

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАСТАТИЧНИМ УРАЖЕННЯМ КІСТОК ПРИ НЕВИЗНАЧЕНОМУ ПЕРВИННОМУ ВОГНИЩІ

### Вступ

Карцинома з невизначеним первинним вогнищем (КНПВ) або так звані метастази анонімного раку є особливим клініко-патологічним станом, який визначається наявністю метастатичних вогнищ при неможливості виявити первинне вогнище за допомогою сучасних діагностичних методів. Цей стан визначається лише гістологічним дослідженням пухлини, гістологічний тип якої не співпадає з відомими типами пухлин органу, з якого був взятий матеріал для дослідження [1,2]. КНПВ становить за даними різних авторів від 3 до 15% всіх злоякісних пухлин в США та Європі [1,3]. Наявність КНПВ становить діагностичну та терапевтичну дилему, створюючи психологічний дискомфорт як для хворого, так і для лікаря. За рідким виключенням хворі з КНПВ мають поганий прогноз, середня тривалість життя у таких випадках за звичай становить 5–6 місяців, а рівень загальної 5-річної виживаності не перевищує 10% [1,2,3].

Клінічні прояви у хворих з КНПВ залежать від того, які органи уражуються метастатичним процесом, але у більшості хворих можуть відзначатися симптоми астенизації, слабкості, підвищеної втомлюваності, втрати ваги тіла та інші загальні симптоми [1,2,3,4].

На думку J.D. Hainsworth визначення локалізації первинного вогнища позитивно впливає на тривалість та якість життя пацієнта лише у випадках, коли пухлина є чутливою до відповідної терапії; тому дорогі або інвазивні методи дослідження повинні застосовуватися розумно [4]. Так, проведення ендоскопічних досліджень при відсутності відповідної симптоматики у хворих, зазвичай, є неінформативним та не дає змогу виявити первинне вогнище. В той же час, проведення комп'ютерної томографії досить часто дозволяє визначитися з діагнозом та внести відповідні корективи в тактику лікування [1,5]. Велику роль в обстеженні таких хворих відіграє ретельно зібраний анамнез, особливо при проведенні в минулому будь-яких оперативних втручань, останні потребують морфологічної верифікації.

При наявності ураження кісток, особливо при виявленні аденокарциноми, необхідним є

проведення маммографії у жінок та дослідження передміхурової залози – у чоловіків [1,2,5]. У випадках аденокарциноми має значення визначення пухлинних маркерів (CA-125 у жінок та PSA у чоловіків). Лабораторні дослідження повинні розпочинатися з клінічного аналізу крові, а також визначення рівня електролітів, проведення печінкових та ниркових проб, також обов'язковим є визначення концентрації кальцію, альбуміну та фосфатів [1,5]. Слід зазначити, що більшість авторів вважають недоречним рутинне проведення остеосцинтиграфії всім хворим, на їх думку проведення цього дослідження виправдане лише при наявності скарг на біль в кістках або змінах рівня кальцію та/або лужної фосфатази в сироватці крові [1,4,5].

Безумовно, велику роль в обстеженні цих хворих відіграє морфологічне дослідження, при наявності можливостей перевагу слід надавати ексцезійній біопсії або трепан-біопсії. За даними J.D. Hainsworth при проведенні світлової мікроскопії добре або помірно диференційована аденокарцинома зустрічається у 60% випадків, плоскоклітинна карцинома – у 5%, низько або недиференційована аденокарцинома – у 30%, низько диференційоване злоякісне новоутворення – у 5%. Застосування імуногістохімічних, цитогенетичних досліджень та інш. часом дозволяє точніше визначити гістологічний тип пухлини, наприклад, виявити лімфому, меланому або герміногенні пухлини [1].

