

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ НЕВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Коллектив авторов: Новик А. В., Gladkov O. A., Имянитов Е. Н., Копп М. В., Новиков С. Н., Проценко С. А., Семенова А. И.

DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-250-259

Ключевые слова: опухоли не выявленной первичной локализации, опухолевые маркёры, молекулярно-генетическое исследование, таргетная терапия

1. ДИАГНОСТИКА

Обследование пациента с метастазами опухоли не выявленной первичной локализации (ОНПЛ) включает:

- **сбор анамнеза, в т.ч. выяснение информации о ранее проведённых обследованиях, включая биопсии, об удалении или спонтанной регрессии опухолевых 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 первичного очага.** Определение ИГХ панели проводится с учётом морфологической картины при окраске гематоксилином и эозином и клинических данных (локализация очага, предположения о локализации первичной опухоли). При недостаточном количестве материала возможно использование ИЦХ исследования;
- **КТ органов грудной клетки с контрастированием;**
- **КТ или МРТ органов шеи;**
- **КТ или МРТ брюшной полости и малого таза с контрастированием;**
- **остеоцинтиграфию с последующей рентгенографией очагов накопления РФП;**
- **ЭГДС;**

Цитирование: Новик А. В., Gladkov O. A., Имянитов Е. Н., Копп М. В., Новиков С. Н., Проценко С. А. и соавт. *Практические рекомендации по лекарственному лечению больных с опухолями не выявленной первичной локализации // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 250–259*

- **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 для выявления первичного опухолевого очага, уточнения лечебной тактики, а также идентификации мутаций, определяющих чувствительность опухоли к таргетным препаратам; целесообразность, спектр и последовательность молекулярно-генетических тестов в каждом конкретном случае желательно обсуждать со специалистами по молекулярной генетике, которые будут выполнять данный анализ; рекомендуется 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 семейном онкологическом анамнезе: тесты на наследственные мутации;
 - при плоскоклеточном раке: оценка экспрессии TS, TP, DPD, β -тубулина, MSI;
 - при опухолях мезенхимального происхождения: транслокации, специфические для различных разновидностей сарком;
 - для оценки целесообразности иммунотерапии (пембролизумабом): определение микросателлитной нестабильности (MSI) с помощью молекулярно-генетических методов (метод ПЦР с пробами к BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27 или к BAT25, BAT26, Di5S346, Di²S123, Di 17S250, при котором отличия в размерах выявляются в ≥ 2 локусах) или ИГХ метода (с антителами к MLH1/MSH6/PMS2 при экспрессии хотя бы одного белка);
- дополнительное обследование по показаниям:
 - **β -ХГЧ, АФП у лиц до 50 лет при наличии увеличенных медиастинальных лимфатических узлов и до 65 лет — при наличии увеличенных забрюшинных лимфатических узлов;**
 - **β -ХГЧ у женщин репродуктивного возраста, имевших хотя бы одну беременность в анамнезе, независимо от её исхода и давности;**
 - **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 другие маркёры рака молочной железы у женщин с поражением аксиллярных, над-/подключичных, медиастинальных,**

забрюшинных лимфатических узлов, печени, плевры, головного мозга, костей, множественных очагах поражения;

- **СА125 — 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 ОНПЛ представлен на рис. 1 и 2.

2. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение метастазов ОНПЛ может быть начато только при исчерпанности всех диагностических возможностей. Терапия строится на индивидуальной основе с учётом 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, ассоциирующихся с эффективностью 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 ещё 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 ЛТ 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 план обследования необходимо включать определение ЛДГ, АФП, β -ХГЧ. Основу терапии составляют режимы ХТ, 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 в соответствии с рекомендациями, разработанными для немелкоклеточного рака лёгкого.

2.5. Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома

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

2.6. Высокodифференцированная 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 напоминает рак яичников. Ведение больных осуществляется на основании рекомендаций для данного заболевания с учётом 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 в сочетании с остеосклеротическими метастазами в костях и/или повышением ПСА у мужчин

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. Опухоли не выявленной первичной локализации, не относящиеся к вышеперечисленным группам

В связи с низкой чувствительностью к терапии предпочтение отдаётся малотоксичным режимам. Выбор препаратов основывается на предположении о наиболее частом расположении источника ОНПЛ в органах желудочно-кишечного тракта и лёгких. Использование полихимиотерапии оправдано только у больных в удовлетворительном общем состоянии с агрессивно протекающим заболеванием. При наличии метастатического поражения костей показано применение ОМА (бисфосфонатов или деносумаба), в том числе при сопутствующих висцеральных метастазах, ограниченных одной анатомической зоной (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 ХТ при аденокарциноме и плоскоклеточном раке не выявленной первичной локализации представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы химиотерапии аденокарциномы не выявленной 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.
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.
Пембролизумаб 2 мг/кг или 200 мг в/в 1 раз в 3 нед. ³

