

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ НЕВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Коллектив авторов: Новик А.В., Гладков О.А., Имянитов Е.Н., Копп В.М., Новиков С.Н., Проценко С.А., Семенова А.И.

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-225-234

Ключевые слова: опухоли невыявленной первичной локализации, опухолевые маркеры, молекулярно-генетическое исследование.

I. ДИАГНОСТИКА

Обследование пациента при опухолях невыявленной первичной локализации (ОНПЛ) включает:

- **сбор анамнеза, включающий выявление информации о ранее проводимых обследованиях (обязательно включая биопсии), наличие удаленных или регрессировавших очагов;**
- **осмотр с обязательным ректальным исследованием, осмотром гинеколога и уролога;**
- **биопсию (предпочтительна трепан-биопсия) выявленных очагов;**
- **гистологическое исследование опухолевого материала с ИГХ исследованием для определения типа опухоли и попытки определения органной принадлежности. Определение ИГХ панели проводится с учетом морфологической картины при окраске гематоксилином и эозином и клинических данных о локализации очага и возможной локализации первичной опухоли. При недостаточном количестве материала возможно использование ИЦХ;**
- **КТ органов грудной клетки с контрастированием;**
- **КТ или МРТ органов шеи;**

Цитирование: Новик А.В., Гладков О.А., Имянитов Е.Н., Копп В.М., Новиков С.Н., Проценко С.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных с опухолями невыявленной первичной локализации // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 225–234.

- **КТ** или **МРТ брюшной полости и малого таза** с контрастированием;
- **остеосцинтиграфию с последующей R-графией очагов накопления радиофармпрепарата;**
- **ЭГДС;**
- **колоноскопию;**
- **клинический анализ крови;**
- **биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, билирубин, креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, кальций, калий, натрий);**
- **общий анализ мочи;**
- молекулярно-генетическое исследование опухолевого материала может быть использовано для выявления первичного опухолевого очага, уточнения лечебной тактики, а также идентификации мутаций, определяющих чувствительность опухоли к таргетным препаратам. Целесообразно выполнять следующие молекулярно-генетические обследования:
 - при аденокарциноме: определение мутаций в генах EGFR, KRAS, NRAS, BRAF и транслокаций гена ALK; оценка экспрессии TS, TP, DPD, BRCA1, β -тубулина, HER2; при наличии семейного онкологического анамнеза могут оказаться целесообразными тесты на наследственные мутации;
 - при плоскоклеточном раке: оценка экспрессии TS, TP, DPD, β -тубулина;
 - при меланоме: определение мутаций BRAF, NRAS, KIT;
 - при опухолях мезенхимального происхождения: транслокации, специфические для различных разновидностей сарком;
- целесообразность, спектр и последовательность молекулярно-генетических тестов в значительной мере зависят от конкретной клинической ситуации, поэтому необходимо обсуждать конкретный случай со специалистами по молекулярной генетике, которые будут выполнять данный анализ;
- обследования, которые проводятся по показаниям в зависимости от клинической ситуации:
 - **β -ХГЧ, АФП у лиц до 50 лет при наличии увеличенных медиастинальных лимфатических узлов и до 65 лет – при наличии увеличенных забрюшинных лимфатических узлов;**
 - **АФП – при поражении печени;**
 - **ПСА – у мужчин старше 40 лет;**
 - **маммография – у женщин с поражением аксиллярных, над/подключичных, медиастинальных, забрюшинных лимфатических узлов, печени, головного мозга, костей, множественных очагах поражения;**
 - **РЭ, РП, HER2 и других маркеров рака молочной железы у женщин с поражением одной из следующих зон: аксиллярных, над/подключичных, медиастинальных, забрюшинных лимфатических узлов, печени, плевры, головного мозга, костей, множественных очагах поражения;**

- **СА-125 – у женщин при поражении органов грудной клетки, наличии плеврита или асцита, забрюшинной опухоли, поражении паховых лимфатических узлов;**
- СА-199 – при подозрении на первичную опухоль поджелудочной железы или желчевыводящих путей;
- **цитологическое исследование мочи – при наличии асцита или забрюшинной опухоли;**
- **УЗИ мошонки у мужчин – при повышении β -ХГЧ или АФП;**
- **КТ/МРТ головного мозга с контрастированием – при наличии подозрения на поражение головного мозга;**
- ПЭТ или ПЭТ-КТ для выявления первичной опухоли и степени распространения болезни; при выполнении данного исследования проведение остеосцинтиграфии нецелесообразно;
- цистоскопия.

