

УДК 616.33-006.6-089.87]:575.191(476)

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА АДЕНОКАРЦИНОМ ИЗ НЕВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

Р. М. СМОЛЯКОВА¹⁾

¹⁾Белорусский государственный университет,
Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова,
ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

Представлена иммуногистохимическая характеристика 160 аденокарцином известной локализации (рак молочной железы, предстательной железы, яичников, легкого, поджелудочной железы, толстой кишки) и 50 метастазов аденокарцином из невыявленного первичного очага. На основе морфологической оценки микропрепаратов и определения экспрессии тканевых антигенов GCDFP15, ER, TTF1, WT1, CA-125 и CDX2 установлены нозологические формы метастатических опухолей. У 23 пациентов с метастатическим поражением лимфатических узлов из невыявленного первичного источника диагностированы: метастаз аденокарциномы легкого у 18 пациентов, метастаз рака молочной железы – у 3, метастаз серозного рака яичников – у 2. При метастатическом поражении надключичных лимфатических узлов у 18 пациентов установлено: метастаз аденокарциномы легкого у 16 пациентов, метастаз рака молочной железы – у 2. У 9 пациентов с метастазами в подмышечных лимфатических узлах из неустановленного первичного очага выявлено: метастаз рака молочной железы у 7 пациенток, метастаз аденокарциномы легкого – у 2.

Ключевые слова: аденокарцинома из невыявленного первичного очага; метастазы; иммуногистохимия; экспрессия; тканевые антигены; иммунофенотип.

MOLECULAR BIOLOGICAL DIAGNOSTICS OF ADENOCARCINOMAS FROM AN UNDETECTED PRIMARY FOCUS

R. M. SMALYAKOVA^A

^ABelarusian State University,
International Sakharov Environmental Institute,
Dolgobrodskaya street, 23/1, 220070, Minsk, Belarus

The immunohistochemical characteristics of 160 adenocarcinomas of known localization (breast, prostate, ovarian, lung, pancreas, colon cancer) and 50 adenocarcinoma metastases from an undetected primary focus were analyzed. Nosological forms of metastatic tumors were established on the basis of the morphological assessment of microscopic preparations and the determination of the expression of tissue antigens GCDFP15, ER, TTF1, WT1, CA-125 and CDX2. In 23 patients with metastatic lymphatic lesions from an unexplained primary source, the following metastases were diagnosed: metastasis of lung adenocarcinoma in 18 patients, metastasis of breast cancer - in 3 patients, metastasis of serous ovarian cancer – in 2 patients. In metastatic lesions of supraclavicular lymph nodes in 18 patients the following metastases were diagnosed: metastasis of lung adenocarcinoma in 16 patients, metastasis of breast cancer – in 2. In 9 patients with metastases in axillary lymph nodes from an unknown primary focus the following metastases were diagnosed: metastasis of breast cancer in 7 patients, metastasis lung adenocarcinoma in 2 patients.

Образец цитирования:

Смолякова Р. М. Молекулярно-биологическая диагностика аденокарцином из невыявленного первичного очага // Журн. Белорус. гос. ун-та. Экология. 2018. № 4. С. 94–100.

For citation:

Smalyakova R. M. Molecular biological diagnostics of adenocarcinomas from an undetected primary focus. *J. Belarus. State Univ. Ecol.* 2018. No. 4. P. 94–100 (in Russ.).

Авторы:

Раиса Михайловна Смолякова – доктор биологических наук, доцент; заведующий кафедрой общей экологии, биологии и экологической генетики.

Authors:

Raisa M. Smalyakova, doctor of science (biology), associate professor, head of the department of general ecology, biology and ecological genetics.
smol60@mail.ru

Key words: adenocarcinoma from an undetected primary lesion; metastases; immunohistochemistry; expression; tissue antigens; immunophenotype.

Введение

Аденокарциномы являются самым частым злокачественным новообразованием, 2–5 % от их общего числа составляют аденокарциномы из невыявленного первичного очага [1].

Проблема лечения пациентов с аденокарциномами из невыявленного первичного очага является одной из самых актуальных и не решенных до настоящего времени [2].

