

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: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-19

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

1. ДИАГНОСТИКА

- 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
- Биопсия (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 учетом морфологической картины при окраске гематоксилином и эозином и клинических данных о локализации очага и возможной локализации первичной опухоли. При недостаточности 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
- Остеосцинтиграфия с последующей рентгенографией очагов накопления РФП.
- Фиброгастродуоденоскопия
- Фиброколоноскопия
- Клинический анализ крови
- Биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, билирубин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, кальций, калий, натрий)

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, 2020 (том 10).19

- Общий анализ мочи.

Проведение молекулярно-генетического исследования 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 опухолях мезенхимального происхождения: транслокации, специфические для различных разновидностей сарком;
- определение MSI с помощью молекулярно-генетических методов (ПЦП с пробамми 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 с антителами к MLH1 / MSH6 / PMS2 при экспрессии хотя бы одного белка) для оценки возможности проведения иммунотерапии пембролизумабом.

Целесообразность, спектр и последовательность молекулярно-генетических тестов в значительной мере зависят от конкретной клинической ситуации, поэтому необходимо индивидуально обсуждать каждый конкретный случай со специалистами по молекулярной генетике, которые будут выполнять данный анализ.

- Определение перестроек NTRK

1.1. Обследование, которое проводится по показаниям в зависимости от клинической ситуации

- Хорионический гонадотропин (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 одной из следующих зон: аксиллярных, над/подключичных, медиастинальных, забрюшинных лимфатических узлов, печени, головного мозга, множественных очагах поражения;
- определение уровня СА-125 у женщин при поражении органов грудной клетки, наличии плеврита или асцита, забрюшинной опухоли, паховых лимфатических узлов;
- определение экспрессии PЭ и PП, 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, множественных очагах поражения;
- определение уровня СА-19-9 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 в/в контрастированием при подозрении на поражение головного мозга;
 - возможно использование ПЭТ или ПЭТ-КТ для выявления очагов поражения и первичной опухоли; при выполнении данного исследования проведение дополнительно остеосцинтиграфии нецелесообразно;
 - цистоскопия.

Лечение больных с использованием данных рекомендаций возможно лишь в тех случаях, когда после завершения всех вышеперечисленных обследований первичный очаг не установлен.

2. ЛЕЧЕНИЕ

- 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.

2.1. Лечение больных с аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой с изолированным поражением лимфатических узлов шеи (включая надключичную область)

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

2.2. Лечение больных с аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой 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. Лечение больных аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой 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 определение ЛДГ, АФП, β -ХГЧ.
- Основу терапии составляют режимы, включающие производные платины.
- Возможные режимы ХТ представлены в табл. 1.

Таблица 1. Возможные режимы химиотерапии при низкодифференцированных ОНПЛ с преимущественным поражением лимфоузлов осевой локализации

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
PaC	Паклитаксел Карбоплатин	175 мг/м ² AUC- 5	В/в В/в	1-й 1-й	21
CarD	Доцетаксел Карбоплатин	65 мг/м ² AUC- 6	В/в В/в	1-й 1-й	21
GP	Гемцитабин Цисплатин	1250 мг/м ² 100 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й	21
VEP ¹	Блеомицин Этопозид Цисплатин	30 мг 100 мг/м ² 20 мг/м ²	В/в В/в В/в	1-й, 3-й, 5-й 1-й–5-й 1-й–5-й	21
EP ^{1,2}	Этопозид Цисплатин	120 мг/м ² 80 мг/м ²	В/в В/в	1-й–3-й 1-й	21

¹ Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии.

² Возможна замена цисплатина на карбоплатин в соответствующих дозах.

2.4. Лечение больных старше 50 лет аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой, а также больных с плоскоклеточным раком с преимущественным поражением средостения

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

2.5. Лечение больных низкодифференцированной нейроэндокринной карциномой невыясненной первичной локализации

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. Лечение больных высокодифференцированными нейроэндокринными карциномами 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 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. Лечение мужчин с аденокарциномой невыявленной первичной локализации и 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. Больные с меланомой или саркомой невыявленной первичной локализации

Лечение данных категорий больных проводится в соответствии с рекомендациями, разработанными для лечения соответствующей диссеминированной опухоли.

