

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-353-365

Цитирование: Новик А.В., Gladkov O.A., Имянитов Е.Н., Копп В.М., Новиков С.Н., Проценко С.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей невыявленной первичной локализации. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 353–365.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ НЕВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

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

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

1. ДИАГНОСТИКА

При опухолях невыявленной первичной локализации (ОНПЛ) обязательными исследованиями являются:

- Сбор анамнеза, включающий выявление информации о ранее проводимых обследованиях (обязательно включая биопсии), наличии 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.
- Оценка состояния органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Предпочтительными методом является использование ПЭТ/КТ с ФДГ. Допустимым является выполнение 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 радиофармпрепарата (только у больных, которым не проводилось ПЭТ).
- ЭГДС.
- Фиброколоноскопия.

- Клинический анализ крови.
- Биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, билирубин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ЛДГ, кальций, калий, натрий).
- Общий анализ мочи.
- 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, костей, множественных очагах поражения.
- Определение уровня СА-125 у женщин при поражении органов грудной клетки, наличии плеврита или асцита, забрюшинной опухоли, поражении паховых лимфатических узлов.
- Определение экспрессии 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, множественных очагах поражения.
- Цитологическое исследование мочи при наличии асцита или забрюшинной опухоли.
- УЗИ мошонки у мужчин при повышении β -ХГЧ или АФП.
- КТ или МРТ головного мозга с контрастированием при подозрении на поражение головного мозга.
- 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 соматических мутаций в генах EGFR, KRAS, NRAS, BRAF и транслокаций генов ALK, ROS1, RET; амплификации гена HER2;
 - при наличии семейного онкологического анамнеза — тесты на наследственные мутации;
 - при опухолях мезенхимального происхождения: транслокации, специфические для различных разновидностей сарком;
 - определение MSI с помощью ПЦР (панель мононуклеотидных маркеров, например BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27) или ИГХ (с антителами к MLH1/MSH2/MSH6/PMS2) необходимо для оценки возможности проведения иммунотерапии пембролизумабом;
 - определение перестроек NTRK.

Целесообразность, спектр и последовательность молекулярно-генетических тестов в значительной мере зависят от конкретной клинической ситуации, поэтому желательно

индивидуально обсуждать каждый конкретный случай со специалистами по молекулярной генетике, которые будут выполнять данный анализ.

Для поиска таргетных генетических нарушений может быть использован метод NGS.

Обследование, которое проводится по показаниям в зависимости от клинической ситуации:

- определение уровня СА19-9 при подозрении на первичную опухоль поджелудочной железы или желчевыводящих путей;
- цистоскопия.

Алгоритмы обследований представлены на рис. 1 и 2.

Лечение больных с использованием данных рекомендаций возможно лишь в тех случаях, когда после завершения всех вышеперечисленных обязательных 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 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). Алгоритм действий представлен на рис. 3.

2.2. Лечение больных аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой с изолированным поражением аксиллярных лимфатических узлов

Алгоритм лечения больных с изолированным поражением аксиллярных л/у аденокарциномой представлен на рис. 3.

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.

Алгоритм терапии представлен на рис. 5.

Таблица 1. Рекомендуемые режимы ХТ при низкодифференцированных ОНПЛ с преимущественным поражением лимфоузлов осевой локализации.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни
PC	паклитаксел карбоплатин	175 мг/м ² AUC5	В/в В/в	1-й 1-й	21
PC	паклитаксел карбоплатин	80 мг/м ² AUC2	В/в В/в	1, 8, 15-й 1, 8, 15-й	28
CarD	доцетаксел карбоплатин	65 мг/м ² AUC6	В/в В/в	1-й 1-й	21
DC	доцетаксел цисплатин	60–75 мг/м ² 75 мг/м ²	В/в В/в	1-й 1-й	21
GP	гемцитабин цисплатин	1000–1250 мг/м ² 75–100 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й	21
GP	гемцитабин цисплатин	1000 мг/м ² 40 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й, 8-й	21
BER	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

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни
EP	этопозид цисплатин	120 мг/м ² 60–120 мг/м ²	В/в В/в	1–3-й 1-й	21
EP	этопозид цисплатин	100 мг/м ² 25 мг/м ²	В/в В/в	1–3-й 1–3-й	21
EP	этопозид цисплатин	100 мг/м ² 20 мг/м ²	В/в В/в	1–5-й 1–5-й	21
EP	этопозид карбоплатин	100–120 мг/м ² AUC4–6	В/в В/в	1–3-й 1-й	21

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

Лечение данной категории больных проводится по принципам и рекомендациям, разработанным для немелкоклеточного рака легкого. Алгоритм представлен на рис. 5.