Несмотря на значительные достижения в изучении процесса канцерогенеза на молекулярно-генетическом уровне и формирование различных гипотез процесса развития злокачественной опухоли остаются нерешенными фундаментальные аспекты моно- и поликлонального развития неоплазий; механизмы, приводящие к активации протоонкогенов и их переход в онкогены; подавление активности генов-супрессоров опухолевого роста; пусковые механизмы трансформации клеток и др.

Неясными остаются пусковые механизмы, приводящие к развитию эпителиальных опухолей в различных органах и спорными остаются вопросы относительно плюропотентности их развития исходя из гистогенетических характеристик [3].

Опухоли неизвестной первичной локализации (Cancer of unknown primary (CUP)) – заболевание, при котором опухолевые клетки обнаруживаются вдалеке от места их первоначального возникновения в организме, а изначальную локализацию процесса не удается установить. Эти опухоли представляют собой разнородную группу, объединяемую высоким метастатическим потенциалом и превалированием клинических проявлений метастазов над симптоматикой первичного очага. В структуре смертности от злокачественных новообразований они занимают 8-е место [4]. Аденокарциномы из невыявленного первичного очага можно охарактеризовать как группу различных видов злокачественных заболеваний, которые диагностируются в отдаленных от места своего возникновения органах и тканях организма.

Метастазы злокачественной опухоли из невыявленного 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. Правильное определение места локализации опухоли имеет прогностическое и терапевтическое значение.

Среди пациентов с данным заболеванием мужчины встречаются несколько чаще, чем женщины. Средний возраст пациентов составляет 51–52 года. Локализация поражений, распространенность опухолевого процесса, морфологическая структура метастатических опухолей чрезвычайно разнообразны. При метастазах без первичного очага не предложено классификаций, аналогичных общепризнанной системе TNM [5].

Морфологическому исследованию принадлежит основная роль в постановке диагноза. Проводится стандартное цито- и гистологическое исследование, иммуногистохимический анализ тканевых антигенов, при необходимости – электронная микроскопия, а также определяются гормональные рецепторы. Результат морфологического исследования позволяет диагностировать лимфопролиферативное заболевание, подтвердить метастаз эпителиальной опухоли, меланомы, злокачественного новообразования без уточнения гистогенеза. Установление морфологической структуры метастаза позволяет предположительно определить локализацию первичной опухоли, что значительно сужает поиск первичного очага [6].

Большое диагностическое значение имеет степень дифференцировки опухоли. 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.

Диагностика различных генетических нарушений в опухолевой ткани способна помочь в определении локализации первичной опухоли. К используемым генетическим нарушениям могут быть отнесены хромосомные аномалии и профили экспрессии отдельных генов. Весьма перспективным представляется использование молекулярных профилей экспрессии генов для определения происхождения первичной опухоли [7].

Прогноз у пациентов с метастазами злокачественной опухоли с невыявленным первичным очагом относительно неблагоприятный. Средняя выживаемость пациентов составляет приблизительно 3–4 мес., годовичная – 25 %, пятилетняя выживаемость – 10 %.

Аденокарциномы из невыявленного первичного очага представляются крайне гено- и фенотипически гетерогенной разновидностью опухолей. Морфологическое строение опухоли и характер

распространения злокачественного процесса не позволяют сделать вывод об органной принадлежности новообразования, с одной стороны, а высокий агрессивный потенциал и невозможность правильной постановки диагноза и выбора тактики лечения, с другой стороны, обуславливают актуальность изучения и решения данной проблемы.

Биология аденокарцином, развивающихся из невыявленного первичного очага, до настоящего времени является недостаточно изученной проблемой во всем мире. Данные новообразования, как правило, отличаются быстрым характером роста, агрессивным клиническим течением, крайне неблагоприятным прогнозом. В большинстве случаев (80 %) у данной категории пациентов не представляется возможным правильная постановка диагноза при жизни, а также при исследовании аутопсийного материала.

