

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ НЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

**Коллектив авторов:** Новик А.В., Гладков О.А., Имянитов Е.Н., Копп М.В., Новиков С.Н., Проценко С.А., Семенова А.И.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-283-293

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

## 1. ДИАГНОСТИКА

Диагностика при опухолях не выявленной первичной локализации (ОНПЛ) включает следующие методы.

- 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.
- КТ органов грудной клетки с в/в контрастированием.
- КТ или МРТ органов шеи.
- КТ или МРТ брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием.
- Остеосцинтиграфия с последующей рентгенографией очагов накопления РФП.
- ЭГДС.
- Фиброколоноскопия.

**Цитирование:** Новик А.В., Гладков О.А., Имянитов Е.Н., Копп М.В., Новиков С.Н., Проценко С.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных с опухолями не выявленной первичной локализации. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 283–293.

- Клинический анализ крови.
- Биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, билирубин, креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, кальций, калий, натрий).
- 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 (метод ПЦР 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 метода ИГХ (с антителами к MLH1/MSH6/PMS2 при экспрессии хотя бы 1 белка) необходимо для оценки возможности иммунотерапии анти-PD-1-препаратами.

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.

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

- $\beta$ -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 СА-125 у женщин при поражении органов грудной клетки, паховых лимфатических узлов, наличии плеврита или асцита, забрюшинной опухоли;
- 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;
- определение 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/КТ для выявления метастатических очагов поражения и первичной опухоли; в случае выполнения ПЭТ/КТ 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 нед. лечения.
- Лечение продолжается в течение 2 циклов после достижения максимального эффекта или до достижения непереносимой токсичности.

## 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 низкодифференцированных ОНПЛ с преимущественным поражением лимфоузлов осевой локализации

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	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
BE <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 с аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой, а также больных 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 не выявленной 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 не выявленной 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 не выявленной первичной локализации

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

## 2.11. Лечение больных с ОНПЛ, не относящимися к вышеперечисленным группам

В связи с низкой чувствительностью таких опухолей к терапии предпочтение отдается малотоксичным видам лечения. 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 общем состоянии с агрессивно протекающим заболеванием. При наличии метастатического поражения костей показано применение ОМА (бисфосфонатов или деносумаба). При ограничении поражения одной анатомической зоной (например, изолированные метастазы в печени) возможно использование локальных или локорегионарных методов лечения, например, резекции, абляции очага, ЛТ (в том числе стереотаксической), изолированной перфузии и др.

**Таблица 2.** Возможные режимы лекарственной терапии больных аденокарциномой неясной первичной локализации

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	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
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
EP1,2	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, стр. В/в, 46–48 ч.	1-й 1-й 1-й 1-й	14
CapOx	Оксалиплатин Капецитабин	130 мг/м <sup>2</sup> 850–1000 мг/м <sup>2</sup>	В/в Внутрь 2 раза в день	1-й 1-й–14-й	21
Carl	Иринотекан Карбоплатин	60 мг/м <sup>2</sup> AUC5	В/в В/в	1-й, 8-й, 15-й 1-й	28

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни
GI	Иринотекан Гемцитабин	100 мг/м <sup>2</sup> 1000 мг/м <sup>2</sup>	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й, 8-й	21
	Пембролизумаб <sup>3</sup>	2 мг/кг или 200 мг	В/в	1	21
	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 Кальция фолинат Фторурацил Фторурацил	180 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, 48-часовая инфузия	1-й 1-й 1-й 1-й	14

<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 MSI-H в опухолевой ткани, определенной описанными выше методами, во второй или последующих линиях терапии.