Рекомендації щодо лікування хворих з КНПВ досить суперечливі. При наявності вісцеральних вогнищ або ураженні лімфатичних вузлів рекомендується застосування поліхіміотерапії (ПХТ), переважно на основі препаратів платини. Наприклад, при наявності високо або помірно диференційованої аденокарциноми комбінація карбоплатину, паклітакселу та перорального етопозиду дозволяє досягти регресії у 40% хворих [7,8]. При наявності недиференційованих пухлин перевагу слід надавати схемам на базі цисплатину [4,9,10]. Аналогічну тактику обирають і для жінок з перитонеальним випотом, в якому верифіковані клітини аденокарциноми [3,4]. В останні роки стали частіше застосовувати схеми з

таксанами та гемцитабіном, що призвело до підвищення показників виживаності хворих [2,11, 12,13]. При наявності ізольованих кісткових вогнищ рекомендується проведення хірургічного втручання при загрозі/наявності перелому або променевої терапії на зони ураження [1]. Чоловікам з верифікованою аденокарциномою та ізольованим ураженням кісток рекомендується призначення гормонотерапії [1,3,4], в той же час, аналогічна ситуація у жінок взагалі не висвітлена в літературі, а доцільність призначенні хіміотерапії у таких хворих досить суперечлива при відсутності у них вісцеральних вогнищ. В даній статті ми хочемо відобразити наш досвід обстеження та лікування пацієнтів з метастатичним ураженням кісток при невизначеному первинному вогнищі.

### Матеріали і методи та отримані результати лікування

В клінічних відділах ДУ “ІТО НАМНУ” нами проведено обстеження 18 хворих, направлених з діагнозом метастатичне ураження кісток при невизначеному первинному вогнищі. В процесі обстеження 3 хворим було встановлено діагноз множинна мієлома, в подальшому вони отримували стандартну терапію із застосуванням мелфалану та преднізолону і бісфосфонатів.

За даними імуногістохімічного аналізу матеріалу, отриманого при трепан-біопсії, у 3 жінок був виявлений позитивний естроген-прогестероновий статус, що дозволило зробити висновок про наявність у них пухлини молочної залози, які не вдалось виявити інструментально.

У 1 хворого відзначалось суттєве збільшення рівня PSA (47 нг/л), що свідчило на користь локалізації первинного процесу в передміхуровій залозі, незважаючи на відсутність ознак об'ємного утворення за даними трансректального УЗД.

У 1 хворого при проведенні комп'ютерної томографії була виявлена аденокарцинома легенів, в подальшому верифікована за даними цитологічного дослідження, хворий отримав 6 курсів ПХТ за схемою: цисплатин + гемпцитабін (гемзар).

У 3 хворих (2 пацієнта з множинною мієломою та 1 пацієнтка з раком молочної залози) була виявлена гіперкальціємія середнього ступеня важкості.

При наявності гіперкальціємії лікування розпочинали з внутрішньовенного введення золендронової кислоти у дозі 4 мг на добу. Цього курсу було достатньо для нормалізації рівня кальцію у всіх 3 хворих. В подальшому пацієнтам вводили золендронову кислоту у дозі 4 мг на добу з інтервалом в 28 днів від 6 до 10 курсів. При нормокальціємії лікування розпочинали одразу з внутріш-

ньовенного введення золендронової кислоти у дозі 4 мг на добу з інтервалом в 28 днів від 4 до 6 курсів.

Двом пацієнткам з позитивним естроген-прогестероновим статусом паралельно з золендроновою кислотою був призначений тамоксифен у дозі 20 мг/добу, хворому з високим рівнем PSA – андрокур у дозі 150 мг/добу. Також андрокур та золендроніва кислота в аналогічних дозових режимах були призначені ще 2 чоловікам з “сумнівним” рівнем PSA. Всі хворі цієї групи відмічали покращання загального стану та суттєве зменшення больового синдрому вже з перших місяців лікування. Термін спостереження за ними становить від 1 до 3 років, за цей час помер 1 пацієнт.