Поскольку наиболее частый первичный очаг недифференцированной аденокарциномы – рак молочной железы, поджелудочной железы, лёгкого и толстой кишки, то диагностику начинают с рентгенографии органов грудной клетки, УЗИ и КТ брюшной полости, колоноскопии [8].

У женщин проводимые исследования необходимо дополнить маммографией и исследованием органов малого таза, а также определением рецепторов гормонов.

У мужчин обязательным является определение сывороточной фосфатазы, простат-специфического антигена, хорионического гонадотропина, α -фетопротеина и лактатдегидрогеназы для исключения рака простаты и герминогенных опухолей.

В группе метастазов аденокарциномы без выявленного первичного очага целесообразно рассматривать только высоко- и умеренно дифференцированные аденокарциномы, поскольку за метастаз низкодифференцированной аденокарциномы солидного или скirroзного строения возможно ошибочно принять опухоль иного гистогенеза.

При выявлении метастазов аденокарциномы задача иммуногистохимического исследования состоит в определении вероятного источника метастазирования, и алгоритм исследования напрямую зависит от пола пациента и преобладающего типа строения опухоли.

Аденокарцинома железистого строения у мужчин – преимущественно первичный очаг при метастазах аденокарциномы железистого строения локализирующийся в легком или органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), на которые суммарно приходится 50–70 % выявленных очагов. Поэтому рекомендуется применять исследование экспрессии у мужчин цитокератинов (СК7 и СК20), TTF1, Cdx2, а также рецепторов андрогенов при наличии метастатического поражения костей. Использование этой панели позволяет заподозрить локализацию первичной опухоли в легком при коэкспрессии СК7 и TTF1, а локализацию в органах ЖКТ – коэкспрессии СК20 и Cdx2. При подозрении на метастазы рака предстательной железы (СК7-/СК20-/рецептор андрогенов +): простат-специфический антиген [9].

При подозрении на метастазы рака щитовидной железы целесообразно провести исследование комплекса маркеров (СК7+/TTF1+): тиреоглобулин или тиреопероксидазу. При подозрении на метастазы рака легкого – (СК7+/TTF1+): сурфактантный протеин-В, раковый эмбриональный антиген (РЭА). При подозрении на метастазы рака желудка, поджелудочной железы, желчевыводящих путей – СК7+, СК20-/+, Cdx2-/+: виллин.

При *аденокарциноме папиллярного строения у мужчин* легкие являются одной из частых локализаций первичного очага при метастазах аденокарциномы папиллярного строения. С аденокарциномами папиллярного строения морфологически может быть схожа мезотелиома. Диагностический поиск целесообразно осуществлять по экспрессии маркеров: СК7 и 20, TTF1, кальретинин, Ер-САМ (эпителиальная молекула клеточной адгезии). Для аденокарциномы легкого характерна коэкспрессия СК 7, TTF1 и Ер-САМ, для мезотелиомы – СК7 и кальретинина.

При *аденокарциноме железистого или папиллярного* при метастазах рака с невыявленным первичным очагом у женщин одной их возможных локализаций могут быть органы женской репродуктивной системы: при метастазах аденокарциномы железистого строения – в молочной железе, папиллярного строения – яичниках. При аденокарциноме молочной железы исследуется экспрессия антигенов: СК7 и СК20, TTF1, Cdx2, рецепторов эстрогенов и прогестерона, GCDFP15. Во втором случае – СК7 и СК20, TTF1, WT1, рецепторов эстрогенов и прогестерона. Коэкспрессия СК7, рецепторов эстрогенов и прогестерона и/или GCDFP15 характерна для рака молочной железы, коэкспрессия СК7, WT1 и рецепторов эстрогенов – для серозной папиллярной аденокарциномы яичников [10].

При подозрении на метастаз эндометриоидной аденокарциномы яичников диагностически важно исследовать (СК7+, рецепторы эстрогенов+ – иммунофенотип схож с иммунофенотипом рака молочной железы) экспрессию виментина и РЭА. При эндометриоидной аденокарциноме чаще диагностируется экспрессия виментин+, РЭА-, а при раке молочной железы – виментин-, РЭА+. Кроме этого, при изолированном поражении лимфатических узлов подмышечной области у женщин в метастазах аденокарциномы целесообразно определять экспрессию c-erbB-2 и Ki-67 [12].