**Таблица 3.** Возможные режимы терапии больных плоскоклеточным раком не выявленной первичной локализации

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни
PCF	Паклитаксел Цисплатин Фторурацил	175 мг/м <sup>2</sup>	В/в	1-й	21
		100 мг/м <sup>2</sup>	В/в	1-й	
		500 мг/м <sup>2</sup> /сут.	В/в, 24-часовая инфузия	1-й-5-й	
DCF	Доцетаксел Цисплатин Фторурацил	75 мг/м <sup>2</sup>	В/в	1-й	21
		75 мг/м <sup>2</sup>	В/в	1-й	
		750 мг/м <sup>2</sup> /сут.	В/в, 24-часовая инфузия	1-й-5-й	
mFOLFOX6 <sup>1</sup>	Оксалиплатин Лейковорин Фторурацил Фторурацил	85 мг/м <sup>2</sup>	В/в	1-й	14
		200 мг/м <sup>2</sup>	В/в	1-й	
		400 мг/м <sup>2</sup>	В/в, струйно	1-й	
		2400 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 46-48 часовая инфузия	1-й	
GP <sup>1</sup>	Гемцитабин Цисплатин	1000- 1250 мг/м <sup>2</sup>	В/в	1-й	21
		75 мг/м <sup>2</sup>	В/в	1-й, 8-й	
PC	Паклитаксел Цисплатин	175 мг/м <sup>2</sup> 60 мг/м <sup>2</sup>	В/в В/в	1-й 1-й	21
CarPac	Паклитаксел Карбоплатин	175-200 мг/м <sup>2</sup> AUC 5-6	В/в В/в	1-й 1-й	21
PF <sup>1</sup>	Цисплатин Фторурацил	20 мг/м <sup>2</sup> 700 мг/м <sup>2</sup> /сут.	В/в В/в, 24-часовая инфузия	1-й-5-й 1-й-5-й	28

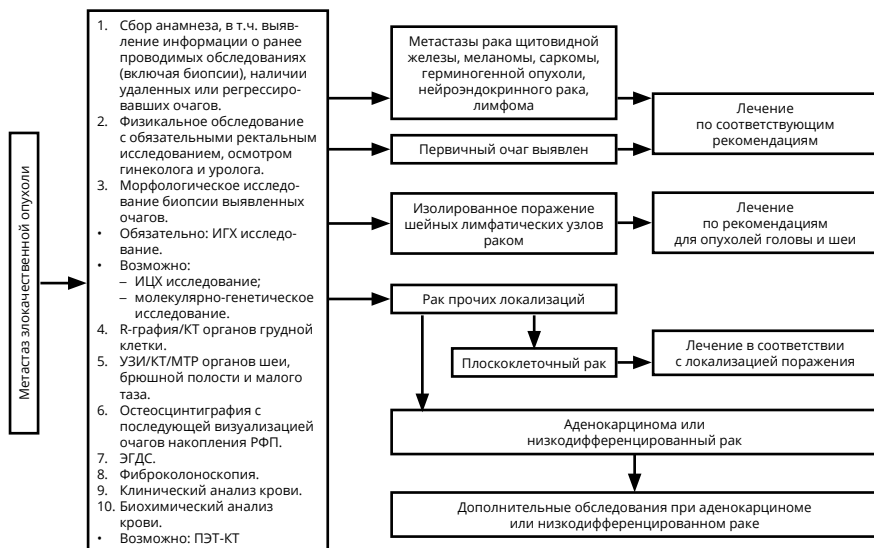
Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни
DC	Доцетаксел	75 мг/м <sup>2</sup>	В/в	1-й	21
	Цисплатин	75 мг/м <sup>2</sup>	В/в	1-й	
	Пембролизумаб <sup>2</sup>	2 мг/кг или 200 мг	В/в	1	21
	Ниволумаб <sup>2</sup>	3 мг/кг	В/в	1	14
	Ниволумаб <sup>2</sup>	240 мг	В/в	1	14
	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 MSI-H в опухолевой ткани, определенной описанными выше методами, во второй или последующих линиях терапии.