Рекомендуемый алгоритм обследования и лечения при опухолях невыявленной первичной локализации представлен на рис. 1 и 2.

2. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение опухоли невыявленной первичной локализации может быть начато только при исчерпанности всех диагностических возможностей. Терапия строится на индивидуальной основе с учетом клинико-морфологических данных. Выделяются отдельные подтипы, более чувствительные к лекарственному лечению и сходные с отдельными локализациями злокачественных опухолей, но отличающиеся существенно более неблагоприятным прогнозом и чувствительностью к терапии. Симптоматическая терапия показана всем категориям больных. При выявлении в опухолевой ткани мутаций, определяющих эффективность таргетной терапии, возможно применение соответствующих лекарственных средств. Данные молекулярно-генетического исследования по определению чувствительности к цитостатикам могут быть использованы для выбора схемы терапии. Оценка эффективности терапии проводится каждые 6–8 недель лечения. После достижения максимального эффекта проводятся еще 2 курса или лечение продолжается до прогрессирования или непереносимой токсичности.

2.1. Аденокарцинома/низкодифференцированная карцинома с изолированным поражением лимфатических узлов шеи (включая надключичную область)

Течение заболевания у таких больных соответствует течению аналогичных опухолей головы и шеи и проводится по принципам, разработанным для данной локализации (см. соответствующие рекомендации).

2.2. Аденокарцинома/низкодифференцированная карцинома с изолированным поражением аксиллярных лимфатических узлов

Женщины: лечение в соответствии со стандартами, разработанными для рака молочной железы.

Мужчины: аксиллярная лимфаденэктомия, возможно проведение лучевой терапии при наличии показаний.

2.3. Аденокарцинома/низкодифференцированная карцинома с преимущественным поражением лимфоузлов осевой локализации (средостенных у больных моложе 50 лет, забрюшинных)

Данный подтип ОНПЛ по течению напоминает герминогенные опухоли неблагоприятной прогностической группы. В обследование необходимо включать ЛДГ, АФП, β -ХГЧ. Основу терапии составляют режимы, включающие производные платины (табл. 1).

Таблица 1. Рекомендуемые режимы химиотерапии при низкодифференцированных опухолях с преимущественным поражением лимфоузлов осевой локализации

Паклитаксел 175–200 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин АUC 5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Доцетаксел 65 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин АUC 6 в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Гемцитабин 1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Блеомицин ^{1,2} 30 мг в/в в 1-й, 3-й и 5-й дни + этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в 1–5-й дни, каждые 3 нед.
Этопозид ^{2,3} 100 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в 1–5-й дни, каждые 3 нед.

¹ Суммарная доза блеомицина не должна превышать 270 мг/м²

² Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии

³ Возможна замена цисплатина на карбоплатин в соответствующих дозах

2.4. Аденокарцинома/низкодифференцированная карцинома у больных старше 50 лет, плоскоклеточный рак с преимущественным поражением средостения

Лечение данной категории больных проводится по принципам и рекомендациям, разработанным для немелкоклеточного рака легкого.

2.5. Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома

Течение заболевания у таких больных напоминает мелкоклеточный рак легкого и проводится в соответствии с рекомендациями, разработанными для нейроэндокринных опухолей с высокой пролиферативной активностью или для мелкоклеточного рака легкого. Основу терапии составляют режимы, включающие производные платины.

2.6. Высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома с низкой пролиферативной активностью

Течение заболевания у таких больных соответствует течению нейроэндокринных опухолей ЖКТ и проводится по принципам, разработанным для данной локализации (см. соответствующие рекомендации).

2.7. Канцероматоз брюшины у женщин

Течение заболевания у больных напоминает рак яичников. Ведение больных осуществляется на основании рекомендаций для данного заболевания с учетом стадии процесса.

2.8. Плоскоклеточный рак с поражением лимфоузлов головы и шеи

Течение заболевания напоминает течение плоскоклеточного рака вышеуказанных локализаций и проводится по стандартам, разработанным для данного заболевания.

2.9. Аденокарцинома у мужчин в сочетании с остеосклеротическими метастазами в костях и/или повышением ПСА

Течение данного типа ОНПЛ напоминает рак предстательной железы и проводится по стандартам, принятым для данного заболевания.

2.10. Меланома или саркома

Лечение данных категорий больных проводится в соответствии с рекомендациями, разработанными для лечения соответствующих диссеминированных опухолей.

2.11. Лечение опухолей невыявленной первичной локализации, не относящихся к вышеперечисленным группам

В связи с низкой чувствительностью ОНПЛ у таких больных к терапии предпочтение отдается малотоксичным видам терапии. Выбор препаратов основывается на предположении о наиболее частом расположении источника ОНПЛ в органах желудочно-кишечного тракта и легких. Использование полихимиотерапии оправдано только у больных в удовлетворительном состоянии с агрессивно протекающим заболеванием. При наличии метастатического поражения костей показано применение бисфосфонатов или деносумаба. Их применение также показано при ограниченном поражении одной анатомической зоны (например, изолированные метастазы в печени) и доступности локальных или локорегионарных методов лечения данных очагов (например, резекция/абляция очага, ЛТ в т.ч., изолированная перфузия и др.).

Рекомендуемые режимы химиотерапии при аденокарциноме и плоскоклеточном раке невыявленной первичной локализации представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы химиотерапии при аденокарциноме невыявленной первичной локализации

Паклитаксел 200 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. ¹
Доцетаксел 65 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 6 в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Гемцитабин 1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 8-й день каждые 3 нед.
Этопозид 120 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 80 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. ^{1,2}
Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й день + кальция фолинат 200 мг/м ² в/в в 1-й день + фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1-й день + фторурацил 2400 мг/м ² в/в 46–48-часовая инфузия в 1–2-й дни каждые 2 нед. ¹
Оксалиплатин 130 мг/м ² в/в в 1-й день + капецитабин 1700–2000 мг/м ² /сут. внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед.
Иринотекан 60 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни + карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день каждые 4 нед.
Иринотекан 100 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.

¹ Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии

² Возможна замена цисплатина на карбоплатин в соответствующих дозах

Таблица 3. Рекомендуемые режимы химиотерапии при плоскоклеточном раке невыявленной первичной локализации

Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 500 мг/м ² /сут. в/в 24-часовая инфузия в 1–5-й дни каждые 3 нед.
Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 750 мг/м ² /сут. в/в 24-часовая инфузия в 1–5-й дни каждые 3 нед.
Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й день + кальция фолинат 200 мг/м ² в/в в 1-й день + фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1-й день + фторурацил 2400 мг/м ² в/в 46–48-часовая инфузия в 1–2-й дни каждые 2 нед. ¹
Гемцитабин 1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 60 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + 5-фторурацил 700 мг/м ² /сут. в/в 24-часовая инфузия в 1–5-й дни каждые 4 нед.
Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.

¹ Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии

Рекомендуемые алгоритмы лечения ОНПЛ в зависимости от клинической ситуации представлены на рис. 3, 4, 5, 6.

