

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ НЕВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Цитирование: Новик А. В., Имянитов Е. Н., Новиков С. Н., Проценко С. А., Семенова А. И. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей невыявленной первичной локализации // Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 4, спецвыпуск. – С. 187–197.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-187-197

Ключевые слова: опухоли невыявленной первичной локализации, в-ХГЧ, АФП, ПСА, карцинома, химиотерапия, гормонотерапия, таргетная терапия.

ДИАГНОСТИКА

Минимальный объем обследования

- 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 иммуногистохимическим исследованием для определения типа опухоли и попытки определения первичного очага. Определение иммуногистохимической 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 иммуноцитохимического исследования.
- Рентгенография органов грудной клетки.
- Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов шеи, брюшной полости и малого таза.
- Остеосцинтиграфия с последующей рентгенографией очагов накопления радиофармпрепарата.
- Фиброгастродуоденоскопия.
- Фиброколоноскопия.
- Клинический анализ крови.

- Биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, билирубин, креатинин, мочеви́на, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), кальций, калий, натрий).
- Общий анализ мочи.

Оптимальный объем обследования

Оптимальным является использование компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Должны быть обследованы следующие зоны: шея, грудная клетка, брюшная полость, малый таз. Все методики используются с применением внутривенного контрастирования.

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/neu; 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 крайне желательно индивидуально обсуждать каждый конкретный случай со специалистами по молекулярной генетике, которые будут выполнять данный анализ.

Обследование, которое проводится по показаниям в зависимости от клинической ситуации

- Хорионический гонадотропин (ХГЧ), альфа фетопротеин (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.
- Простатический специфический антиген (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 рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR), HER2/neu 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 ХГЧ или АФП.
- КТ/МРТ головного мозга с контрастированием при наличии подозрения на поражение головного мозга.
- Возможно использование позитронно-эмиссионной томографии (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.

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 плохим 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.
- Лечение продолжается в течение 2 циклов после достижения максимального эффекта или до достижения непереносимой токсичности.

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).

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 лучевой терапии при наличии показаний.

Лечение больных с 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 ЛДГ, АФП, ХГЧ.
- Основу терапии составляют режимы, включающие производные платины.
- Возможные режимы химиотерапии 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	200 мг/м ² AUC-6	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 00 мг/м ²	в/в в/в	1-й, 8-й 1-й	21
BE 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.

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

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

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.

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).

Канцероматоз брюшины у женщин

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

Плоскоклеточный рак с поражением лимфоузлов головы и шеи

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

Лечение мужчин с аденокарциномой неясной 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.

Больные с меланомой или саркомой невыясненной первичной локализации

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

Лечение больных ОНПЛ, не относящейся к вышеперечисленным группам

В связи с низкой чувствительностью 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 (табл. 2, 3) оправдано только у больных в удовлетворительном состоянии с агрессивно протекающим заболеванием. При наличии у больных метастатического поражения костей показано применение бисфосфонатов или деносумаба. Их применение также показано при ограничении поражения одной анатомической зоной (например, изолированные метастазы в печени) и доступности локальных или локорегионарных методов лечения данных очагов – например, резекция очага, абляция очага, лучевая терапия (в том числе, стереотаксическая), изолированная перфузия и др..

Таблица 2. Возможные режимы химиотерапии больных аденокарциномой неясной первичной локализации.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
CarPac	Паклитаксел Карбоплатин	200 мг/м ² AUC-6	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
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 стр. в/в 46-48 ч.	1-й 1-й 1-й 1-й	14
CapeOx	Оксалиплатин Капецитабин	130 мг/м ² 850-1000 мг/м ²	в/в р.о. 2 раза в день	1-й 1-й – 14-й	21

¹ Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии.

² Возможна замена цисплатина на карбоплатин в соответствующих дозах.

Таблица 3. Возможные режимы химиотерапии больных плоскоклеточным раком неясной первичной локализации.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
PCF	Паклитаксел Цисплатин Фторурацил	175 мг/м ² 100 мг/м ² 500 мг/м ² /сут	в/в в/в в/в 24-часовая инфузия	1-й 1-й 1-й – 5-й	21
DCF	Доцетаксел Цисплатин Фторурацил	75 мг/м ² 75 мг/м ² 750 мг/м ² /сут	в/в в/в в/в 24-часовая инфузия	1-й 1-й 1-й – 5-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 стр. в/в 46-48 ч.	1-й 1-й 1-й 1-й	14
GP ¹	Гемцитабин Цисплатин	1250 мг/м ² 100 мг/м ²	в/в в/в	1-й 1-й, 8-й	21
PC	Паклитаксел Цисплатин	175 мг/м ² 60 мг/м ²	в/в в/в	1-й 1-й	21
PF ¹	Цисплатин Фторурацил	20 мг/м ² 700 мг/м ²	в/в в/в 24-часовая инфузия	1-й – 5-й 1-й – 5-й	28
DC	Паклитаксел Цисплатин	60 мг/м ² 80 мг/м ²	в/в в/в	1-й 1-й	21

¹ Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии.

