



· 专家述评 ·



罗志国，医学博士，主任医师，硕士研究生导师。现任复旦大学附属肿瘤医院大内科副主任，复旦大学附属肿瘤医院恶性黑色素瘤诊治中心副主任。兼任上海市抗癌协会多原发和不明原发肿瘤专业委员会主任委员，中国抗癌协会多原发和不明原发肿瘤专业委员会候任主任委员，中国抗癌协会恶性间皮瘤专业委员会副主任委员，上海市抗癌协会肉瘤专业委员会副主任委员，上海市抗癌协会黑色素瘤专业委员会副主任委员，上海市抗癌协会脑转移瘤专业委员会副主任委员，中国抗癌协会肉瘤专业委员会黑色素瘤学组副组长，中国抗癌协会肉瘤专业委员会委员，中国临床肿瘤学会肉瘤专家委员会常务委员，中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会常务委员，中国临床肿瘤学会恶性黑色素瘤专家委员会常务委员。在国内外期刊上发表学术论文40余篇，参编书籍9部，主持多项上海科委及省部级课题。曾获复旦大学附属肿瘤医院“十佳医生”和中国抗癌协会科技奖二等奖等。

2023年ESMO基于分子指导的原发灶不明肿瘤治疗新进展

张晓伟，刘欣，罗志国

复旦大学附属肿瘤医院大内科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；

[摘要] 原发灶不明肿瘤 (cancer of unknown primary, CUP) 是一类组织学上确定为转移并经过一系列检查仍未找到原发灶的肿瘤，占有新发肿瘤的2%~5%。CUP具有侵袭性强、早期转移及预后差等特征。随着新兴基因检测和药物的应用，基因表达谱和基因组检测在揭示肿瘤分子特征中的价值日益凸显，基于分子指导的靶向治疗和免疫治疗等新的治疗选择也应运而生。本文就2023年欧洲肿瘤学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 年会上报道的有关CUP的临床试验进行述评。

[关键词] 原发灶不明肿瘤；90基因检测；组织起源；器官特异性治疗；精准医学

中图分类号：R730.5 文献标志码：A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.11.003

Progress in clinical management of cancer of unknown primary based on molecular testing at 2023 ESMO ZHANG Xiaowei, LIU Xin, LUO Zhiguo (Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: LUO Zhiguo, E-mail: luozhiguo88@aliyun.com.

[Abstract] Cancer of unknown primary (CUP) is a metastatic syndrome with an unidentifiable primary tumor even after comprehensive clinical and pathological investigations, accounting for approximately 2%-5% of all newly diagnosed cancers. CUP has some common features including aggressiveness, early dissemination and poor prognosis. With the application of novel molecular tests and drugs, the diagnostic value of gene expression assay and genomic tests in characterizing the molecular features has become increasingly prominent, and new treatment options such as molecular-guided targeted therapy and immunotherapy have

第一作者：张晓伟 (ORCID: 0000-0002-7054-9061)，博士，副主任医师。

通信作者：罗志国 (ORCID: 0000-0003-0389-2350)，博士，主任医师、硕士研究生导师，复旦大学附属肿瘤医院大内科副主任，复旦大学附属肿瘤医院恶性黑色素瘤诊治中心副主任，E-mail: luozhiguo88@163.com.

become available. This article reviewed the clinical trials of CUP reported at 2023 European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress.

[**Key words**] Cancer of unknown primary; 90-gene expression assay; Tissue of origin; Site-specific therapy; Precision medicine

原发灶不明肿瘤 (cancer of unknown primary, CUP) 是一类经临床、影像学、病理学、实验室指标和内镜检查等全面检查后仍难以确定患者原发病灶部位或组织起源的转移性恶性肿瘤^[1]。随着影像学和病理学的发展, CUP的发病率在过去几十年间逐渐下降到所有新发肿瘤的2%~5%, CUP随着年龄的增长而显著增加, 中位发病年龄为65岁, 在80岁达到高峰^[2]。

CUP的诊疗是临床肿瘤学中的难点, 发生CUP的生物学机理尚不明确, 也没有特异性的标志物提示与此类癌症相关。CUP患者的诊断较为困难且检查诊断周期较长, 对患者和医务人员均造成了严峻挑战。而CUP患者的治疗仍需要首先明确原发灶, 但难以找到原发肿瘤的部位使诊疗处于两难的境地。

现代医学的发展不断迈向精准诊断和个体化治疗的阶段。基因检测有助于癌症的精准诊断、预后预测、治疗指导、复发监控及药物研发, 从而使得患者获益最大化。本文就2023年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 年会上报道的两项基于分子指导的CUP治疗的临床试验 (Fudan CUP001和CUPISCO临床试验) 进行述评。

1 基于肿瘤组织起源指导治疗

既往多项非随机对照研究^[5-7]证实, 根据基因表达谱或DNA甲基化预测的肿瘤类型进行治疗可以改善CUP患者的预后。然而两项随机对照试验未发现器官特异性治疗相较于经验性治疗有临床获益。一项由日本Hayashi等^[8]开展的II期随机对照临床试验比较了器官特异性治疗和卡铂联合紫杉醇治疗的效果, 但器官特异性治疗未观察到无进展生存期 (progression-free survival, PFS) (5.1个月 vs 4.8个月, $P=0.896$) 或总生存期 (overall survival, OS) (9.8个月 vs

