

# 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 / 2224-5057-2017-7-3s2-225-234

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

## I. ДИАГНОСТИКА

Обследование пациента при опухолях невыявленной первичной локализации (ОНПЛ) включает:

- **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;**
- **биопсию (предпочтительна трепан-биопсия) выявленных очагов;**
- **гистологическое исследование опухолевого материала с ИГХ исследованием для определения типа опухоли и попытки определения органной принадлежности. 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 недостаточном количестве материала возможно использование ИЦХ;**
- **КТ органов грудной клетки с контрастированием;**
- **КТ или МРТ органов шеи;**

**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, 2017 (том 7). С. 225–234.

- **КТ** или **МРТ брюшной полости и малого таза** с контрастированием;
- **остеосцинтиграфию с последующей R-графией очагов накопления радиофармпрепарата;**
- **ЭГДС;**
- **колоноскопию;**
- **клинический анализ крови;**
- **биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, билирубин, креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, кальций, калий, натрий);**
- **общий анализ мочи;**
- 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 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 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 необходимо обсуждать конкретный случай со специалистами по молекулярной генетике, которые будут выполнять данный анализ;
- обследования, которые проводятся 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 аксиллярных, над/подключичных, медиастинальных, забрюшинных лимфатических узлов, печени, головного мозга, костей, множественных очагах поражения;**
  - **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, костей, множественных очагах поражения;**

- **СА-125 – у женщин при поражении органов грудной клетки, наличии плеврита или асцита, забрюшинной опухоли, поражении паховых лимфатических узлов;**
- СА-199 – 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 контрастированием – при наличии подозрения на поражение головного мозга;**
- ПЭТ или ПЭТ-КТ для выявления первичной опухоли и степени распространения болезни; при выполнении данного исследования проведение остеосцинтиграфии нецелесообразно;
- цистоскопия.

Рекомендуемый алгоритм обследования и лечения при опухолях невыявленной первичной локализации представлен на рис. 1 и 2.

## 2. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение опухоли невыявленной первичной локализации может быть начато только при исчерпанности всех диагностических возможностей. 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. После достижения максимального эффекта проводятся еще 2 курса или лечение продолжается до прогрессирования или непереносимой токсичности.

### 2.1. Аденокарцинома/низкодифференцированная карцинома с изолированным поражением лимфатических узлов шеи (включая надключичную область)

Течение заболевания у таких больных соответствует течению аналогичных опухолей головы и шеи и проводится по принципам, разработанным для данной локализации (см. соответствующие рекомендации).

## 2.2. Аденокарцинома/низкодифференцированная карцинома 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.

## 2.3. Аденокарцинома/низкодифференцированная карцинома 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,  $\beta$ -ХГЧ. Основу терапии составляют режимы, включающие производные платины (табл. 1).

**Таблица 1. Рекомендуемые режимы химиотерапии при низкодифференцированных опухолях с преимущественным поражением лимфоузлов осевой локализации**

<b>Паклитаксел</b> 175–200 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>карбоплатин</b> АUC 5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед.
<b>Доцетаксел</b> 65 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>карбоплатин</b> АUC 6 в/в в 1-й день каждые 3 нед.
<b>Гемцитабин</b> 1250 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + <b>цисплатин</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.
<b>Блеомицин</b> <sup>1,2</sup> 30 мг в/в в 1-й, 3-й и 5-й дни + <b>этопозид</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–5-й дни + <b>цисплатин</b> 20 мг/м <sup>2</sup> в 1–5-й дни, каждые 3 нед.
<b>Этопозид</b> <sup>2,3</sup> 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–5-й дни + <b>цисплатин</b> 20 мг/м <sup>2</sup> в 1–5-й дни, каждые 3 нед.

<sup>1</sup> Суммарная доза блеомицина не должна превышать 270 мг/м<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии

<sup>3</sup> Возможна замена цисплатина на карбоплатин в соответствующих дозах

## 2.4. Аденокарцинома/низкодифференцированная карцинома у больных старше 50 лет, плоскоклеточный рак с преимущественным поражением средостения

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

## 2.5. Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома

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. Высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома 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.

### **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. Аденокарцинома у мужчин в сочетании с 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. Меланома или саркома**

Лечение данных категорий больных проводится в соответствии с рекомендациями, разработанными для лечения соответствующих диссеминированных опухолей.

### **2.11. Лечение опухолей невыявленной первичной локализации, не относящихся к вышеперечисленным группам**

В связи с низкой чувствительностью ОНПЛ у 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 оправдано только у больных в удовлетворительном состоянии с агрессивно протекающим заболеванием. При наличии метастатического поражения костей показано применение бисфосфонатов или деносумаба. Их применение также показано при ограниченном поражении одной анатомической зоны (например, изолированные метастазы в печени) и доступности локальных или локорегионарных методов лечения данных очагов (например, резекция/абляция очага, ЛТ в т.ч., изолированная перфузия и др.).

Рекомендуемые режимы химиотерапии при аденокарциноме и плоскоклеточном раке невыявленной первичной локализации представлены в табл. 2 и 3.