2.11. Лечение больных с ОНПЛ, не относящейся к вышеперечисленным группам

В связи с низкой чувствительностью таких опухолей к терапии предпочтение отдается малотоксичным видам терапии. Выбор препаратов основывается на предположении о наиболее частом расположении источника ОНПЛ в органах ЖКТ и легких. Использование полихимиотерапии (табл. 2, 3) оправдано только у больных в удовлетворительном состоянии с агрессивно протекающим заболеванием. При ограничении метастатического поражения одной анатомической зоной (например, изолированные метастазы в печени) рекомендуется применение локальных и локорегионарных методов лечения данных очагов (например, резекция очага, абляция очага, ЛТ (в том числе стереотаксическая), изолированная перфузия и др.), в сочетании с системной терапией.

При наличии метастатического поражения костей показано применение бисфосфонатов или деносумаба.

Таблица 2. Возможные режимы лекарственной терапии больных аденокарциномой невыявленной первичной локализации

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
CarPac	Паклитаксел Карбоплатин	175–200 мг/м ² AUC 5–6	В/в В/в	1-й 1-й	21
DC	Доцетаксел Цисплатин	60 мг/м ² 80 мг/м ²	В/в В/в	1-й 1-й	21
CarD	Доцетаксел Карбоплатин	65 мг/м ² AUC- 6	В/в В/в	1-й 1-й	21
GP	Гемцитабин Цисплатин	1000–1250 мг/м ² 75 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й	21
GD	Гемцитабин Доцетаксел	1000 мг/м ² 75 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 8-й	21
EP ^{1,2}	Этопозид Цисплатин	120 мг/м ² 80 мг/м ²	В/в В/в	1-й–3-й 1-й	21
mFOLFOX6 ¹	Оксалиплатин Лейковорин Фторурацил Фторурацил	85 мг/м ² 200 мг/м ² 400 мг/м ² 2400 мг/м ²	В/в В/в В/в, струйно В/в, 46–48 ч.	1-й 1-й 1-й 1-й	14

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
CAPOX	Оксалиплатин	130 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Капецитабин	850-1000 мг/м ²	Внутрь 2 раза в день	1-й-14-й	
Carl	Иринотекан	60 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й, 15-й	28
	Карбоплатин	AUC5	В/в	1-й	
GI ⁴	Иринотекан	100 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	21
	Гемцитабин	1000 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	
	Пембролизумаб ³	2 мг/кг или 200 мг	В/в	1	21
	Пембролизумаб ³	400 мг	В/в	1	42
	Ниволумаб ³	3 мг/кг	В/в	1	14
	Ниволумаб ³	240 мг	В/в	1	14
	Ниволумаб ³	480 мг	В/в	1	28
FOLFIRI	Иринотекан	180 мг/м ²	В/в	1-й	14
	Кальция фолинат	200 мг/м ²	В/в	1-й	
	Фторурацил	400 мг/м ²	В/в, струйно	1-й	
	Фторурацил	2400 мг/м ²	В/в, 48 ч.	1-й	
FOLFIRINOX ⁵	Иринотекан	180 мг/м ²	В/в	1-й	14
	Кальция фолинат	200 мг/м ²	В/в	1-й	
	Фторурацил	400 мг/м ²	В/в, струйно	1-й	
	Фторурацил	2400 мг/м ²	В/в, 48 ч.	1-й	
	Оксалиплатин	85 мг/м ²	В/в	1-й	

¹ Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии.

² Возможна замена цисплатина на карбоплатин в соответствующих дозах.

³ Только при наличии MSI в опухолевой ткани, определенной описанными выше методами, во второй или последующих линиях терапии.

⁴ При противопоказаниях к применению препаратов платины.