Одному хворому з вираженим больовим синдромом, який спричинявся ураженням хребта, була проведена дистанційна променева терапія разовою дозою за одну фракцію 8 Гр. Враховуючи наявність 5 вогнищ в хребті, опромінення верхньогрудного та нижньогрудного/поперекового відділів проводили окремо з інтервалом в одну добу. Також хворий отримував золендронову кислоту внутрішньовенно в дозі 4 мг на добу з інтервалом в 28 днів до 6 курсів та хіміотерапію фторпиримідинами. Слід відзначити добру переносимість хворим запропонованого режиму опромінення, були лише скарги на незначну нудоту, незважаючи на застосування зофрану, що можливо пов'язано з великим об'ємом опромінення. На кінець першого тижня пацієнт відзначив значне покращання загального стану та зменшення інтенсивності болю. Через 2 місяці болі зникли повністю, хворий відмовився від застосування знеболюючих засобів, але залишився неврологічний дефіцит та порушення моторної функції нижніх кінцівок внаслідок компресії спинного мозку через патологічний перелом 9-го грудного хребця. При рентгенологічному дослідженні були виявлені склеротичні зміни в уражених хребцях. Тривалість життя хворого становила 14 місяців.

Шести хворим з метастазами в кістки при невизначеному первинному вогнищі проводилися курси ПХТ за такими схемами:

- при плоскоклітинному раку за схемами: *CF* (цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup> (24-годова інфузія в 1-4-й день) схему повторювали кожні 3 тижні, або *VBP* (метотрексат 40 мг/м<sup>2</sup> внутрішньом'язово в 1-й та 15-й день, блеоміцин 10 мг/м<sup>2</sup> внутрішньом'язово в 1-й, 8-й та 15-й день, цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в у 4-й день) курси повторювали кожні 3 тижні;
- при аденокарциномі та низькодиференційованому раку за схемами *ВЕР* (блеоміцин 30 мг в/в або внутрішньом'язово 1 раз на тиждень

протягом 12 тижнів, етопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в протягом 5 діб, цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в протягом 5 діб) курси повторювали кожні 3 тижні; *EP* (етопозид 120 мг/м<sup>2</sup> в/в у 1, 3, 5-й день, цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в/в у 1-й день), курси повторювали кожні 3 тижні, *PCE* (паклітаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в у 1-й день, карбоплатин АУС 6 мг/м<sup>2</sup> в/в у 1-й день, етапозид 50-100 мг перорально протягом 10 діб), курси повторювали кожні 3 тижні, *DM* (доксорубіцин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в у 1-й та 22-й день, мітоміцин 10 мг/м<sup>2</sup> в/в у 1-й день), курси повторювали кожні 42 дні.

Трьом хворим з вираженим больовим синдромом з поодинокими кістковими вогнищами (у 2 хворих вогнища в хребті, у 1 хворої – проростання конгломерату лімфатичних вузлів в тазові кістки) у зв'язку з наявністю м'якотканинного компонента була проведена променева терапія стандартному режимі (СВД 30–33 Гр при РВД 3 Гр), а також хіміотерапія з використанням схеми САФ: циклофосфан + адриобластин + фторурацил та терапія золендреновою кислотою в стандартному режимі. При терміні спостереження впродовж трьох років усі хворі живі без ознак прогресування пухлинного процесу.

## Заключення

На нашу думку, у перелік обов'язкових обстежень при виявленні метастатичних вогнищ у кістках мають бути включені:

- маммографія,
- трансректальне УЗД передміхурової залози та визначення рівня PSA,
- рентгенографія/комп'ютерна томографія легенів,
- рентгенографія плеских кісток,
- остеосцинтиграфія,
- визначення рівня кальцію та лужної фосфатази в сироватці крові.

