

ОПУХОЛИ С НЕВЫЯВЛЕННЫМ ПЕРВИЧНЫМ ОЧАГОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Проф. А. С. ДУДНИЧЕНКО, НАЖЕТТ Х. ХАЙДАР

TUMORS WITH UNREVEALED PRIMARY FOCUS: CONTEMPORARY APPROACHES TO TREATMENT

A. S. DUDNICHENKO, NAZHETT H. HAIDAR

*Харьковская медицинская академия последипломного образования,
Харьковский областной клинический онкогигиенический центр, Украина*

Представлены современные методы и схемы лечения разных видов рака с невыясненным очагом и получаемые результаты.

Ключевые слова: рак, невыясненный первичный очаг, лечение.

Contemporary methods of treatment of various types of cancer with unrevealed focus as well as the obtained results are described.

Key words: cancer, unrevealed primary focus, treatment.

Рак часто распространяется от первичного очага к одному или более метастатическим очагам. Метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага — понятие, включающее в себя случаи онкологического заболевания, проявляющегося метастатическими опухолями, в то время как первичный очаг невозможно установить ни на основании анамнеза, ни при обследовании. Первичный очаг может окончательно быть найден дополнительными исследованиями, и тогда он переименовывается согласно месту начала рака.

Поскольку заболевание уже на первых этапах проявляется метастазами, можно говорить о первично генерализованном процессе, который к моменту обращения пациента за медицинской помощью, как правило, выходит за пределы одного органа.

Диагностический алгоритм у больных с метастазами злокачественной опухоли из невыявленного первичного очага включает оценку общего состояния пациента, морфологическую верификацию опухоли, оценку распространенности процесса и поиск первичного очага [1]. Морфологическому исследованию принадлежит основная роль в постановке диагноза. Проводится рутинное гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование, при необходимости — электронная микроскопия, а также определяются гормональные рецепторы. Большое значение имеет степень дифференцировки опухоли, аденокарцинома это или плоскоклеточный рак. Для высокодифференцированных опухолей важно установить ее эпителиальную или неэпителиальную природу. В ряде случаев морфологическое исследование дает возможность предположительно установить первичный очаг и определить направление дальнейшего клинического поиска [2].

Никакой метод терапии не является стандартным, но химиотерапия, радиотерапия, гормонотерапия и хирургия могут быть использованы для лечения пациентов как самостоятельно, так и в комбинации [3]. Большинство больных относительно химиорезистентны, тем не менее в некоторых случаях можно добиться определенных результатов [4]. Даже когда вылечить рак маловероятно, лечение может помочь продлить жизнь или улучшить качество жизни пациента. Однако вместе с потенциальными благами необходимо учитывать потенциальные побочные эффекты лечения.

При выявлении первичного очага проводится соответствующее диагнозу лечение. Если первичная опухоль не выявлена, лечение заключается в сочетании химиотерапии с лучевым воздействием и в случаях, когда это возможно, в удалении метастазов [5]. Поскольку первичный очаг часто остается неизвестным, любое проведенное лечение можно считать «радикальным» только условно. Поэтому выбор лечебной тактики у данной категории больных представляет собой проблему, которая в каждом конкретном случае должна решаться в индивидуальном порядке.

Пациентам с изолированным поражением периферических лимфоузлов проводятся лимфаденэктомия и лучевая терапия на зону расположения метастазов с последующей химиотерапией. Выбор химиопрепаратов производится с учетом гистологического типа опухоли и предполагаемой (если это возможно) локализации первичного очага [6].

Лечение пациентов с изолированным метастатическим поражением органов и тканей реже включает оперативное удаление патологического очага, так как операция в объеме резекции или удаления органа мало оправдана при неудаленном

и невыявленном первичном очаге. Чаще локальное воздействие на метастазы заключается в применении дистанционной гамма-терапии, а большинству пациентов назначается химиотерапия, дополняемая лечением гормонами в случаях, когда предполагается, что опухоль гормонозависима [6].

Наименее благоприятно в плане возможностей эффективного лечебного воздействия множественное поражение органов, тканей и лимфоузлов. Как правило, специальное лечение заключается в химиотерапии в сочетании с лечением гормонами, дополняемой паллиативной дистанционной гамма-терапией на пораженные области для обезболивания или временного улучшения функции органов путем уменьшения массы метастазов [1].

Пациентам с изолированным поражением периферических лимфоузлов проводятся лимфаденэктомия и лучевая терапия на зону расположения метастазов с последующей химиотерапией. Выбор химиопрепаратов производится с учетом гистологического типа опухоли и предполагаемой (если это возможно) локализации первичного очага [6]. Химиотерапия проводится по стандартным схемам в зависимости от гистологии и предполагаемой нозологии.