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 у больных напоминает рак яичников. Ведение больных осуществляется на основании рекомендаций для данного заболевания с учетом стадии процесса. Алгоритм лечения представлен на рис. 4.

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. Алгоритм лечения представлен на рис. 3.

2.9. 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.

2.10. Больные меланомой или саркомой невыясненной первичной локализации

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

2.11. Лечение больных ОНПЛ, не относящейся к вышеперечисленным группам

В связи с низкой чувствительностью таких опухолей к терапии предпочтение отдается малотоксичным вариантам. 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. Алгоритмы терапии этих больных представлены на рис. 3–5.

При ограничении метастатического поражения одной анатомической зоной (например, изолированные метастазы в печени) рекомендуется применение локальных и локо-регионарных методов лечения (например, резекция очага, абляция очага, ЛТ, в том числе стереотаксическая, изолированная перфузия и др.) в сочетании с системной терапией. При наличии у больных метастатического поражения костей показано применение бисфосфонатов или деносумаба. Алгоритмы терапии представлены на рис. 6.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы терапии больных аденокарциномой неясной первичной локализации.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения/приема	Длительность цикла, дни
CarPac	паклитаксел карбоплатин	175–200 мг/м ² AUC5–6	В/в В/в	1-й 1-й	21

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения/приема	Длительность цикла, дни
PC	паклитаксел цисплатин	175 мг/м ² 60 мг/м ²	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 AUC6	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
GP	гемцитабин цисплатин	1000 мг/м ² 40 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й, 8-й	
GD	гемцитабин доцетаксел	1000 мг/м ² 75 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 8-й	21
EP	этопозид цисплатин	120 мг/м ² 80 мг/м ²	В/в В/в	1–3-й 1-й	21
EP	этопозид цисплатин	100 мг/м ² 25 мг/м ²	В/в В/в	1–3-й 1–3-й	
EP	этопозид цисплатин	100 мг/м ² 20 мг/м ²	В/в В/в	1–5-й 1–5-й	
EP	этопозид карбоплатин	100–120 мг/м ² AUC4–6	В/в В/в	1–3-й 1-й	
mFOLFOX6	оксалиплатин кальция фолинат 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
CAPOX	оксалиплатин капецитабин	130 мг/м ² 850–1000 мг/м ²	В/в Внутрь 2 р./день	1-й 1–14-й	21
Carl	иринотекан карбоплатин	60 мг/м ² AUC5	В/в В/в	1-й, 8-й, 15-й 1-й	28
GI ¹	иринотекан гемцитабин	100 мг/м ² 1000 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й, 8-й	21
	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
FOLFIRI	иринотекан кальция фолинат фторурацил фторурацил	180 мг/м ² 200 мг/м ² 400 мг/м ² 2400 мг/м ²	В/в В/в В/в, струйно. В/в, 48 ч.	1-й 1-й 1-й 1-й	14

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения/приема	Длительность цикла, дни
FOLFIRINOX ³	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 При противопоказаниях к применению препаратов платины.

² Во второй или последующих линиях терапии.

³ При подозрении на источник в ЖКТ и ECOG 0–1 балл.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы терапии больных плоскоклеточным раком неясной первичной локализации.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	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	1–5-й	
DCF	доцетаксел	75 мг/м ²	В/в	1-й	21
	цисплатин	75 мг/м ²	В/в	1-й	
	фторурацил	750 мг/м ² /сут.	В/в, 24-часовая инфузия	1–5-й	
mFolFOX 6	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, стр.	1-й	
	фторурацил	2400 мг/м ²	В/в, 46–48 ч.	1-й	
GP	гемцитабин	1000–1250 мг/м ²	В/в	1-й	21
	цисплатин	75 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	
GP	гемцитабин	1000 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	21
	цисплатин	40 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	AUC5–6	В/в	1-й	
PF	цисплатин	70–80 мг/м ²	В/в	1-й	21
	фторурацил	800–1000 мг/м ²	В/в, 24-часовая инфузия	1–4-й	

