

# 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,  $\beta$ -тубулина, HER2;
- при наличии семейного онкологического анамнеза могут оказаться целесообразными тесты на наследственные мутации;
- при плоскоклеточном раке: оценка экспрессии TS, TP, DPD,  $\beta$ -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  $\geq 2$  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 ( $\beta$ -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  $\beta$ -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,  $\beta$ -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 <sup>2</sup> AUC- 5	В/в В/в	1-й 1-й	21
CarD	Доцетаксел Карбоплатин	65 мг/м <sup>2</sup> AUC- 6	В/в В/в	1-й 1-й	21
GP	Гемцитабин Цисплатин	1250 мг/м <sup>2</sup> 100 мг/м <sup>2</sup>	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й	21
VEP <sup>1</sup>	Блеомицин Этопозид Цисплатин	30 мг 100 мг/м <sup>2</sup> 20 мг/м <sup>2</sup>	В/в В/в В/в	1-й, 3-й, 5-й 1-й–5-й 1-й–5-й	21
EP <sup>1,2</sup>	Этопозид Цисплатин	120 мг/м <sup>2</sup> 80 мг/м <sup>2</sup>	В/в В/в	1-й–3-й 1-й	21

<sup>1</sup> Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии.

<sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> AUC 5–6	В/в В/в	1-й 1-й	21
DC	Доцетаксел Цисплатин	60 мг/м <sup>2</sup> 80 мг/м <sup>2</sup>	В/в В/в	1-й 1-й	21
CarD	Доцетаксел Карбоплатин	65 мг/м <sup>2</sup> AUC- 6	В/в В/в	1-й 1-й	21
GP	Гемцитабин Цисплатин	1000–1250 мг/м <sup>2</sup> 75 мг/м <sup>2</sup>	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й	21
GD	Гемцитабин Доцетаксел	1000 мг/м <sup>2</sup> 75 мг/м <sup>2</sup>	В/в В/в	1-й, 8-й 8-й	21
EP <sup>1,2</sup>	Этопозид Цисплатин	120 мг/м <sup>2</sup> 80 мг/м <sup>2</sup>	В/в В/в	1-й–3-й 1-й	21
mFOLFOX6 <sup>1</sup>	Оксалиплатин Лейковорин Фторурацил Фторурацил	85 мг/м <sup>2</sup> 200 мг/м <sup>2</sup> 400 мг/м <sup>2</sup> 2400 мг/м <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	В/в	1-й	21
	Капецитабин	850-1000 мг/м <sup>2</sup>	Внутрь 2 раза в день	1-й-14-й	
Carl	Иринотекан	60 мг/м <sup>2</sup>	В/в	1-й, 8-й, 15-й	28
	Карбоплатин	AUC5	В/в	1-й	
GI <sup>4</sup>	Иринотекан	100 мг/м <sup>2</sup>	В/в	1-й, 8-й	21
	Гемцитабин	1000 мг/м <sup>2</sup>	В/в	1-й, 8-й	
	Пембролизумаб <sup>3</sup>	2 мг/кг или 200 мг	В/в	1	21
	Пембролизумаб <sup>3</sup>	400 мг	В/в	1	42
	Ниволумаб <sup>3</sup>	3 мг/кг	В/в	1	14
	Ниволумаб <sup>3</sup>	240 мг	В/в	1	14
	Ниволумаб <sup>3</sup>	480 мг	В/в	1	28
FOLFIRI	Иринотекан	180 мг/м <sup>2</sup>	В/в	1-й	14
	Кальция фолинат	200 мг/м <sup>2</sup>	В/в	1-й	
	Фторурацил	400 мг/м <sup>2</sup>	В/в, струйно	1-й	
	Фторурацил	2400 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 48 ч.	1-й	
FOLFIRINOX <sup>5</sup>	Иринотекан	180 мг/м <sup>2</sup>	В/в	1-й	14
	Кальция фолинат	200 мг/м <sup>2</sup>	В/в	1-й	
	Фторурацил	400 мг/м <sup>2</sup>	В/в, струйно	1-й	
	Фторурацил	2400 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 48 ч.	1-й	
	Оксалиплатин	85 мг/м <sup>2</sup>	В/в	1-й	

<sup>1</sup> Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии.

<sup>2</sup> Возможна замена цисплатина на карбоплатин в соответствующих дозах.

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

<sup>4</sup> При противопоказаниях к применению препаратов платины.