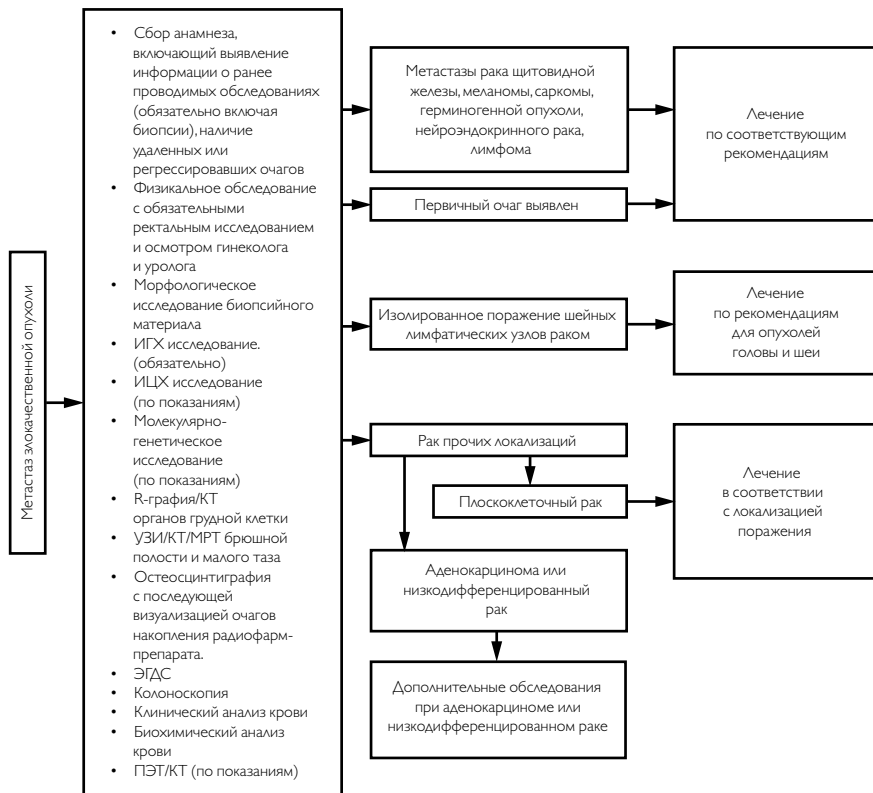


Рис. 1. Рекомендуемый алгоритм обследования и лечения больных с метастазами опухолей невыявленной первичной локализации

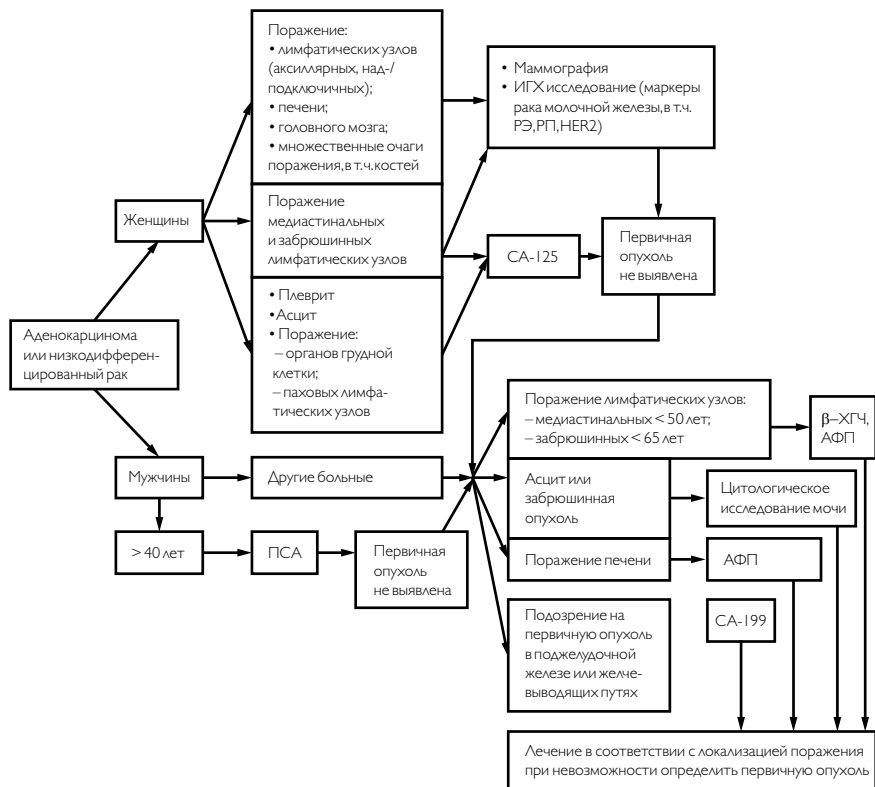


Рис. 2. Алгоритм дополнительного обследования при аденокарциноме или низкодифференцированном раке невыявленной первичной локализации

