



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

ПРОЕКТ

**Клинические рекомендации
по диагностике и лечению
метастазов злокачественных опухолей без выявленного
первичного очага**

**Коллектив авторов (в алфавитном порядке):
И.Г. Комаров, Д.В. Комов, О.П. Трофимова**

Москва 2014

Оглавление

1.Методология

2. Определение, классификация,

3. Обследование пациента, принципы диагностики

3. Рекомендации по лечению

4. Динамическое наблюдение

Приложение 1. Алгоритмы диагностики и лечения больных метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага

1.Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в электронные библиотеки, базы данных (например, MEDLINE, Pub|med и др.). Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

Консенсус экспертов

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

Таблица 1. Уровни доказательности и градации рекомендаций Американского общества клинической онкологии (ASCO)

Уровень и тип доказательности	
I	Доказательства, полученные в результате мета-анализа большого числа хорошо сбалансированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложноположительных и ложнонегативных ошибок
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо сбалансированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложноположительных и ложнонегативных ошибок
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства, полученные в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах
Градация рекомендаций	
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
C	Доказательства II, III или IV уровня, но данные в целом неустойчивые
D	Слабые или несистематические экспериментальные доказательства

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов
- Систематические обзоры

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемой публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

2. Определение, Классификация

Метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага - заболевание, проявляющееся метастатическими опухолями, в то время как первичный очаг невозможно установить ни на основании анамнеза, ни при обследовании. По данным различных авторов такие пациенты составляют от 3 до 5% онкологических больных, обратившихся за медицинской помощью. По распространенности опухоль без выявленного первичного очага занимает 7 – 8 место среди всех злокачественных новообразований и 4 место в структуре смертности от злокачественных опухолей.

Больные с метастазами без выявленного первичного очага представляют чрезвычайно «пеструю» группу - как по локализации и распространенности опухолевого процесса, так и по морфологическому строению метастазов. ***Общепринятой классификации*** до настоящего времени не разработано. И хотя метастазы без установленной первичной опухоли отличаются своим происхождением из разных органов, биологическое поведение их приблизительно одинаково. Это наиболее агрессивный тип злокачественных опухолей, метастазирование которых непредсказуемо по локализации и возникает на самых ранних этапах развития.

3. Обследование пациента, принципы диагностики

Клинические проявления заболевания неспецифичны и зависят от локализации очагов метастатического поражения и распространенности опухолевого процесса. Алгоритм диагностического поиска у больных с метастатическим поражением без выявленного первичного очага включает оценку общего состояния, оценку распространенности опухолевого поражения, получение материала для морфологического исследования и поиск первичного очага.

Морфологическое исследование является наиболее значимым и должно выполняться как можно раньше. Полученные данные позволяют подтвердить злокачественность процесса, определить гистогенез опухоли, степень дифференцировки клеток, а иногда и предположительную локализацию первичной опухоли, что значительно облегчает поиск первичного очага и сокращает количество диагностических манипуляций. Иммуногистохимический метод повышает точность патологоанатомического исследования за счёт более корректного определения или уточнения гистогенеза, направления клеточной дифференцировки и органной принадлежности первичной опухоли. Иммуногистохимическое исследование является обязательным в случаях низкодифференцированного рака и недифференцированных опухолей для диагностики

химиочувствительных потенциально курабельных новообразований (лимфомы, герминогенные опухоли).

Поиск первичной опухоли осуществляется в соответствии с гистологической структурой метастазов и распространенностью поражения. Эти два фактора существенно влияют на индивидуальную программу обследования конкретного пациента. Учитывая тот факт, что все больные в группе с синхронным поражением органов и/или систем расцениваются как пациенты с диссеминированным процессом, выявление первичного очага за редким исключением не позволяет надеяться на существенное улучшение результатов специального лечения. Поэтому диагностические мероприятия, направленные на выявление первичного очага в этой группе, не должны превращаться в самоцель.