Материалы и методы исследования

Изучение молекулярно-биологических характеристик аденокарцином из неустановленного первичного очага проведено у 210 пациентов, получавших полное диагностическое обследование и специальное лечение в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова.

Исследование основано на изучении тканевого операционного и биопсийного материала 210 случаев аденокарцином с известной локализацией и метастазов аденокарцином с неустановленным первичным очагом, собранного в базе данных патологоанатомического отделения РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, а также анализе данных медицинской документации.

В настоящее исследование включено 160 пациентов, страдающих аденокарциномами известной локализации: 30 пациенток с раком молочной железы, раком легкого – 30, раком толстой кишки – 30, раком яичников – 30, раком поджелудочной железы – 20 и раком предстательной железы – 20.

Вторую группу составили 50 пациентов с метастазами аденокарциномы неизвестной локализации.

Изучение фенотипических характеристик аденокарцином различных органов проводилось иммуногистохимическим методом.

Имуногистохимическое исследование выполнено на срезах опухолевой ткани толщиной 4 мкм (ткань опухоли предварительно фиксировалась в 10 % забуференном формалине и заключена в парафин) по стандартным методикам и в соответствии с рекомендациями производителя, с проведением позитивного и негативного контроля. Результаты оценивались полуколичественно и обрабатывались статистически. Антитела, применявшиеся в работе, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Антитела, использованные для иммунофенотипирования аденокарцином

Table 1

Antibodies, used for immunophenotyping adenocarcinomas

	Антитело	Клон	Спецификация	Разведение	Поставщик
1	TTF1	8G7G3/1	мышинные	готовые к использованию	DakoCytomation, Дания
2	ER	1D5	мышинные	готовые к использованию	DakoCytomation
3	CDX2	DAK-CDX2	мышинные	готовые к использованию	DakoCytomation
4	CA-125	M11	мышинные	1:150	DakoCytomation
5	WT1	6F-H2	мышинные	готовые к использованию	DakoCytomation
6	GCDFP15	23A3	мышинные	1:150	DakoCytomation

Примечания. 1. TTF1 – тиреоидный транскрипционный фактор; ER – рецепторы эстрогенов; WT1 – белок опухоли Вильмса; GCDFP15 – протеин жидкости кистозных болезней.

2. Опухоли градировались по характеру экспрессии антигенов на негативные (отсутствие позитивных клеток), слабо позитивные ($\leq 49\%$ позитивных клеток) и сильно позитивные ($> 50\%$ позитивных клеток)

Notes. 1. TTF1 – thyroid transcription factor; ER – estrogen receptors; WT1 – Wilms tumor protein; GCDFP15 – cystic disease fluid protein.

2. Tumors were graded by the expression pattern of antigens to negative (no positive cells), weakly positive ($\leq 49\%$ positive cells), and strongly positive ($> 50\%$ positive cells)

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ проведенных исследований аденокарцином молочной железы свидетельствует, что экспрессия рецепторов эстрогенов (ER) была выявлена у 21 пациентки. Высокий уровень экспрессии рецепторов эстрогенов установлен в 33,3 % случаев, слабая экспрессия – у 36,7 % пациенток, страдающих раком молочной железы. Иммунофенотип аденокарцином молочной железы в 11 случаях характеризовался экспрессией антигенов WT1, характер которой не зависел от степени дифференцировки опухоли. Сравнительный анализ установил низкий уровень экспрессии антигена GCDFP15 у 17 % пациенток, отсутствие экспрессии антигенов TTF1 – во всех исследуемых опухолях.

Молекулярно-биологическая характеристика аденокарцином предстательной железы была представлена ядерной экспрессией рецепторов андрогенов в опухолевых клетках у 15 (75%) из 20 пациентов, в 11 случаях отмечена экспрессия антигенов WT1, характер которой не зависел от степени

дифференцировки опухоли. Слабая экспрессия тканевого антигена CDX2 выявлена у 15 % пациентов, страдающих раком предстательной железы. Иммуногистохимический анализ установил, что ни одна из аденокарцином предстательной железы не экспрессировала антигены CA-125, TTF1, GCDFP15.