¹ Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии

² Возможна замена цисплатина на карбоплатин в соответствующих дозах

³ Только при наличии в опухоли маркёров MSI, определённых с помощью описанных выше методов (см. раздел «Диагностика»)

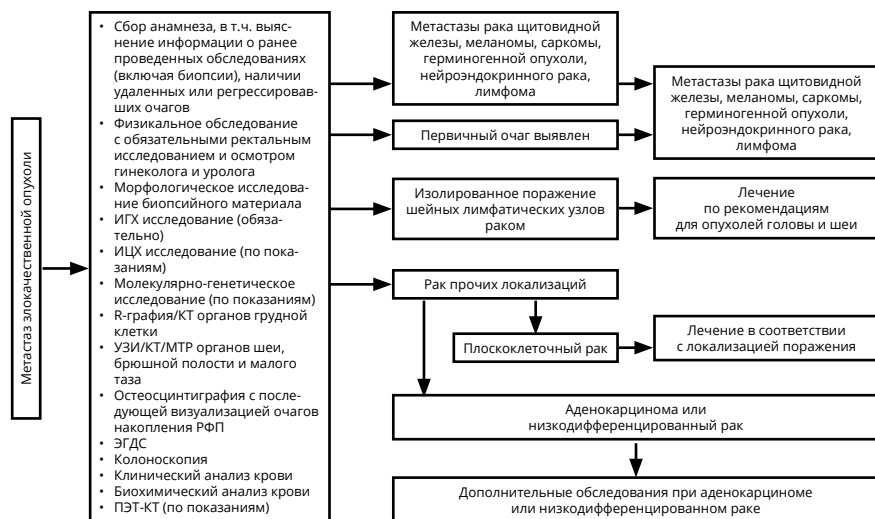
Таблица 3. Рекомендуемые режимы химиотерапии плоскоклеточного рака не выявленной первичной локализации¹

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.
Оскалиплатин 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 в 46–48-часовая инфузия в 1–2-й дни, каждые 2 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.
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.
Пембролизумаб 2 мг/кг или 200 мг в/в 1 раз в 3 нед. ²

¹ Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии

² Только при наличии в опухоли маркеров MSI, определённых с помощью описанных выше методов (см. раздел «Диагностика»)

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

**Рисунок 1.** Рекомендуемый алгоритм обследования и лечения больных с метастазами опухоли не выявленной первичной локализации.