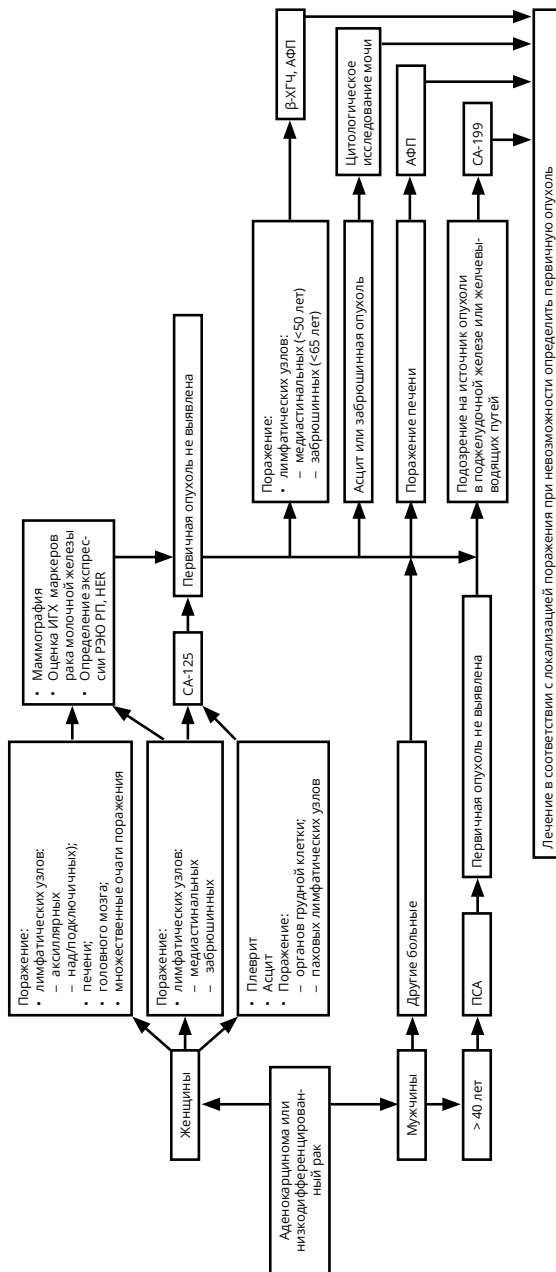
## 8. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ НЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

### 8.1. Алгоритм обследования больных с ОНПЛ

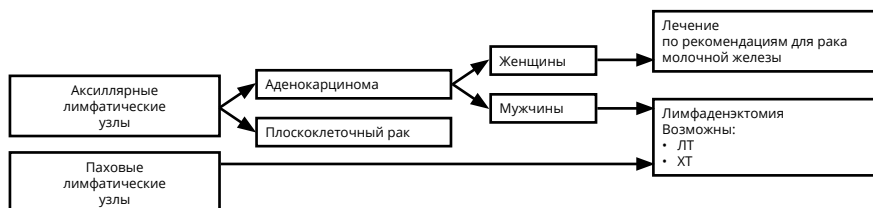




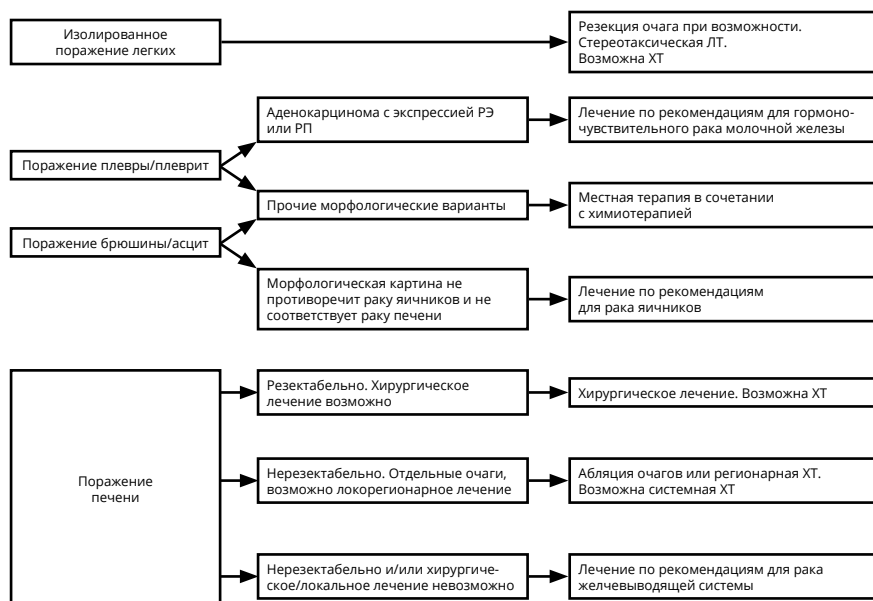
**8.2. Алгоритм дополнительного обследования у больных при аденокарциноме или низкодифференцированном раке не выявленной первичной локализации**



### 8.3. Алгоритм лечения больных с изолированными метастазами в лимфатических узлах рака не выявленной первичной локализации



### 8.4. Алгоритм терапии опухолей не выявленной первичной локализации с изолированным поражением легких, брюшины, плевры, печени



### 8.5. Алгоритм лечения опухолей не выявленной первичной локализации с поражением средостения, забрюшинного пространства, головного мозга



### 8.6. Алгоритм лечения опухолей не выявленной первичной локализации с поражением костей и с множественными метастазами