<sup>5</sup> 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 <sup>2</sup>	В/в	1-й	21
	Цисплатин	100 мг/м <sup>2</sup>	В/в	1-й	
	Фторурацил	500 мг/м <sup>2</sup> /сут.	В/в, 24-часовая инфузия	1-й-5-й	
DCF	Доцетаксел	75 мг/м <sup>2</sup>	В/в	1-й	21
	Цисплатин	75 мг/м <sup>2</sup>	В/в	1-й	

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

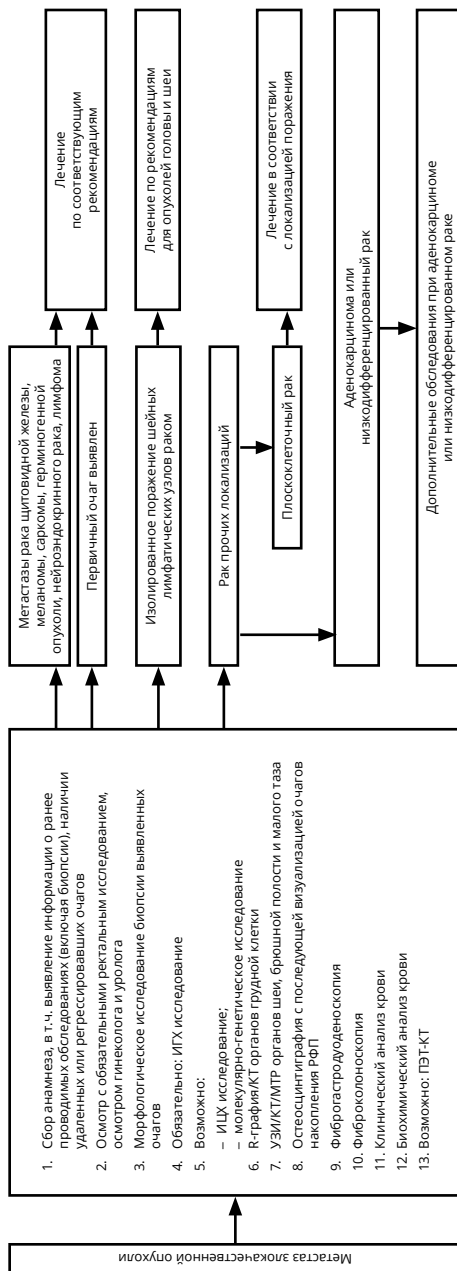
<sup>1</sup> Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии.