12.5个月, $P=0.550$) 方面的获益。该研究未达到主要终点的原因可能包括: ① 用于疗效分析的患者数量不足且患者分布不符合CUP流行病学数据; ② 基于微阵列的表达谱检测方法的性能未经过广泛验证; ③ 微阵列检测方法需采用新鲜组织导致3周的治疗延迟。另一项欧洲开展的GEFCAPI-04临床试验^[9]则根据两种商业化检测方法 (CancerTYPE ID和Tissue of Origin) 的预测结果进行器官特异性治疗, 器官特异性治疗相较于经验性化疗同样未发现PFS (5.3个月 vs 4.6个月, $P=0.70$) 或OS (10.0个月 vs 10.7个月, $P>0.05$) 获益。值得注意的是, 两项临床试验中特异性治疗组的患者, 接受的治疗方案依然是以化疗为主, 而不是靶向治疗和免疫治疗。近年来, 随着免疫检查点抑制剂和靶向治疗药物的发展, 在精准医学背景下进行器官特异性治疗可能改善CUP患者的预后。

基于基因表达谱的90基因检测 (肿瘤组织起源基因检测试剂盒) 通过分析肿瘤患者的4%甲醛溶液固定、石蜡包埋组织样本中90个组织特异基因表达模式来判别肿瘤组织起源。试剂盒于2022年获国家药品监督管理局第三类医疗器械注册许可, 是国内唯一获批的肿瘤溯源基因检测方法。大规模、多中心、中国患者人群的临床验证^[3]结果显示, 90基因检测在鉴别肿瘤组织起源中的总体准确率超过90%。Fudan CUP001临床试验^[4]是由复旦大学附属肿瘤医院多原发和不明原发肿瘤团队牵头的全球首个前瞻性随机对照III期临床研究 (ClinicalTrials注册号: NCT03278600)。研究纳入了2017年9月—2021年3月182例未经治疗的CUP患者, 随机1:1分配至特异性治疗组 ($N=91$) 和经验性治疗组 ($N=91$)。特异性治疗组采用90基因检测并基于预测的肿瘤组织起源进行器官特异性治疗, 经验

性治疗组则采用经验性化疗（紫杉醇或吉西他滨联合铂类），中位随访时间为42.9个月。结果显示，特异性治疗组的中位PFS为9.6个月，经验性治疗组为6.6个月 [风险比 (hazard ratio, HR) =0.68, 95% CI: 0.49~0.93, $P=0.017$]，达到主要疗效终点。特异性治疗组的中位OS较经验性治疗组更长 (28.2个月 vs 19.0个月, HR=0.74, 95% CI: 0.52~1.06, $P=0.098$)，两组 ≥ 3 级的不良反应相似。Fudan CUP001临床试验首次证实了基于90基因检测预测CUP患者的肿瘤组织起源并进行器官特异性治疗，与经验性化疗相比，可以显著提高PFS和改善OS。该研究为指导CUP患者进行器官特异性治疗提供了高级别循证医学证据。

2 基于肿瘤基因变异指导治疗

二代测序 (next-generation sequencing, NGS) 技术是目前常用的基因检测手段之一，可为肿瘤患者进行靶向治疗或免疫治疗等精准治疗提供指导信息。CUPISCO临床试验 (ClinicalTrials注册号: NCT03498521) [10] 是一项多中心、随机对照的II期临床研究，旨在比较NGS检测指导下的治疗与含铂类药物标准化疗在接受了3个周期含铂类药物化疗诱导治疗的预后不良CUP患者中的效果及安全性。研究纳入新诊断的预后不良的CUP患者并进行3个周期的诱导化疗，将疾病控制良好 (未进展) 的患者随机3:1分为特异性治疗组 ($N=326$) 和标准治疗组 ($N=110$)。特异性治疗组采用NGS检测并根据基因变异进行分子指导的治疗，标准治疗组则接受含铂类药物化疗。特异性治疗组患者的中位PFS为6.1个月，显著优于接受标准含铂类药物化疗患者的4.4个月 (HR=0.72, 95% CI: 0.56~0.92, $P=0.0079$)。同时，研究结果提示OS数据尚不成熟，但特异性治疗组的OS趋向改善 (HR=0.82, 95% CI: 0.62~1.09, $P=0.1779$)。此外，特异性治疗组的客观缓解率为17.8%，标准治疗组为8.2%，缓解持续时间相

似 (HR=0.95, 95% CI: 0.33~2.72)。两组的不良反应发生率相似，并且在生活质量方面差异无统计学意义。

尽管CUPISCO临床试验为CUP的精准治疗提供了更多证据，但目前大多数靶向药物未获得监管部门批准用于CUP患者，可靶向的基因变异依然需要充分考虑肿瘤的组织起源。同时，CUPISCO临床试验结果在临床应用中存在一定的局限性：① 在试验中仅纳入3个周期的诱导化疗后疾病控制良好的患者，可能选择性筛选了预后良好的患者；② 在特异性治疗组中，仅24.8% (81/326) 的患者携带可靶向治疗的基因变异并接受了靶向治疗或免疫治疗，而绝大部分CUP患者没有可用的个体化治疗方案；③ CUPISCO临床试验结果能否改变临床实践依赖于NGS技术在国内的普及度。