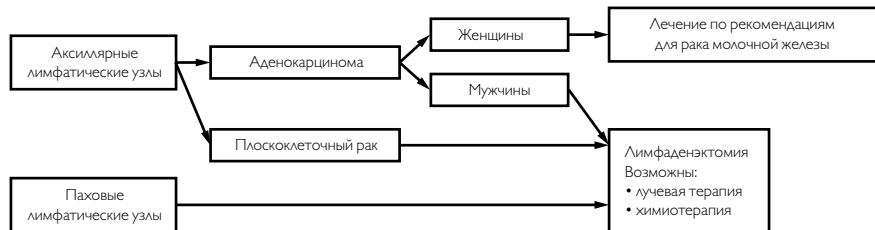


Рис. 3. Алгоритм лечения больных с изолированными метастазами рака невыявленной первичной локализации в лимфатических узлах

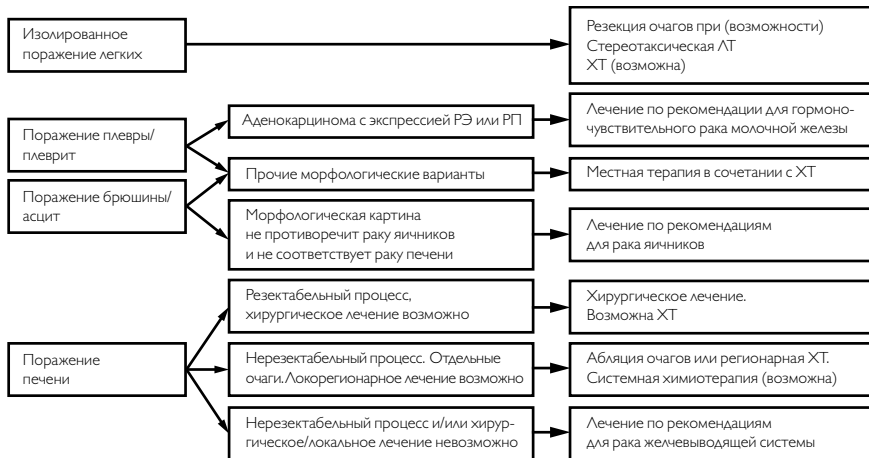


Рис. 4. Алгоритм лечения изолированного метастатического поражения легких, брюшины, плевры, печени опухолями невыявленной первичной локализации

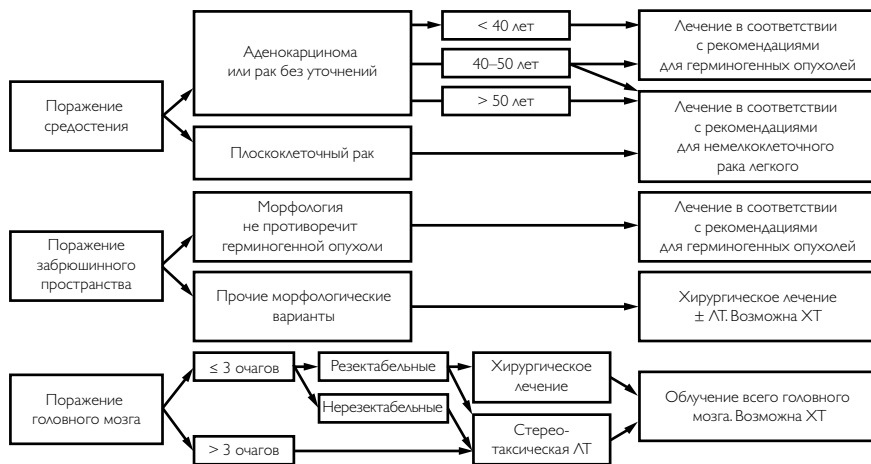


Рис. 5. Алгоритм лечения метастатического поражения средостения, забрюшинного пространства, головного мозга опухолями невыявленной первичной локализации



Рис. 6. Алгоритм лечения множественного метастатического поражения костей опухолями невыявленной первичной локализации