Обязательные процедуры при обследовании

Осмотр всех кожных покровов и видимых слизистых

Пальпация всех доступных групп лимфатических узлов, щитовидной железы, молочных желез, органов брюшной полости

Пальцевое ректальное исследование

Осмотр гинекологом (женщины)

Исследование наружных половых органов, пальпация яичек (мужчины)

Клинический анализ крови

Биохимический анализ крови

Коагулограмма

PSA (мужчины старше 40 лет), СА-125 (женщины), АФП, ХГЧ

Рентгенография органов грудной клетки

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза, периферических лимфатических узлов

Сканирование скелета

Цитологическое исследование опухолевого материала, патологических жидкостей

Гистологическое исследование опухолевого материала

Иммуногистохимическое исследование

Дополнительные процедуры

Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости

Компьютерная томография/МРТ головного мозга (по показаниям)

Рентгенография костей в зонах накопления радиофармпрепарата при сканировании

Маммография

МРТ молочных желез

ПЭТ/КТ

ЛОР обследование

Эпифарингоскопия

Фибробронхоскопия

Фиброэзофагогастродуоденоскопия

Фиброколоноскопия

Видеолапароскопия

Видеоторакоскопия

4. Рекомендации по лечению

Поскольку первичный очаг остается неизвестным, любое проведенное лечение можно обозначить "радикальным" только условно. Поэтому выбор лечебной тактики у данной категории больных представляет собой проблему, разрешаемую в каждом конкретном случае в индивидуальном порядке. Лечебная тактика определяется, в первую очередь, с учетом общего состояния больного, локализации метастазов, распространенности опухолевого процесса, морфологического строения метастатической опухоли, предполагаемой локализации первичного очага.

В последнее время осуществляются программы по выработке лечебной тактики не на основании предполагаемой локализации первичного очага, а на основании биологических характеристик опухоли, что позволит индивидуализировать лечение и шире использовать таргетную терапию. Доказано, что средняя продолжительность жизни пациентов, получавших специальное лечение, достоверно выше, чем у лиц, лечение которых ограничилось симптоматической терапией. Лучшие результаты пятилетней выживаемости отмечены у больных с изолированными метастазами в паховых, подмышечных, шейных лимфатических узлах, получавших специальное лечение.

Хирургический метод лечения у больных с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага не является радикальным и может быть использован при поражении лимфоузлов доступной удалению группы и в некоторых случаях изолированного поражения органа; возможна лимфаденэктомия или удаление

метастаза с резекцией органа. Также оперативное вмешательство возможно с симптоматической целью.

Лучевая терапия может быть показана при изолированном поражении лимфатических узлов или органа при потенциальной чувствительности опухоли к облучению. Возможно применение ЛТ и с симптоматической целью.

Так как опухоль невыясненной первичной локализации предполагает диссеминированный процесс, основным методом лечения является химиотерапия. Лечение осуществляется персонализировано на основе всех имеющихся клинико-морфологических данных. Решающее значение имеют морфологические характеристики опухоли и потенциальная чувствительность к тем или иным препаратам. При выявлении в опухоли соответствующих мутаций возможно применение таргетной терапии. В случаях изолированного поражения комбинация химиотерапии с хирургическим и лучевым методами позволяет добиться достоверно лучших результатов.

В зависимости от распространенности и морфологических характеристик опухоли после обследования больного можно отнести в ту или иную группу для проведения соответствующего специального лечения:

Метастазы плоскоклеточного рака в лимфатических узлах головы и шеи без выявленного первичного очага

В случае локального поражения лимфатических узлов показана лимфаденэктомия с последующей химиотерапией в соответствии со стандартами для лечения плоскоклеточного рака с локализацией первичного очага в органах и тканях головы и шеи (паклитаксел $175\text{мг}/\text{м}^2$ внутривенно в 1 день, цисплатин $100\text{мг}/\text{м}^2$ внутривенно в 1 день, фторурацил $500\text{мг}/\text{м}^2$ внутривенно в 1-5 дни или доцетаксел $75\text{мг}/\text{м}^2$ внутривенно в 1 день, цисплатин $75\text{мг}/\text{м}^2$ внутривенно в 1 день, фторурацил $750\text{мг}/\text{м}^2$ внутривенно в 1-5 дни).

При невозможности «радикального» удаления пораженных метастазами лимфоузлов показана химиолучевая терапия.