3 总结与展望

CUP的诊疗仍是临床上的难点，传统的经验性治疗获益有限。在两项临床试验 [4, 10] 中，与经验性化疗相比，基于分子指导的特异性治疗均显著延长了患者的中位PFS，为CUP治疗指南的制订提供了有价值的证据。然而CUP患者的总体预后依然较差，仍需进一步研究来改善患者的预后。未来临床实践中，CUP的治疗应优先根据肿瘤组织起源进行器官特异性治疗，进一步参考基因组变异来制订治疗方案，以改善患者的预后。同时，CUP患者的精准化、个体化、规范化的科学诊治还有赖于多学科团队对临床、病理学和影像学检查结果的解读。多种信息整合有助于临床医师选择有针对性的治疗方案，提升CUP患者的临床疗效和生存质量。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] KRÄMER A, BOCHTLER T, PAULI C, et al. Cancer of unknown primary: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2023,

- 34(3): 228–246.
- [2] RASSY E, PAVLIDIS N. The currently declining incidence of cancer of unknown primary [J] . *Cancer Epidemiol*, 2019, 61: 139–141.
- [3] SUN W, WU W, WANG Q F, et al. Clinical validation of a 90-gene expression test for tumor tissue of origin diagnosis: a large-scale multicenter study of 1417 patients [J] . *J Transl Med*, 2022, 20(1): 114.
- [4] LUO Z, LIU X, ZHANG X, et al. A randomized phase III trial of site-specific therapy guided by the 90-gene expression assay versus empiric chemotherapy in patients with cancer of unknown primary [J] . *Ann Oncol*, 2023, 34: S712.
- [5] HAINSWORTH J D, RUBIN M S, SPIGEL D R, et al. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon Research Institute [J] . *J Clin Oncol*, 2013, 31(2): 217–223.
- [6] MORAN S, MARTÍNEZ-CARDÚS A, SAYOLS S, et al. Epigenetic profiling to classify cancer of unknown primary: a multicentre, retrospective analysis [J] . *Lancet Oncol*, 2016, 17(10): 1386–1395.
- [7] HAYASHI H, TAKIGUCHI Y, MINAMI H, et al. Site-specific and targeted therapy based on molecular profiling by next-generation sequencing for cancer of unknown primary site: a nonrandomized phase 2 clinical trial [J] . *JAMA Oncol*, 2020, 6(12): 1931–1938.
- [8] HAYASHI H, KURATA T, TAKIGUCHI Y, et al. Randomized phase II trial comparing site-specific treatment based on gene expression profiling with carboplatin and paclitaxel for patients with cancer of unknown primary site [J] . *J Clin Oncol*, 2019, 37(7): 570–579.
- [9] FIZAZI K, MAILLARD A, PENEL N, et al. A phase III trial of empiric chemotherapy with cisplatin and gemcitabine or systemic treatment tailored by molecular gene expression analysis in patients with carcinomas of an unknown primary (CUP) site (GEFCAPI 04) [J] . *Ann Oncol*, 2019, 30: v851.
- [10] MILESHKIN L. Primary analysis of efficacy and safety in the CUPISCO trial: a randomised, global study of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by comprehensive genomic profiling (CGP) vs platinum-based chemotherapy (CTX) in newly diagnosed, unfavourable cancer of unknown primary (CUP) [J] . *Ann Oncol*, 2023, 34: S1254–S1255.

(收稿日期: 2023-11-15 修回日期: 2023-11-18)

编者·作者·读者

观察性流行病学研究的报告指南——STROBE声明

观察性研究在调查疾病病因、医疗干预的效果和危害方面具有重要作用, 主要设计类型包括队列研究、病例对照研究和横断面研究。如果观察性流行病学研究的报告不完整、不充分, 就会妨碍对研究结果的严格评价与合理解释。因此, 观察性流行病学研究必须完整、详细地报告与研究结果、偏倚、适用性等密切相关的重要内容, 使读者能够对研究的内部和外部真实性进行评价。

为更好地推动观察性流行病学研究的报告, 观察性流行病学研究的报告指南 (Strengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology, STROBE) 声明应运而生。STROBE 声明由一份清单组成, 该清单包含了在三种主要观察性流行病学研究类型 (即队列研究、病例对照研究和横断面研究) 中应报告的项目。

《中国癌症杂志》编辑部自2023年10月起执行STROBE声明, 投稿作者需严格按照STROBE 声明的要求进行主要观察性流行病学研究类型 (即队列研究、病例对照研究和横断面研究) 论文的撰写。

STROBE 声明清单详见网址:

http://www.china-oncology.com/attached/file/20231008/20231008164253_648.pdf

《中国癌症杂志》编辑部