Плоскоклеточный рак (ПКР). Если выявлены метастазы ПКР только в одну группу лимфоузлов при адекватной лечебной тактике возможна длительная выживаемость больных. Метастазы ПКР в лимфоузлы шеи требуют тщательного исследования верхних дыхательных путей, так как у 2–5% больных с опухолями этой локализации заболевание впервые проявляется таким образом. У 10% больных этой группы имеет место билатеральное поражение лимфоузлов [4].

Пациенты с вовлечением шейных лимфоузлов выше надключичной области должны получать полный курс лучевой терапии на область от основания черепа до ключиц. Как альтернативный вариант можно применить радикальную лимфодиссекцию с последующей лучевой терапией. Лучевая терапия необходима для воздействия на возможные скрытые очаги в области головы и шеи. Выживаемость в этой группе такая же, как у больных с выявленным первичным очагом в области головы и шеи (от 35 до 59%) [3]. Изолированное поражение подмышечных лимфоузлов — это, как правило, рак легкого. Изолированное поражение паховых лимфоузлов встречается редко. Больным этих двух групп показана регионарная лимфодиссекция с последующей лучевой терапией.

При диссеминированном плоскоклеточном раке проводится системная химиотерапия по схемам, разработанным для рака головы и шеи и немелкоклеточного рака легкого. Плоскоклеточный рак с генерализованным вовлечением лимфоузлов, как правило, сочетается с поражением внутренних органов и практически не поддается лечению [7].

Аденокарцинома и низкодифференцированная карцинома. У женщин с метастазами аденокар-

циномы или низкодифференцированного рака обязательна маммография и исследование органов малого таза, а также определение рецепторов гормонов. Если в результате обследования предполагается первичная опухоль в молочной железе и имеет место поражение подмышечных лимфоузлов, проводится лечение как при раке молочной железы (РМЖ) II–III стадии: иссечение лимфоузлов с последующей лучевой терапией на молочную железу и подмышечную область; радикальная мастэктомия с последующей лучевой терапией; адъювантная химио- и гормонотерапия как при РМЖ [8].

Женщинам с метастазами аденокарциномы в брюшной полости проводится химиотерапия как при раке яичников (комбинации на основе цисплатина).

У мужчин с метастазами аденокарциномы или низкодифференцированного рака обязательно определение сывороточной фосфатазы, ПСА, ХГ, АФП и ЛДГ для исключения рака простаты и герминогенных опухолей. При повышении уровня ПСА проводится гормонотерапия как при раке простаты. При положительных реакциях на АФП и ХГ проводится лечение как при герминогенных опухолях [7, 9].

Если выявлены метастазы низкодифференцированной карциномы в верхние и средние лимфоузлы шеи, проводится лечение как при опухолях головы и шеи.

При метастазах аденокарциномы и низкодифференцированного рака из невыявленного первичного очага применяют химиотерапию на основе цисплатина: ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин), ЕР (этопозид, цисплатин). Эти комбинации дают до 60% объективных эффектов и до 20% полных ремиссий. Длительная выживаемость — около 13%. Комбинации на основе паклитаксела дают до 45%, а комбинации доксорубицина с митомицином С — до 30% объективных эффектов [5].

Меланома. У 5% больных с метастазами меланомы не удается обнаружить первичную опухоль. При поражении одной группы лимфоузлов заболевание расценивается как II стадия и основным методом лечения является радикальная лимфаденэктомия. При диссеминированном процессе проводится стандартная системная химиотерапия: дакарбазин и комбинации на его основе, производные нитрозомочевины и комбинации с цисплатином [1, 5].

Нейроэндокринная карцинома. Метастазы низкодифференцированной нейроэндокринной карциномы составляют около 13% всех случаев аденокарциномы или низкодифференцированного рака. При локальном поражении выполняется оперативное вмешательство или лучевая терапия. При распространенном процессе проводится полихимиотерапия с включением цисплатина — ЕР (этопозид, цисплатин) или с включением доксорубицина — САР (цисплатин, доксорубицин, циклофосфан) [8].

Режимы химиотерапии [1, 3, 7] должны быть следующими.

Плоскоклеточный рак

1. CF.

Цисплатин 100 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день;
фторурацил 1000 мг/м² внутривенно капельно (24-часовая инфузия в 1–4 день).

Курс повторяют каждые 3 нед.