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОНПЛ

Рисунок 1. Алгоритм обследования больных с ОНПЛ

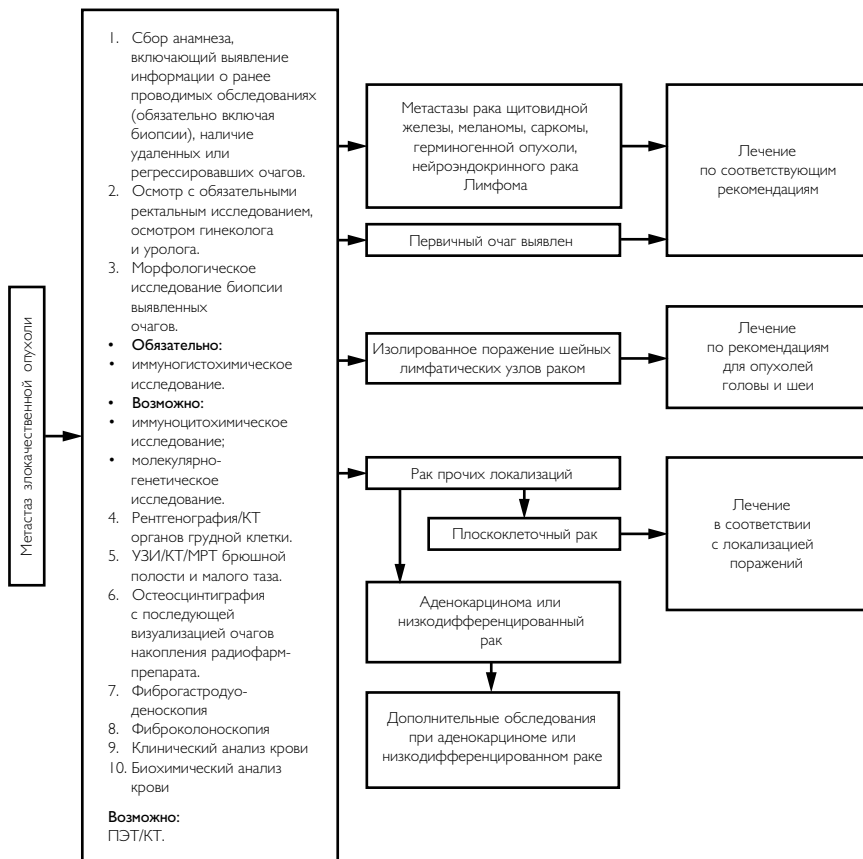


Рисунок 2. Алгоритм дополнительного обследования у больных при аденокарциноме или низкодифференцированном раке невыясненной первичной локализации.