Результаты выполненных исследований показали, что у всех пациенток ($n = 16$) с серозной *аденокарциномой яичников* диагностирована экспрессия антигенов WT1 в форме диффузной ядерной экспрессии в более чем 50% опухолевых клеток, в 2 из 3 случаев светлоклеточного рака (66,7 %). Особо следует отметить, что при эндометриоидной ($n = 6$) и муцинозной ($n = 5$) аденокарциномах экспрессия антигена WT1 отсутствовала в опухолевой ткани пациенток, страдающих распространенным раком яичников.

Экспрессия карбогидратного антигена CA-125 отмечена у всех пациенток с серозным ($n = 16$), светлоклеточным ($n = 3$) и эндометриоидным ($n = 6$) раком яичников.

Антигены рецепторов эстрогенов не экспрессировались клетками светлоклеточного ($n = 3$) и клетками серозного рака яичников (43,8 %). У всех пациенток с эндометриоидной аденокарциномой выявлена экспрессия ER.

Экспрессия антигенов TTF1 и GCDFP15 у всех пациенток ($n = 30$), страдающих раком яичников, отсутствовала. Иммунофенотип эндометриоидной аденокарциномы во всех случаях характеризовался отсутствием экспрессии CDX2, а при муцинозной аденокарциноме отмечена слабая экспрессия данного антигена.

Аденокарцинома легкого (в преимущественном (90 %) большинстве случаев) экспрессировала антиген TTF1 в диффузной ядерной форме. По характеру экспрессии преобладали аденокарциномы с более чем 50 % позитивных опухолевых клеток ($n = 21$; 77,8 %), слабо-позитивные опухоли выявлены в 22,2 % случаев и были представлены муцинозными аденокарциномами. Отсутствие экспрессии TTF1 ($n = 3$; 10 %) отмечено при муцинозном бронхоальвеолярном раке. Характер экспрессии не зависел от степени дифференцировки опухоли.

У всех проанализированных пациентов с аденокарциномой легкого не наблюдалось экспрессии антигенов ER, WT1, GCDFP15 и CA-125.

Слабая экспрессия тканевого антигена CDX2 была выявлена в 2 случаях (6,67 %) рака легкого муцинозного морфотипа.

Аденокарциномы поджелудочной железы иммунофенотипически характеризовались умеренным уровнем экспрессии антигенов CDX2 ($n = 18$, 90 %) и CA-125 ($n = 17$; 56,7 %). У 75 % пациентов, страдающих раком поджелудочной железы, отмечена умеренно выраженная экспрессия тканевого антигена WT1.

В опухолевой ткани аденокарцином поджелудочной железы не выявлено экспрессии антигенов TTF1, GCDFP15 и ER.

Проведенная иммуногистохимическая оценка *аденокарцином толстой кишки* позволила установить диффузную ядерную экспрессию антигена CDX2 ($n = 28$; 93,3 %) в более чем 90 % опухолевых клеток. Отсутствие экспрессии данного антигена отмечено при аденокарциномах с низкой степенью дифференцировки (G3) опухоли.

В анализируемой группе пациентов при аденокарциноме толстой кишки не установлено экспрессии антигенов TTF1, рецепторов эстрогенов, GCDFP15. Слабая экспрессия CA-125 была отмечена в единственном случае (3,3 %) аденогенного рака толстой кишки. Слабая экспрессия ER диагностирована у 5 (16,7 %) пациентов, страдающих раком толстой кишки.

Дифференциально-диагностическое исследование с использованием иммунофенотипического профилирования проведено у 50 пациентов, имеющих метастазы *аденокарциномы с невыявленного первичного очага*.

Возраст пациентов, включенных в исследование, варьировал от 20 до 74 лет. Средний возраст пациентов составил $55,2 \pm 7,5$ лет.