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни
PF	цисплатин	20 мг/м ²	В/в	1–5-й	28
	фторурацил	700 мг/м ²	В/в, 24-часовая инфузия	1–5-й	
DC	доцетаксел	75 мг/м ²	В/в	1-й	21
	цисплатин	75 мг/м ²	В/в	1-й	
	пембролизумаб ¹	2 мг/кг или 200 мг	В/в	1-й	21
	пембролизумаб ¹	400 мг	В/в	1-й	42
	ниволумаб ¹	3 мг/кг	В/в	1-й	14
	ниволумаб ¹	240 мг	В/в	1-й	14
	ниволумаб ¹	480 мг	В/в	1-й	28

¹ Во второй или последующих линиях терапии.

2.12. Лучевая терапия

При олигометастатической болезни (до 3 очагов) возможна стереотаксическая аблативная ЛТ очагов поражения (SABR).

У больных, не относящихся к группам, указанным в разделах 2.1–2.10., при изолированном поражении лимфатических узлов после лимфодиссекции рекомендуется рассмотреть возможность проведения адъювантной ЛТ в следующих случаях:

- поражение лимфоузлов одной зоны с экстранодальным распространением;
- при подтверждении метастатического поражения нескольких лимфатических узлов.

При метастазах в костях возможно проведение ЛТ с обезболивающей целью.

3. ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Последующее наблюдение за пациентами строится на рекомендациях по лечению соответствующих опухолей, по аналогии с которыми назначалось лечение. Обследование пациента должно проводиться не реже чем 1 раз в 3 месяца.

4. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОНПЛ

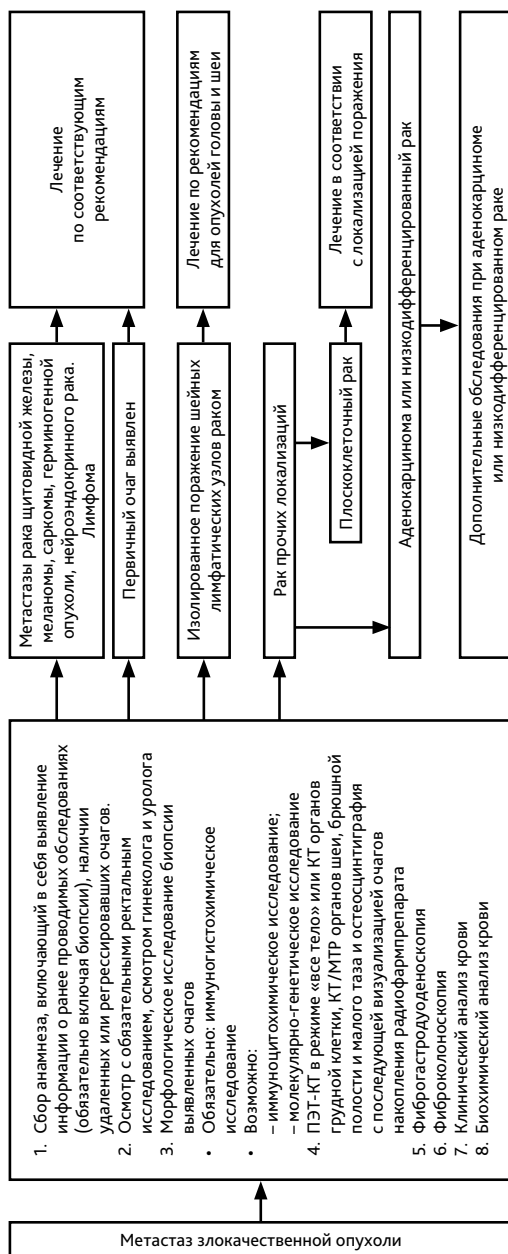


Рисунок 1. Алгоритм обследования больных с ОНПЛ

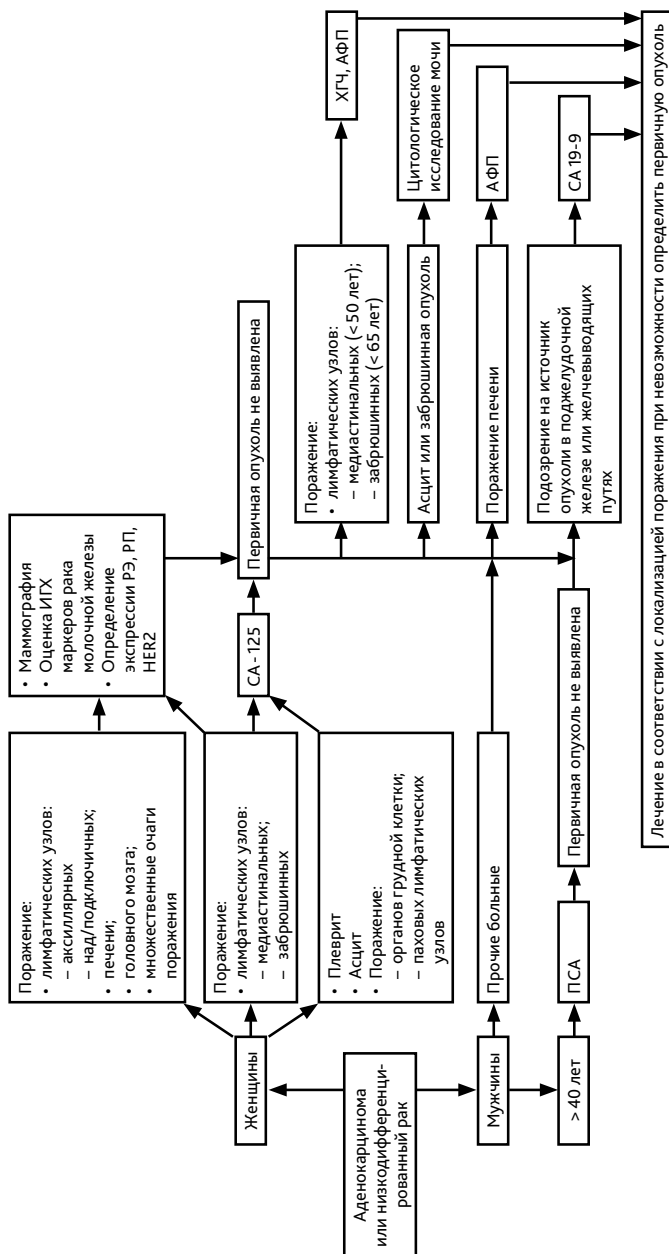


Рисунок 2. Алгоритм дополнительного обследования у больных при аденокарциноме или низкодифференцированном раке невыявленной первичной локализации.

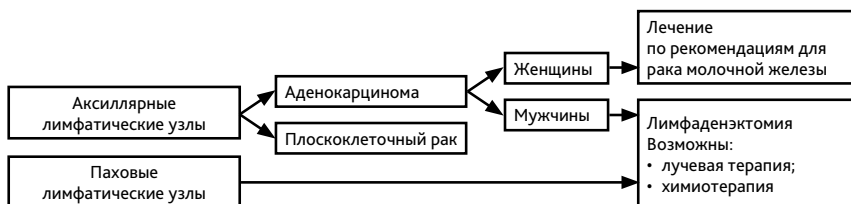


Рисунок 3. Алгоритм лечения больных с изолированными метастазами в лимфатических узлах рака невыясненной первичной локализации.



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



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

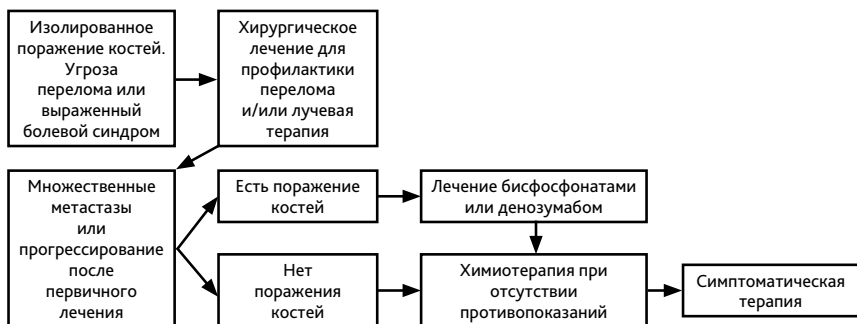


Рисунок 6. Алгоритм лечения опухолей невыясненной первичной локализации с поражением костей и с множественными метастазами.