приведет к ожидаемому результату. Следующие рекомендации отражают стандартные и дополнительные методы обследования.
- Выполняется полное физикальное обследование (включая органы головы и шеи, таза, прямую кишку, молочные железы), основной общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, тест на скрытую кровь в кале, рентгенография органов грудной клетки, КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза [IV, D].

- Последующие исследования, включая эндоскопические, должны отталкиваться от имеющихся симптомов и ранее полученных результатов. У мужчин полезно исследовать содержание в крови опухолевых маркеров  $\alpha$ -фетопротейна,  $\beta$ -хорионического гонадотропина и PSA для исключения потенциально курабельных экстрагонадных герминогенных опухолей или рака предстательной железы, при которых показана гормонотерапия.
- У пациенток с метастазами аденокарциномы показано выполнение маммографии для исключения рака молочной железы.
- ПЭТ/КТ всего тела способно правильно оценить проявление заболевания у больных РНПО, особенно у пациентов с пораженными шейными лимфоузлами и единичными метастазами [IV, D].
- Виды химиочувствительных и потенциально курабельных опухолей, особенно, у пациентов молодой и средней возрастной группы с метастазами в лимфоузлы низкодифференцированной карциномой, а также у женщин с карциноматозом брюшины не должны быть пропущены. Большинство больных (80-85%) относятся к неблагоприятной прогностической группе: с множественными висцеральными метастазами низкодифференцированных аденокарцином или недифференцированных раков, нередко поражающие не типичные места (сердце, мягкие ткани, скальп, слюнные железы, почки). Эти опухоли резистентны к терапии, медиана продолжительности жизни не превышает одного года (6-10 мес.). Оставшиеся 15-20% пациентов принадлежат к более благоприятной группе, в которую относятся потенциально курабельные или высокочувствительные к лечению опухоли, что позволяет в ряде случаев достигать хороших результатов лечения.

**Таблица №1. Основные иммуногистохимические маркеры, позволяющие установить первичную опухоль.**

	Цитокератины	Рецепторы эстрогена, прогестерона	Тиреоглобулин, кальцитонин	LCA	S100, HMB45	NSE, хромогранин	PSA	АФП, ХГЧ, PLAP	Виментин, десмин
Недифференцированная карцинома	+	+/-	-	-	-	+	-	-	-
Рак молочной железы	+	+/-	-	-	-	-	-	-	-
Рак предстательной железы	+	-	-	-	-	-	+	-	-
Герминогенные опухоли	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Лимфома	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Меланома	-	-	-	-	+	+	-	-	+
Саркома	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Нейроэндокринная опухоль	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Рак щитовидной железы	+	-	+	-	-	-	-	-	-

**Таблица №2. Основные цитокератины, применяемые для идентификации первичной опухоли.**

	<b>Первичная опухоль</b>	<b>Дополнительные маркеры</b>
СК7-/СК20+	Колоректальный рак или опухоль Меркеля	РЭА и СОХ-2
СК7+/СК20-	Легкое, молочная железа, щитовидная железа, эндометрий, шейка матки, поджелудочная железа, холангиокарцинома	TTF-1, ER, PR, GCDFFP-15 и СК19
СК7+/СК20+	Уротелиальный рак, яичники, поджелудочная железа, холангиокарцинома	Уротелин и WT-1
СК7-/СК20-	Гепатоцеллюлярный рак, почка, простата, плоскоклеточный рак	Hep Par-1 и ПСА

### **Лечение**

- Терапия строится на индивидуальной основе с использованием нижеприведенных подходов с учетом клинико-морфологических данных [III, B]. У 10-15% больных, принадлежащих к благоприятной подгруппе, возможно достижение продолжительного контроля заболевания. Ретроспективные анализы показывают, что клиническое течение у таких больных схоже с пациентами, у кого известна первичная локализация опухоли.
- Для больных из неблагоприятной прогностической подгруппы не продемонстрировано преимуществ какого-либо из режимов химиотерапии. Реальной задачей лечения является контроль симптомов болезни и, что менее вероятно, увеличение продолжительности жизни [I, A]. Поэтому важно подобрать такой режим химиотерапии, который был бы удобен для пациента и обладал не высокой токсичностью. Наилучшая опция для данных больных — участие в клинических исследованиях. Наиболее используемые режимы химиотерапии представлены в таблице №5.