Метастатическое поражение лимфатических узлов шеи диагностировано у 46,3 % пациентов, надключичных лимфоузлов – у 37,4 %, подмышечные лимфоузлы были поражены в 16,3 % случаев.

На основе морфологической оценки микропрепаратов и определения экспрессии панели исследуемых тканевых маркеров GCDFP15, ER, TTF1, WT1, CA-125 и CDX2 установлены нозологические формы метастатических опухолей.

У 23 пациентов с метастатическим поражением лимфатических узлов шеи из невыявленного первичного очага диагностировано: метастаз аденокарциномы легкого у 18 пациентов, метастаз рака молочной железы – у 3, метастаз серозного рака яичников – у 2.

При метастатическом поражении надключичных лимфатических узлов у 18 пациентов установлено: метастаз аденокарциномы легкого у 16 пациентов, метастаз рака молочной железы – у 2.

У 9 пациентов с метастазами в подмышечных лимфатических узлах из неустановленного первичного очага выявлено: метастаз рака молочной железы у 7 пациенток, метастаз аденокарциномы легкого – у 2.

Иммунофенотип метастазов аденокарциномы легкого характеризовался отсутствием экспрессии тканевых антигенов GCDP15, ER, WT1, CA-125, CDX2 (n = 34) и повышенным уровнем экспрессии TTF1, CDX2 (n = 2 – при муцинозном типе).

Иммунопрофиль метастазов рака молочной железы (n=15) представлен экспрессией антигенов: GCDP15+ (n = 5); ER+ (n = 12); отсутствием продукции антигенов: TTF1– (n = 15), WT1– (n = 15), CA-125– (n = 15), CDX2– (n = 14), +(n = 1 – муцинозный тип).

Иммунофенотипическая характеристика метастазов серозного рака яичников (n = 2) представлена экспрессией тканевых антигенов CA125+ (n = 2), WT1+ (n = 2) и отсутствием экспрессии GCDP15– (n = 2), ER– (n = 2), TTF1– (n = 2), CDX2– (n = 2).

Заключение

Таким образом, установлена иммунофенотипическая характеристика аденокарцином известной локализации на основе иммуногистохимической оценки экспрессии тканевых антигенов в опухолевой ткани 160 пациентов. Иммунофенотипические профили аденокарцином характеризовались: карцинома молочной железы экспрессией рецепторов эстрогенов у 70 % пациенток, антигенов WT1– 36,6 %, низким уровнем экспрессии GCDP15– у 17 %; аденокарцинома предстательной железы – экспрессией рецепторов эстрогенов – у 75 %, антигена WT1 – у 55 %, низкой экспрессией CDX2– у 15 %; серозная аденокарцинома яичников экспрессировала WT1 – в 50 %, антиген CA-125 – в 83,3 %; при аденокарциноме легкого отмечена экспрессия в диффузной ядерной форме антигена TTF1 у 90 % опухолевых клеток.

Аденокарциномы поджелудочной железы иммунофенотипически характеризовались умеренным уровнем экспрессии антигенов CDX2 у 90 % пациентов, CA-125 – 56,7 %, тканевого антигена WT1– у 75 %; при аденокарциноме толстой кишки выявлена диффузная ядерная экспрессия антигена CDX2 у 93,3 %, слабая экспрессия рецепторов эстрогенов диагностирована в 16,7 % случаев.

У пациентов с метастатическим поражением лимфатических узлов шеи из невыявленного первичного очага диагностированы метастаз аденокарциномы легкого у 18 пациентов, метастаз рака молочной железы – у 3, метастаз серозного рака яичников – у 2.

При метастатическом поражении надключичных лимфатических узлов установлены: метастаз аденокарциномы легкого – у 16, метастаз рака молочной железы – у 2 пациентов.

У пациентов с метастазами в подмышечных лимфатических узлах из неустановленного первичного очага выявлены: метастаз рака молочной железы у 7 пациенток, метастаз аденокарциномы легкого – у 2.