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

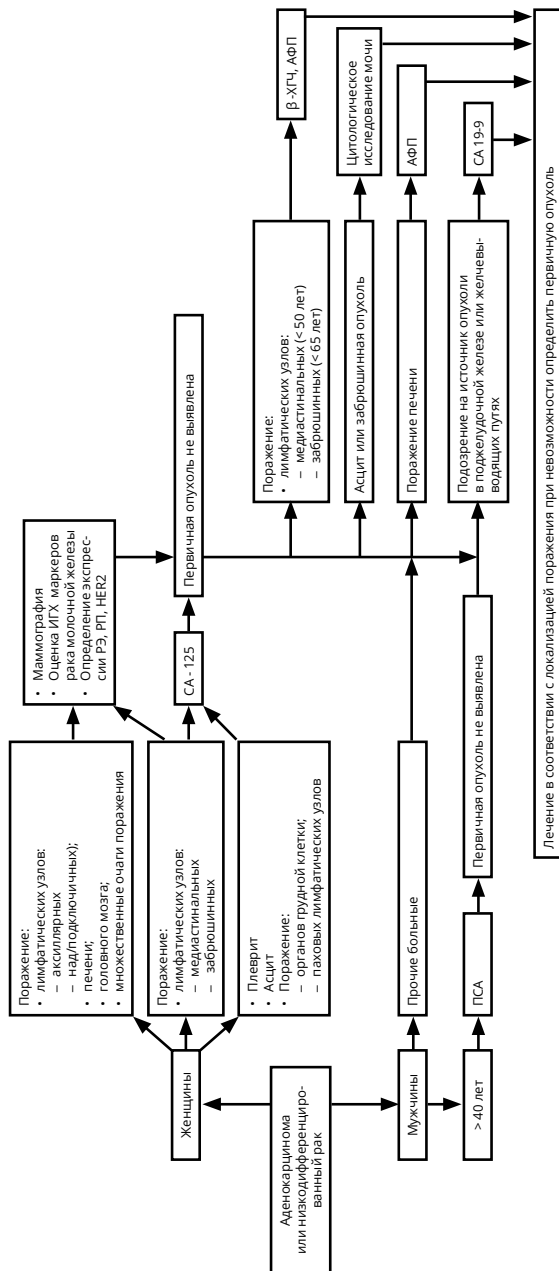


### 3. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ НЕВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

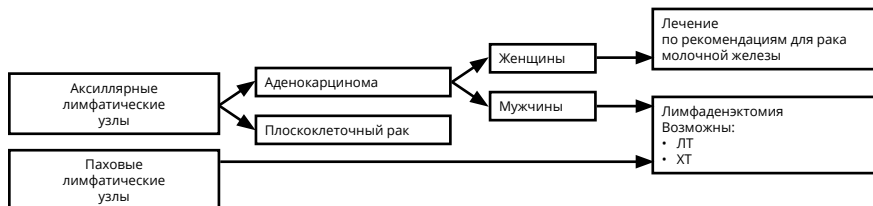
#### 3.1. Алгоритм обследования



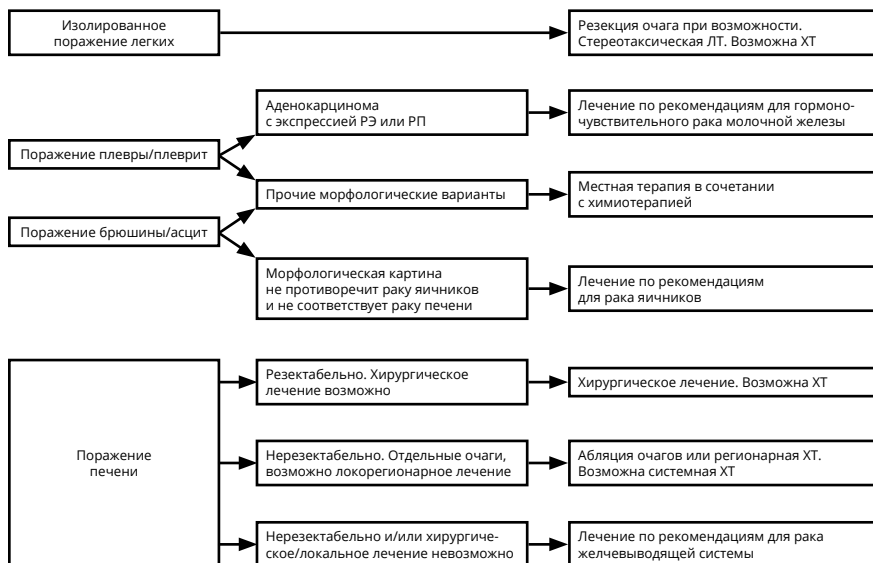
### 3.2. Алгоритм дополнительного обследования при аденокарциноме или низкодифференцированном раке невыявленной первичной локализации



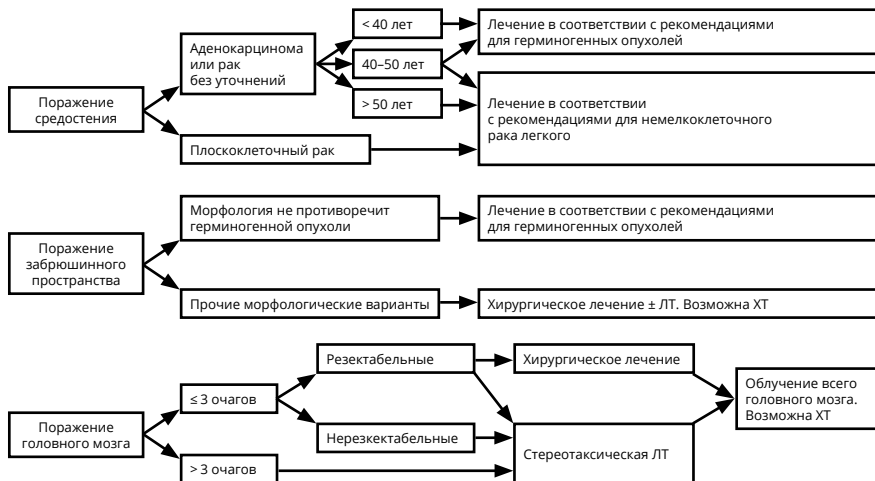
### 3.3. Алгоритм лечения больных с изолированными метастазами в лимфатических узлах рака невыявленной первичной локализации



### 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