⁵ При подозрении на источник в ЖКТ и ECOG0-1

Таблица 3. Возможные режимы терапии больных плоскоклеточным раком невыявленной первичной локализации

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
PCF	Паклитаксел	175 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	100 мг/м ²	В/в	1-й	
	Фторурацил	500 мг/м ² /сут.	В/в, 24-часовая инфузия	1-й-5-й	
DCF	Доцетаксел	75 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	75 мг/м ²	В/в	1-й	

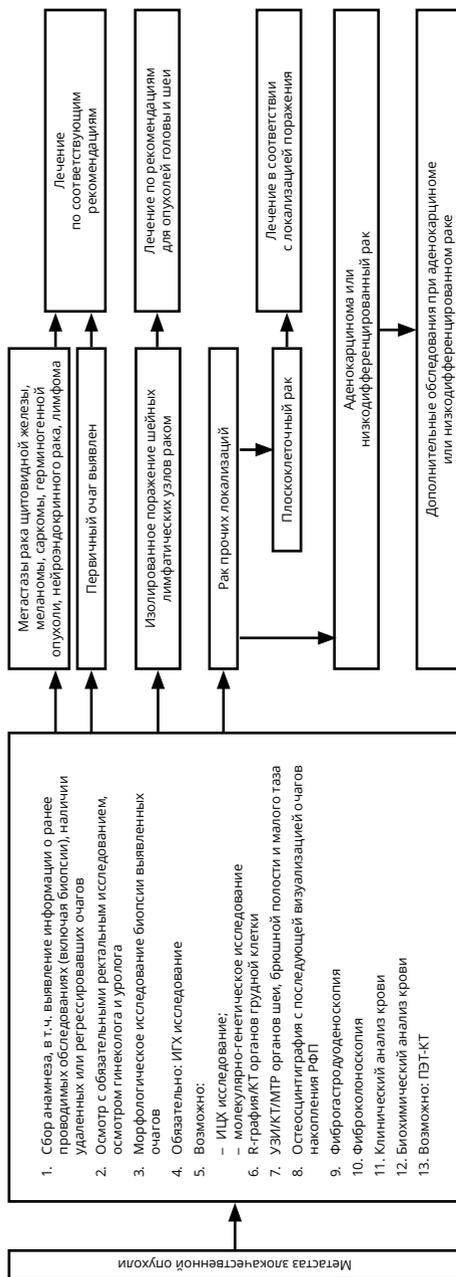
Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
	Фторурацил	750 мг/м ² /сут.	В/в, 24-часовая инфузия	1-й–5-й	
mFOLFOX 6 ¹	Оксалиплатин	85 мг/м ²	В/в	1-й	14
	Кальция фолинат	200 мг/м ²	В/в	1-й	
	Фторурацил	400 мг/м ²	В/в, струйно	1-й	
	Фторурацил	2400 мг/м ²	В/в, 46–48 ч.	1-й	
GP ¹	Гемцитабин	1000–1250 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	75 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	
PC	Паклитаксел	175 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	60 мг/м ²	В/в	1-й	
CarPac	Паклитаксел	175–200 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Карбоплатин	AUC 5–6	В/в	1-й	
PF ¹	Цисплатин	20 мг/м ²	В/в	1-й–5-й	28
	Фторурацил	700 мг/м ²	В/в, 24-часовая инфузия	1-й–5-й	
DC	Доцетаксел	75 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	75 мг/м ²	В/в	1-й	
	Пембролизумаб ²	2 мг/кг или 200 мг	В/в	1	21
	Пембролизумаб ²	400 мг	В/в	1	42
	Ниволумаб ²	3 мг/кг	В/в	1	14
	Ниволумаб ²	240 мг	В/в	1	14
	Ниволумаб ²	480 мг	В/в	1	28

¹ Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии.