При відсутності ознак ураження солідною пухлиною повинні проводитися дослідження, спрямовані на виключення або підтвердження діагнозу множинної міеломи:

- визначення білка та білкових фракцій сироватки крові,
- кількісне визначення імуноглобулінів,
- визначення білка Бен-Джонса та С-реактивного білка,
- рівень лактатдегідрогенази сироватки крові,
- визначення  $\nu_2$ -мікроглобуліну,
- аспіраційна біопсія та трепанбіопсія кісткового мозку з цитологічним, морфологічним, цитогенетичним, імунофенотипічним дослідженням матеріалу.

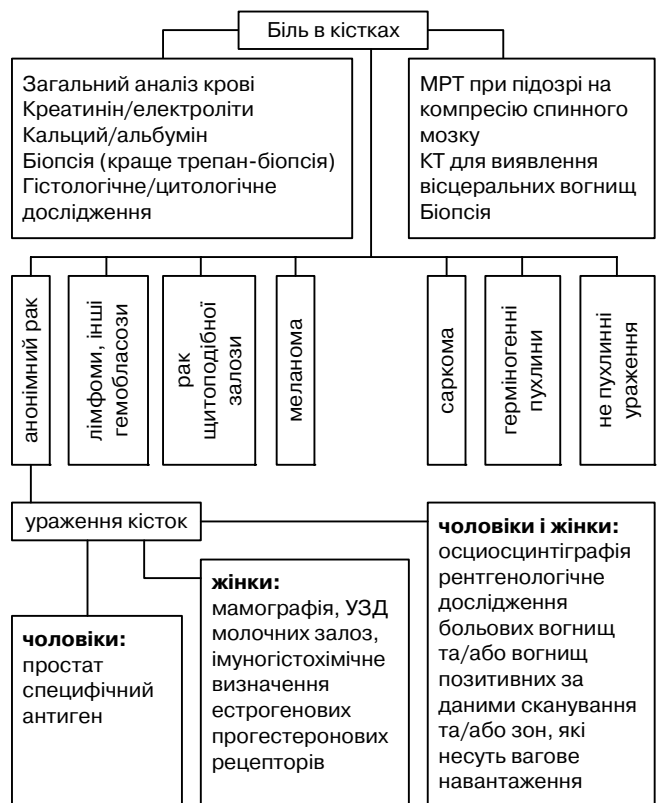


Рис. 1. Алгоритм обстеження хворих з метастазами анонімного рака

На основі даних літератури та власного досвіду нами було розроблено алгоритм обстеження хворих з наявністю метастатичного ураження кісток з невизначеним первинним вогнищем (рис. 1).

При лікуванні хворих з метастатичним ураженням кісток при невизначеному первинному вогнищі слід враховувати наступні моменти:

- обстеження слід проводити згідно запропонованих алгоритмів;
- схеми терапії повинні включати терапію бісфосфонатами;
- чоловікам з ізольованим ураженням кісток лікування слід розпочинати з антиандрогенної терапії в комбінації з бісфосфонатами;
- жінкам з ізольованим ураженням кісток при наявності позитивного рецепторного статусу лікування також слід проводити із застосуванням гормонотерапії в комбінації з бісфосфонатами;
- при неможливості проведення трепан-біопсії с наступним імуногістохімічним дослідженням, жінкам з ізольованим ураженням кісток можливо призначення емпіричного режиму “тамоксифен+золендренова кислота” з оцінкою ефекту через 1–2 міс.;
- застосування поліхіміотерапії доцільне при наявності ураження лімфатичних вузлів або вісцеральних метастазів; перевагу слід надавати схемам на основі цисплатину;

- проведення променевої терапії показано при наявності вираженого больового синдрому та загрози виникнення або наявності патологічного перелому; можливе застосування однофазового опромінення.

Таким чином, незважаючи на несприятливий прогноз, на нашу думку, лікування хворих на карциному з невизначеним первинним вогнищем повинно бути комплексним.