Метастазы рака в подмышечных лимфатических узлах у женщин

В случае изолированного поражения подмышечных лимфатических узлов у женщин с большой долей вероятности первичная опухоль располагается в молочной железе. Рекомендуется подмышечная лимфаденэктомия. При сомнительной радикальности лимфаденэктомии или невозможности её выполнения из-за распространенности опухолевого поражения показана лучевая терапия на аксиллярную и шейно-надподключичную зоны. Мастэктомия не рекомендуется. В ткани опухоли необходимо исследовать уровни экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, HER-2/neu, Ki-67. В соответствии с полученной информацией назначается химиотерапия и гормонотерапия как при раке молочной железы.

Канцероматоз брюшины у женщин

Как правило, течение заболевания соответствует раку яичников, поэтому лекарственное лечение проводится по аналогичным схемам. Следует отметить целесообразность видеолапароскопии, при которой возможно как получение достаточного количества материала для всестороннего изучения опухоли, так и выполнение двусторонней аднексэктомии для попытки выявления первичного очага в яичниках.

Метастазы недифференцированной/низкодифференцированной карциномы с преимущественным поражением лимфатических узлов осевой локализации (шейные, медиастинальные, забрюшинные)

Заболевание по течению соответствует герминогенным опухолям. Необходимо обратить внимание на уровни АФП, ХГЧ, лактат-дегидрогеназы. Лечение идентично терапии герминогенных опухолей, основу которого составляют препараты платины.

Метастазы низкодифференцированной нейроэндокринной карциномы

Течение заболевания у пациентов этой группы соответствует мелкоклеточному раку легкого, в связи с чем основу терапии составляют схемы с производными платины, используемые при лечении мелкоклеточного рака.

Метастазы высокодифференцированной нейроэндокринной карциномы с низкой пролиферативной активностью

Заболевание по течению наиболее соответствует нейроэндокринным опухолям желудочно-кишечного тракта, поэтому лечение проводится по аналогичным схемам, предложенным для терапии больных опухолями этой локализации.

Остеосклеротические метастазы аденокарциномы в костях у мужчин с повышенным или нормальным уровнем ПСА

Наиболее эффективным для этой группы пациентов является лечение, идентичное терапии диссеминированного рака предстательной железы.

Метастатическое поражение, не соответствующее вышеперечисленным группам

Как правило, речь идет о диссеминированном опухолевом процессе. Назначение лекарственного лечения возможно пациентам в удовлетворительном состоянии. Предпочтение отдается наименее токсичным, легко переносимым схемам. Выбор препаратов основан на предполагаемой у данного пациента локализации первичного очага либо на наиболее часто встречающихся скрытых локализациях первичной опухоли в легких и органах желудочно-кишечного тракта. Целесообразна симптоматическая терапия. При метастазах в костях рекомендованы бисфосфонаты.

Во всех группах оценка эффективности лечения проводится через 6-8 недель. Терапия продолжается до достижения максимального эффекта плюс 2 закрепляющих эффект цикла.

Лучевое воздействие у больных без выявленного первичного очага может быть применено при невозможности радикального хирургического удаления опухоли или

конгломерата лимфатических узлов с паллиативной или радикальной целью с применением стандартной или стереотаксической лучевой терапии.

5. Динамическое наблюдение

В случае достижения ремиссии обследование проводится каждые 3 месяца в течение 2 лет, затем – каждые 6 месяцев. При обследовании контролируют как зоны, где ранее были выявлены метастазы, так органы и ткани, где вторичные очаги могут появиться.

Обязательные процедуры при динамическом наблюдении

Физикальное исследование, включающее пальпацию всех доступных групп лимфатических узлов, щитовидной железы, молочных желез, органов брюшной полости

Пальцевое ректальное исследование

Осмотр гинекологом (женщины)

Исследование наружных половых органов, пальпация яичек (мужчины)

Клинический анализ крови

Биохимический анализ крови

Коагулограмма

Исследование опухолевых маркеров, которые ранее были повышены

Рентгенография органов грудной клетки

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза, периферических лимфатических узлов

Сканирование скелета (1 раз в год)

Приложение 1. Алгоритм диагностики и лечения больных метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага