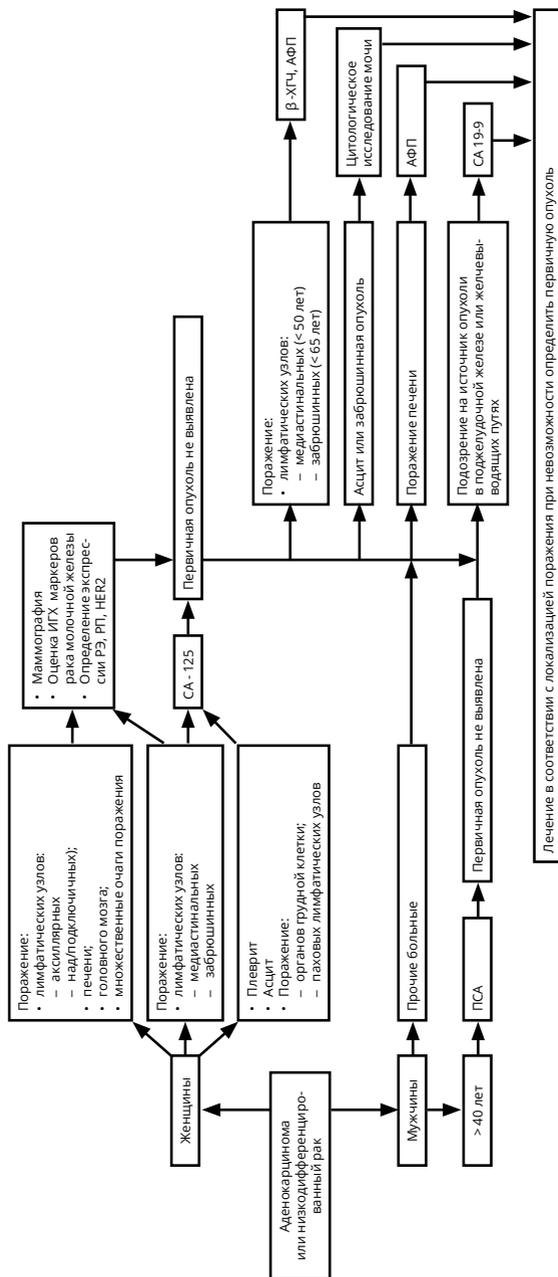
² Только при наличии MSI в опухолевой ткани, определенной описанными выше методами, во второй или последующих линиях терапии.

3. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ НЕВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

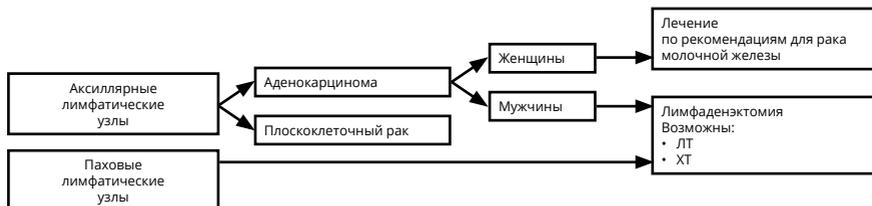
3.1. Алгоритм обследования



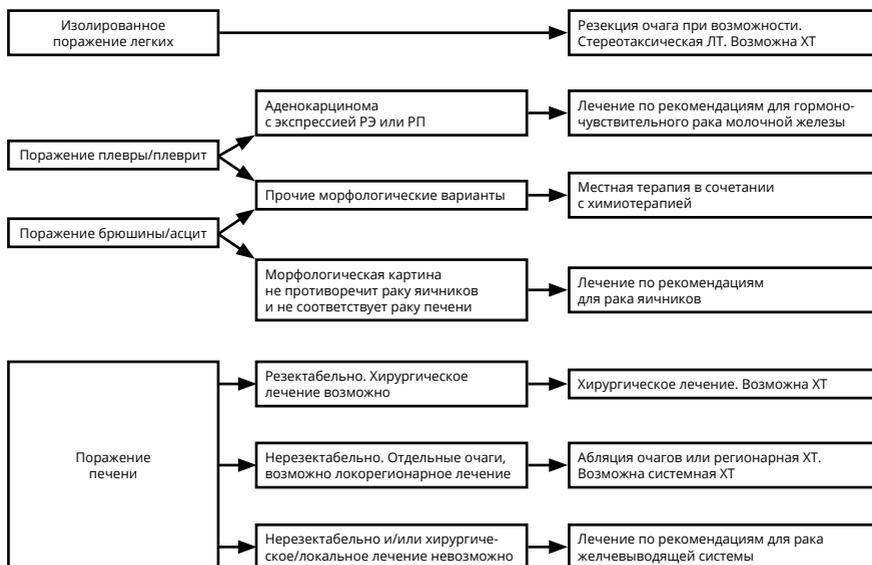
3.2. Алгоритм дополнительного обследования при аденокарциноме или низкодифференцированном раке невыявленной первичной локализации



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



3.4. Алгоритм терапии опухолей невыявленной первичной локализации с изолированным поражением легких, брюшины, плевры, печени



3.5. Алгоритм лечения опухолей невыявленной первичной локализации с поражением средостения, забрюшинного пространства, головного мозга



3.6. Алгоритм лечения опухолей невыявленной первичной локализации с поражением костей и с множественными метастазами