## Література

1. Hainsworth J.D. Carcinoma of unknown primary site / J.D. Hainsworth // In: Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. Medical, Surgical & Radiation Oncology. Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J., Wagman L.D. (eds.). — New York: Masson, 2002. — P. 947 — 978.
2. Pouessel D. Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site / D. Pouessel, S. Culine, C. Becht et al. // Cancer — 2004. — Vol. 100. — P. 1257—1261.
3. Pavlidis N., Briasoulis E., Hainsworth J. et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of unknown primary / N.Pavlidis, E. Briasoulis, J.Hainsworth et al. // Eur. J. Cancer. — 2003. — Vol. 39. — P. 1990—2005.
4. Hainsworth J.D. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site / J.D.Hainsworth, F.A. Greco // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 257—263.
5. Abbruzzese J.L. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin / J.L. Abbruzzese, M.C. Abbruzzese, R. Lenzi et al. // J. Clin. Oncol. — 1995. — Vol. 13. — P. 2094—2103.
6. Grau C. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumors / C. Grau, L.V. Johansen, J. Jakobsen et al. // Radiother. Oncol. — 2000. — Vol. 55. — P. 121—129.
7. Hainsworth J.D. Carcinoma of unknown primary site: treatment with 1-hour paclitaxel, carboplatin, and extended-schedule etoposide / J.D.Hainsworth, J.B. Erland, L.A. Kalman et al. // J. Clin. Oncol. — 1997. — Vol. 15. — P. 2385—2393.
8. McKay C.E. Treatment of metastatic poorly differentiated neuroendocrine carcinoma with paclitaxel/carboplatin/etoposide: A Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial / C.E. McKay, J.D. Hainsworth, H.A. Burris et al. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 21. — P. 158.

9. Hainsworth J.D. Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site: results of a 12-year experience / J.D. Hainsworth, D.H. Johnson, F.A. Greco // J. Clin. Oncol. — 1992. — Vol. 10. — P. 912—922.
10. Smith S.M. Combined modality therapy with chemoradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck from an occult primary / S.M. Smith, A. Argiris, K. Stenson et al. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 21. — P. 235.
11. Greco F.A. Gemcitabine, carboplatin, and paclitaxel for patients with carcinoma of unknown primary site: A Minnie Pearl Cancer Research Network study / F.A. Greco, H.A. Burris, S. Litchy et al. // J. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 20. — P. 1651—1656.
12. Greco F.A. Taxane-based chemotherapy for patients with carcinoma of unknown primary site. / F.A. Greco, J. Gray, H.A. Burris et al. // Cancer J. — 2001. — Vol. 7. — P. 203—212.
13. Schapira D.V. The need to consider survival, outcome, and expense when evaluating and treating patients with unknown primary carcinoma / D.V. Schapira, A.R. Jarrett // Arch. Intern. Med. — 1995. — Vol. 155. — P. 2050—2054.

## Реферат

*Бурьянов А.А., Проценко В.В., Касем Мансиа*

### **Современные подходы к обследованию и лечению пациентов с метастатическим поражением костей при неопределенном первичном очаге**

*В статье рассматривается вопрос о возможном обследовании и лечении пациентов с метастатическим поражением костей при неопределенном первичном очаге, приводится перечень обязательных обследований и лечения данной категории больных, разработан алгоритм обследования больных с метастазами анонимного рака.*

**Ключевые слова:** метастатическое поражение костей, карцинома с неопределенным первичным очагом.

## Abstract

*Bur'yanov A., Protsenko V., Kasem Mancia*

### **Current approaches to screening and treatment of patients with metastatic bone disease at the primary unspecified focus**

*This article discusses the possible examination and treatment of patients with metastatic bone disease at the primary unspecified focus. A list of necessary surveys and treatment of such patients is specified in the article. An algorithm for evaluating patients with metastatic unknown forms of cancer is developed.*

**Key words:** bone metastases, carcinoma of unspecified primary focus.