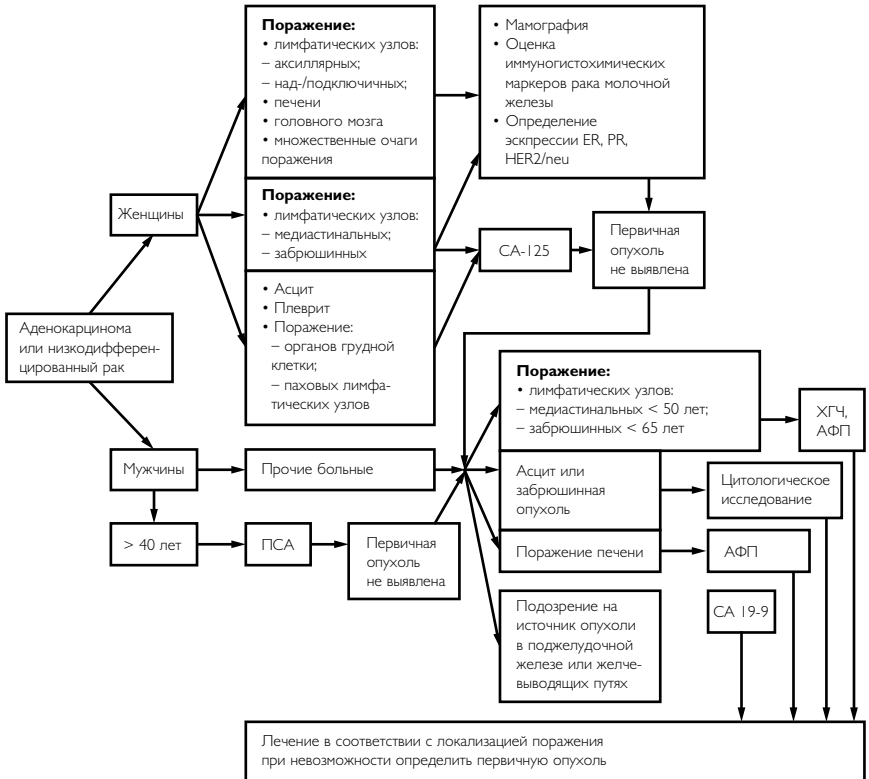


Рисунок 3. Алгоритм лечения больных с изолированными метастазами в лимфатических узлах рака невыясненной первичной локализации

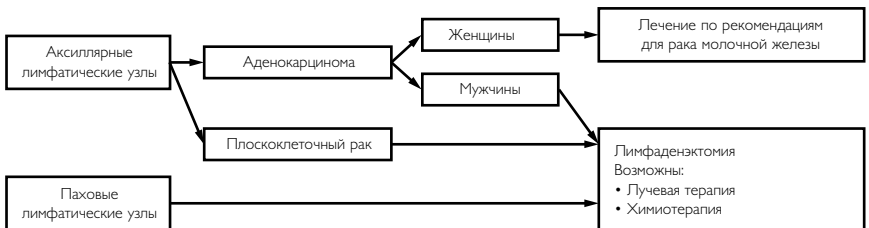
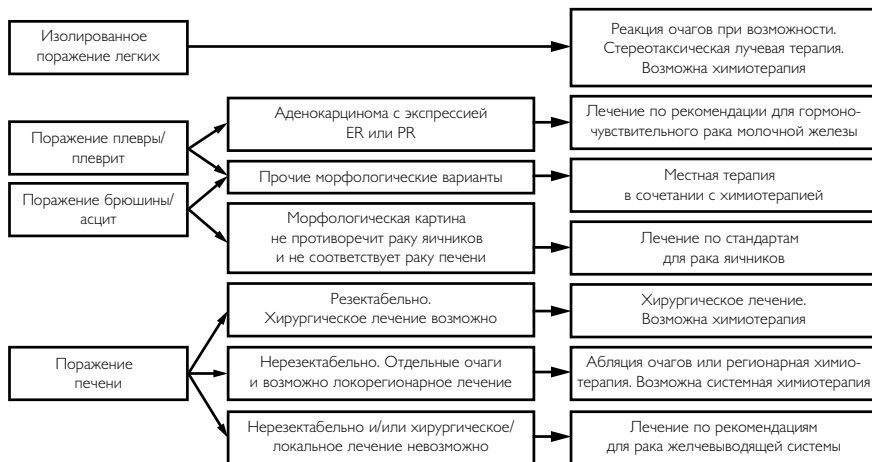
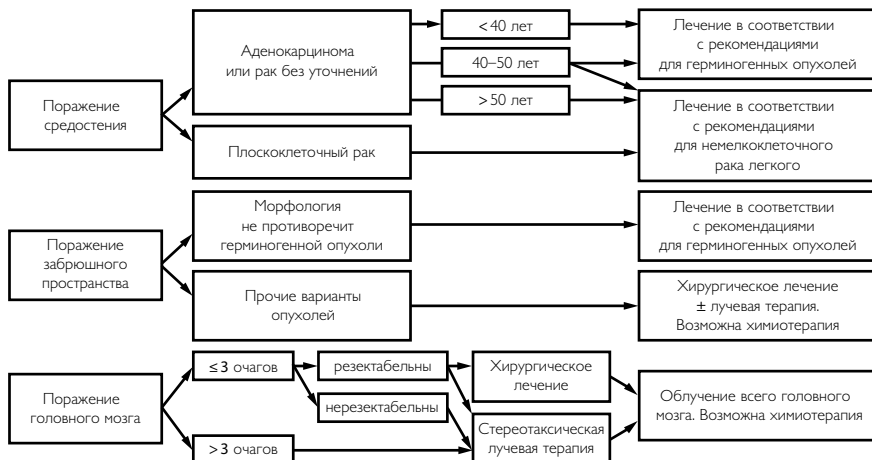


Рисунок 4. Алгоритм терапии опухолей невыясненной первичной локализации с изолированным поражением легких, брюшины, плевры, печени



5. Алгоритм лечения опухолей невыясненной первичной локализации с поражением средостения, забрюшинного пространства, головного мозга



6. Алгоритм лечения опухолей невыясненной первичной локализации с поражением костей и с множественными метастазами.