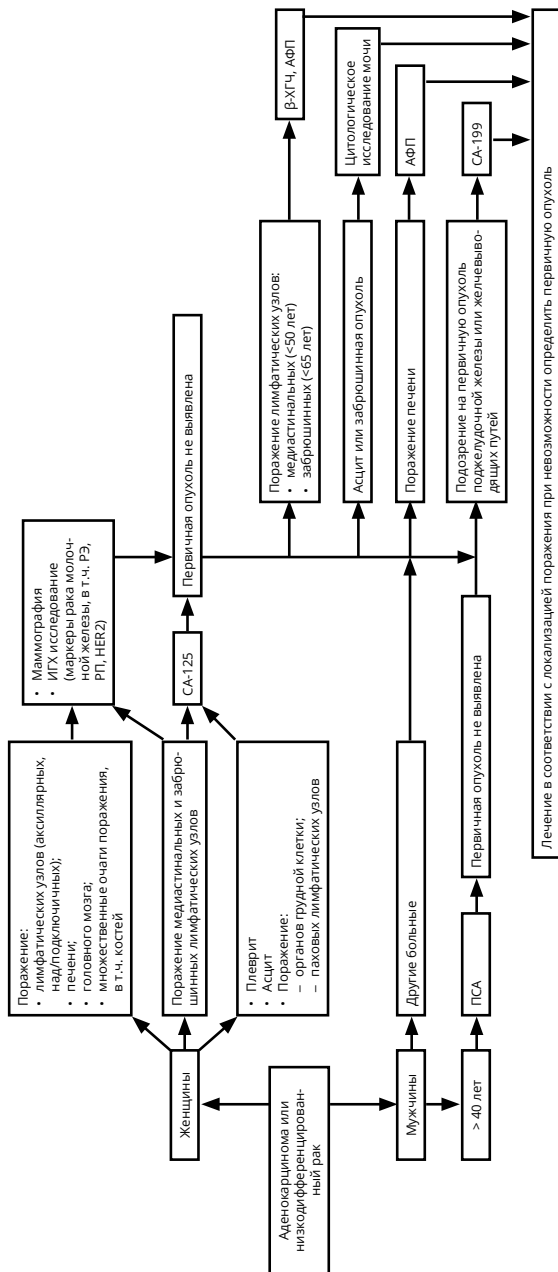


Рисунок 2. Алгоритм дополнительного обследования при аденокарциноме или низкодифференцированном раке невыявленной первичной локализации.

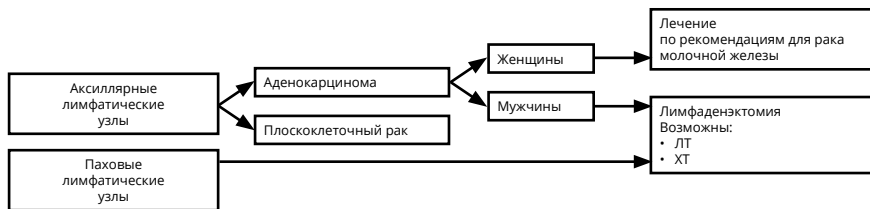


Рисунок 3. Алгоритм лечения больных с изолированными метастазами рака невыявленной первичной локализации в лимфатических узлах.

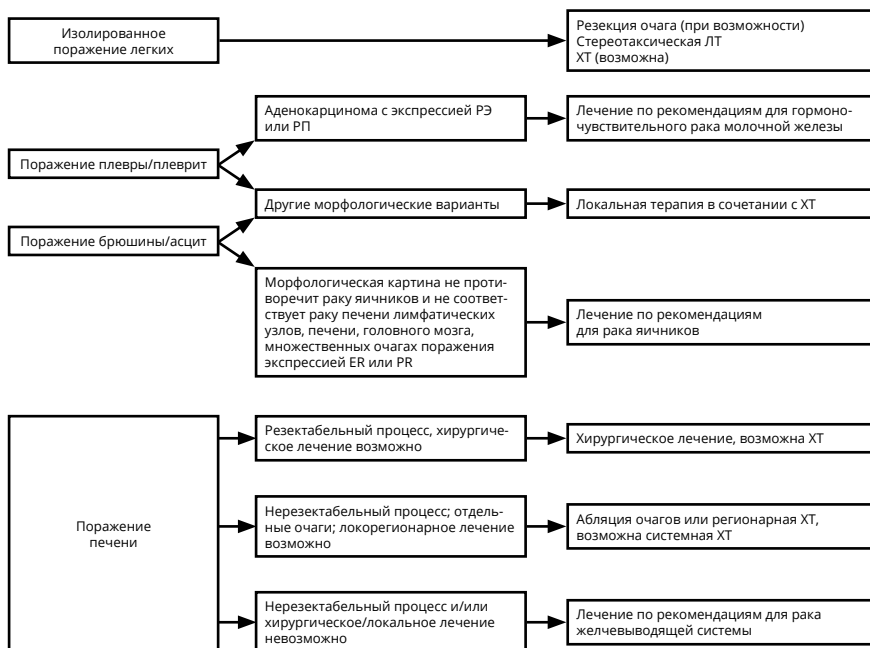


Рисунок 4. Алгоритм лечения изолированного метастатического поражения лёгких, брюшины, плевры, печени опухолями невыявленной первичной локализации.



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

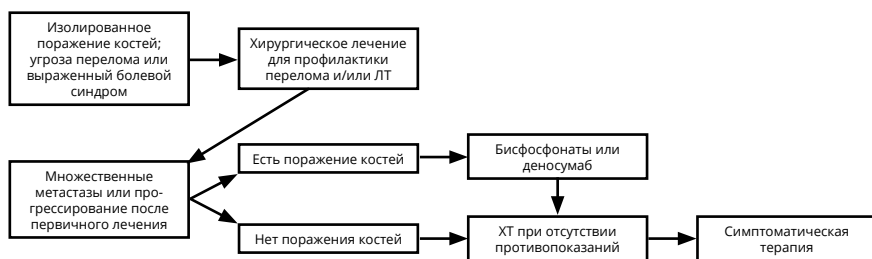


Рисунок 6. Алгоритм лечения множественного метастатического поражения костей опухолями невыявленной первичной локализации.