**Таблица №3. Стандартные диагностические процедуры у больных РНПО.**

<b>Планируемое исследование</b>	<b>Группа пациентов</b>
<b>Минимальное стандартное обследование:</b>	
Анамнез заболевания и физикальное обследование	Все пациенты
Общий и биохимический анализы крови	Все пациенты
КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза	Все пациенты
<b>Обследование для клинико-морфологических подгрупп</b>	
Маммография или магнитно-резонансная томография органов грудной клетки (предпочтительнее)	Женщины с поражением подмышечных лимфоузлов
α-фетопротеин, β-хорионический гонадотропин	Пациенты с метастазами, локализующимися по срединной линии тела
ПСА	Мужчины с метастазами аденокарциномы в кости
КТ или ПЭТ/КТ головы и шеи (предпочтительнее)	Плоскоклеточный рак с поражением лимфоузлов шеи
Эндоскопическое исследование	При необходимости

**Таблица №4. Основные режимы химиотерапии, применяемые в лечении рака без не выявленного первичного очага.**

	<b>Дни лечения</b>	<b>интервал</b>	<b>Комментарии</b>
Цисплатин 60-75 мг/м <sup>2</sup> + Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup>	1 1,8	3 недели	Для сохраннных больных, адекватная гидратация
Цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> + Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup>	1 1-3	3 недели	Для сохраннных больных с нейроэндокринными опухолями
Паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> + Карбоплатин (AUC=5)	1 1	3 недели	Удобно амбулаторно, мони- торинг нейротоксичности.
Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> + Карбоплатин (AUC=5)	1 1	3 недели	Удобно амбулаторно, мони- торинг нейротоксичности.
Иринотекан 160 мг/м <sup>2</sup> Оксалиплатин 80 мг/м <sup>2</sup>	1 1	3 недели	Удобно амбулаторно, мони- торинг нейротоксичности и диареи
Капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> Оксалиплатин 80-130 мг/м <sup>2</sup>	1-14 дни 1	3 недели	Удобно амбулаторно, мони- торинг нейротоксичности и диареи

**Таблица №5. Возможная терапия в зависимости от клинко-морфологических данных.**

<b>Подтип РНПО</b>	<b>Возможная терапия</b>
Низкодифференцированная карцинома, преимущественное поражение лимфоузлов	Платиносодержащая химиотерапия
Недифференцированная нейроэндокринная карцинома	Химиотерапия комбинацией цисплатин и этопозид
Карциноматоз брюшины у женщин	Как при стадии III FIGO рака яичников: оптимальное хирургическое иссечение с последующей платиносодержащей химиотерапией
Изолированное поражение подмышечных лимфоузлов у женщин	Локорегионарное лечение: лимфоузлы иссекаются с проведением или без лучевой терапией. Мастэктомия не обязательна
Плоскоклеточный рак с поражением лимфоузлов шеи	Лучевая терапия при N1-N2 поражении. Для более распространенного процесса — индукционная платиносодержащая химиотерапия или химиолучевая терапия
Аденокарцинома с поражением костей и повышенным уровнем ПСА у мужчин	Гормонотерапия как при раке предстательной железы
Поражение печени, костей, множественные метастазы аденокарциномы	Низкотоксичная химиотерапия с ориентацией на симптоматический эффект или поддерживающая, симптоматическая терапия

## ЛИТЕРАТУРА

1. Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary origin. *Oncologist* 1997; 2: 142–152.
2. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1990–2005.
3. Pentheroudakis G, Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology? *Oncologist* 2007; 12: 418–425.
4. Klein CA. Parallel progression of primary tumours and metastases. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 302–312.
5. Podsypanina K, Du YC, Jechlinger M et al. Seeding and propagation of untransformed mouse mammary cells in the lung. *Science* 2008; 321: 1841–1844.
6. Oien KA. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. *Semin Oncol* 2009; 36: 8–37.
7. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R et al. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2094–2103.
8. Pentheroudakis G, Golfinoopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2026–2036.
9. Pentheroudakis G, Greco FA, Pavlidis N. Molecular assignment of tissue of origin in cancer of unknown primary may not predict response to therapy or outcome: a systematic literature review. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 221–227.
10. Culine S, Kramar A, Saghatchian M et al. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4679–4683.
11. Bugat R, Bataillard A, Lesimple T et al. Summary of the standards, options and recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site (2002). *Br J Cancer* 2003; 89 (Suppl 1): S59–S66.
12. Seve P, Billotey C, Broussolle C et al. The role of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-Dglucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 2007; 109: 292–299.
13. Pavlidis N. Forty years experience of treating cancer of unknown primary. *Acta Oncol* 2007; 46: 592–601.
14. Spigel DR, Hainsworth JD, Greco FA. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol* 2009; 36: 52–59.
15. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Serous papillary peritoneal carcinoma: unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 Nov 6 Epub PMID 19897387.
16. Pentheroudakis G, Lazaridis G, Pavlidis N. Axillary nodal metastases from carcinoma of unknown primary (CUPAx): a systematic review of published evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119: 1–11.
17. Pavlidis N, Pentheroudakis G, Plataniotis G. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary site: a favourable prognosis subset of patients with CUP. *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 340–348.
18. Golfinoopoulos V, Pentheroudakis G, Salanti G et al. Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary site: multiple treatments meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 570–573.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: апрель 2002 г.

Обновленная версия: ноябрь 2009 г.

Перевод с английского: к.м.н. А. А. Трякин