2. MBR.

Метотрексат 40 мг/м² внутримышечно в 1-й, 15-й день;
блеомицин 10 мг внутримышечно в 1-й, 8-й, 15-й день;
цисплатин 50 мг/м² внутривенно капельно в 4-й день.

Курс повторяют каждые 3 нед.

Аденокарцинома, низкодифференцированный рак

1. BEP.

Блеомицин 30 мг внутривенно или внутримышечно 1 раз в неделю в течение 12 нед;
этопозид 100 мг/м² внутривенно капельно ежедневно с 1-го по 5-й день;
цисплатин 20 мг/м² внутривенно капельно ежедневно с 1-го по 5-й день.

Курс повторяют каждые 3 нед.

2. EP.

Цисплатин 20 мг/м² внутривенно капельно ежедневно с 1-го по 5-й день;
этопозид 100 мг/м² внутривенно капельно ежедневно с 1-го по 5-й день, или этопозид 120 мг/м² внутривенно капельно ежедневно 1-й, 3-й, 5-й день;
цисплатин 80 мг/м² внутривенно капельно 1-й день.

Курсы повторяют каждые 3 нед.

3. PSE.

Паклитаксел 175 мг/м² внутривенно (3-часовая инфузия) 1-й день;
карбоплатин AUC-6 внутривенно капельно 30–60 мин 1-й день;
этопозид 50 и 100 мг в день внутрь чередовать с 1-го по 10-й день.

Курс повторяют каждые 3 нед.

4. DM.

Доксорубин 50 мг/м² внутривенно 1-й и 22-й день;

митомидин 10 мг/м² внутривенно 1-й день.

Курс повторяют каждые 42 дня.

Лечение больных с ПНО зависит от многих факторов — места, где найден метастаз, обнаружения раковых клеток под микроскопом, общего состояния пациента и его возраста.

Прогноз у пациентов с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага относительно неблагоприятный. Средняя выживаемость составляет приблизительно от 3 до 4 мес, однолетняя выживаемость 25%, пятилетняя выживаемость — 10%. Лучшие результаты пятилетней выживаемости отмечены у больных с изолированными метастазами в паховые, подмышечные, шейные лимфоузлы, получавших специальное лечение (63,2, 64,2 и 47,7% соответственно). У больных с изолированными метастазами, выживаемость выше, нежели у пациентов с множественными метастазами в лимфоузлы и сочетанным поражением лимфоузлов и/или органов. Наилучшие результаты пятилетней выживаемости отмечаются в группе больных с метастазами плоскоклеточного рака, меланомы, внегонадными герминогенными опухолями, наихудшие — в группе больных с метастазами аденокарциномы и светлоклеточного рака. Хотя большинство заболеваний рефрактерно к системной терапии, современное противоопухолевое лечение, в частности химио- и гормонотерапия, может улучшить выживаемость, и некоторая часть больных живет значительно дольше [2, 4].

Больные с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага подлежат диспансерному наблюдению с периодичностью в 3–6 мес. При динамическом наблюдении возможно выявление первичной опухоли, что позволит более целенаправленно проводить лечебные мероприятия [2].

Литература

1. PDQ database. Bethesda, Md: National Cancer Institute. Available at: www.cancer.gov. Accessed septembre, 2005. Carcinoma of unknown primary: Treatment — Health Professional Information [Cancer.gov].— P. 3–8.
2. Комаров И. Г., Комов Д. В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага.— М.: Триада-Х, 2002.— С. 116–132.
3. Cancer of Unknown Primary: Changing Approaches. A Multidisciplinary Case Presentation from the Joan Karnell Cancer Center of Pennsylvania Hospital // The Oncologist.— 2004.— Vol. 9, № 3.— P. 330–338.
4. Комов Д. В., Комаров И. Г. Спорные вопросы диагностики и лечения метастазов при неустановленной первичной опухоли // Вест. РНОЦ.— 2001.— № 3.— С. 58–60.
5. Новик А. В., Моисеенко В. М. Диагностика и лечение опухолей неизвестной первичной локализации // Вопр. онкол.— 2004.— Т. 50, № 3.— С. 271–278.
6. Brody J. A Perplexing Cancer, With No Fixed Address // BMC Cancer.— 2005.— Vol. 5, № 12.— P. 5–25.
7. Recommendations pour la pratique clinique: Standards, Options et Recommendations 2002 pour le diagnostic des carcinomes de site primitif inconnu // Bull. du Canc.— 2003.— Vol. 90, № 12.— P. 1071–1096.
8. American Cancer Society database. Available at: www.cancer.org. Accessed September, 2005. Cancer — Unknown Primary — All Sections. Revised (7/13/2005).— P. 4–11.

Поступила 04.07.2006