Библиографические ссылки

1. Hillen H. F. Unknown primary tumours review // *Postgrad. Med. J.* 2000. Vol. 76. P. 690–693.
2. Fizazi K., Greco F. A., Pavlidis N., et al. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2015. Vol. 26, issue 5. P. 133–138.
3. Nystrom J. S., Weiner J. M., Heffelfinger-Juttner J. Metastatic and histologic presentation in unknown primary cancer // *Semin. Oncol.* 1997. Vol. 4. P. 53–58.
4. Pavlidis N., Fizazi K. Cancer of unknown primary (CUP) // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2009. Vol. 69. P. 271–278.
5. Varadhachary G. R., Raber M. N. Cancer of unknown primary site // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. P. 757–765.
6. Pentheroudakis G., Briasoulis E., Pavlidis N. Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology // *Oncologist.* 2007. Vol. 12. P. 418–425.
7. Varadhachary G. R., Abbruzzese J. L., Lenz R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer // *Cancer.* 2004. Vol. 100. P. 1776–1785.
8. Zhu L., Wang N. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: a meta-analysis // *Surg. Oncol.* 2013. Vol. 22. P. 190–194.
9. Rubin B. P., Skarin A. T., Pisick E., et al. R. Use of cytokeratins 7 and 20 in determining the origin of metastatic carcinoma of unknown primary, with special emphasis on lung cancer // *Eur. J. Cancer. Prev.* 2001. Vol. 10 (1). P. 77–82.
10. Vozmitel M., Dubrovskij A., Smoljakova R. et al. Molecular subtypes of breast cancer according to expression of surrogate immunohistochemical markers: study of 152 cases // *Virchows Archiv.* 2012. Vol. 461, issue 1. P. 257.
11. Chorost M. I., Lee M. C., Yeoh C. B. Unknown primary // *J. Surg. Oncol.* 2004. Vol. 87. P. 191–203.
12. Blaszyk H., Hartmann A., Bjornsson J. Cancer of unknown primary: clinicopathologic correlations // *APMIS.* 2003. Vol. 111. P. 1089–1094.

References

1. Hillen H. F. Unknown primary tumours review. *Postgrad. Med. J.* 2000. Vol. 76. P. 690–693.
2. Fizazi K., Greco F. A., Pavlidis N., et al. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015. Vol. 26, issue 5. P. 133–138.

3. Nystrom J. S., Weiner J. M., Heffelfinger-Juttner J. Metastatic and histologic presentation in unknown primary cancer. *Semin. Oncol.* 1997. Vol. 4. P. 53–58.
4. Pavlidis N., Fizazi K. Cancer of unknown primary (CUP). *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2009. Vol. 69. P. 271–278.
5. Varadhachary G. R., Raber M. N. Cancer of unknown primary site. *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. P. 757–765.
6. Pentheroudakis G., Briasoulis E., Pavlidis N. Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology. *Oncologist.* 2007. Vol. 12. P. 418–425.
7. Varadhachary G. R., Abbruzzese J. L., Lenz R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer.* 2004. Vol. 100. P. 1776–1785.
8. Zhu L., Wang N. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: a meta-analysis. *Surg. Oncol.* 2013. Vol. 22. P. 190–194.
9. Rubin B. P., Skarin A. T., Pisick E., et al. Use of cytokeratins 7 and 20 in determining the origin of metastatic carcinoma of unknown primary, with special emphasis on lung cancer. *Eur. J. Cancer. Prev.* 2001. Vol.10 (1). P. 77–82.
10. Vozmitel M., Dubrovskij A., Smoljakova R. et al. Molecular subtypes of breast cancer according to expression of surrogate immunohistochemical markers: study of 152 cases. *Virchows Archiv.* 2012. Vol. 461, issue 1. P. 257.
11. Chorost M. I., Lee M. C., Yeoh C. B. Unknown primary. *J. Surg. Oncol.* 2004. Vol. 87. P. 191–203.
12. Blaszyk H., Hartmann A., Bjornsson J. Cancer of unknown primary: clinicopathologic correlations. *APMIS.* 2003. Vol. 111. P. 1089–1094.

Статья поступила в редколлегию 26.06.2018
Received by editorial board 26.06.2018