**Таблица 2. Рекомендуемые режимы химиотерапии при аденокарциноме невыявленной первичной локализации**

<b>Паклитаксел</b> 200 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>карбоплатин</b> AUC 6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. <sup>1</sup>
<b>Доцетаксел</b> 65 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>карбоплатин</b> AUC 6 в/в в 1-й день каждые 3 нед.
<b>Гемцитабин</b> 1250 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + <b>цисплатин</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.
<b>Гемцитабин</b> 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + <b>доцетаксел</b> 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 8-й день каждые 3 нед.
<b>Этопозид</b> 120 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни + <b>цисплатин</b> 80 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. <sup>1,2</sup>
<b>Оксалиплатин</b> 85 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>кальция фолинат</b> 200 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>фторурацил</b> 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно в 1-й день + <b>фторурацил</b> 2400 мг/м <sup>2</sup> в/в 46–48-часовая инфузия в 1–2-й дни каждые 2 нед. <sup>1</sup>
<b>Оксалиплатин</b> 130 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>капецитабин</b> 1700–2000 мг/м <sup>2</sup> /сут. внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед.
<b>Иринотекан</b> 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни + <b>карбоплатин</b> AUC 5 в/в в 1-й день каждые 4 нед.
<b>Иринотекан</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + <b>гемцитабин</b> 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.

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

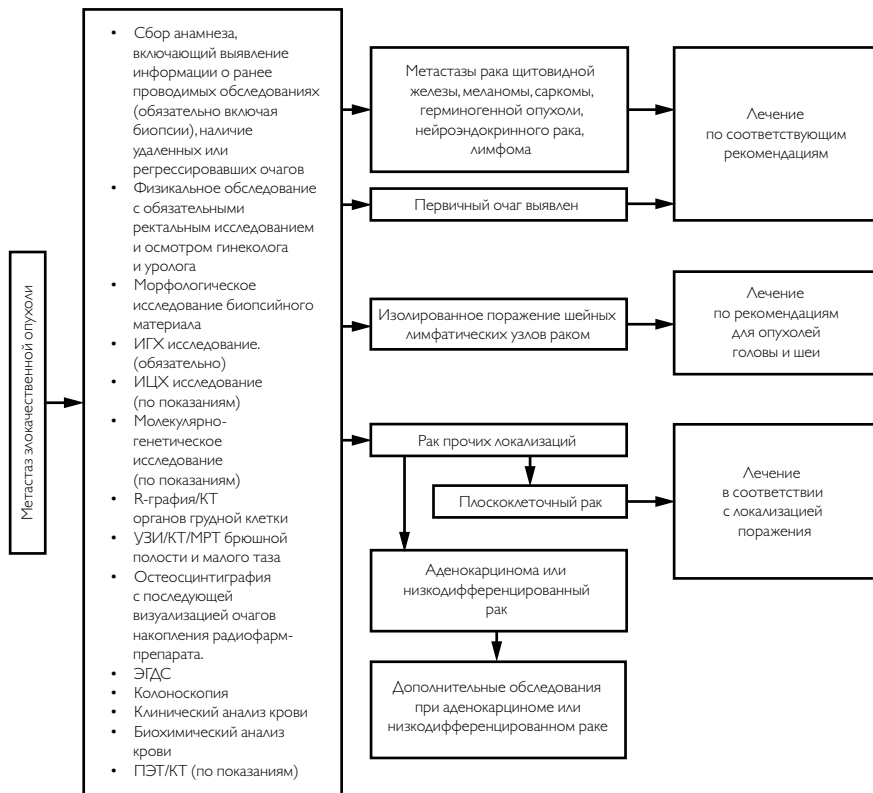
<sup>2</sup> Возможна замена цисплатина на карбоплатин в соответствующих дозах

**Таблица 3. Рекомендуемые режимы химиотерапии при плоскоклеточном раке невыявленной первичной локализации**

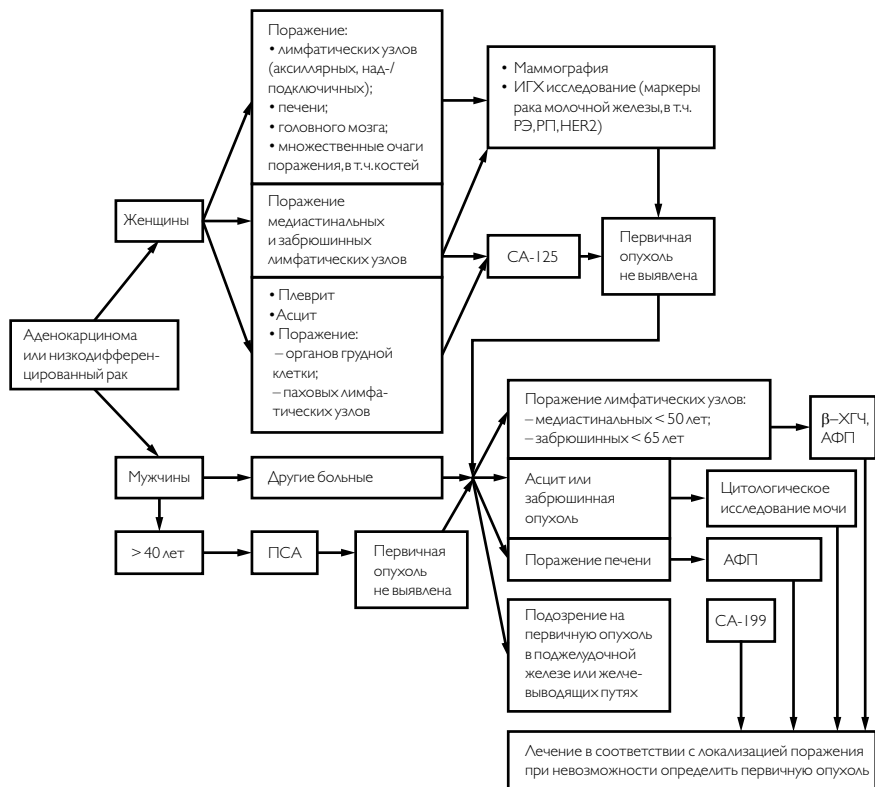
<b>Паклитаксел</b> 175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>цисплатин</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>5-фторурацил</b> 500 мг/м <sup>2</sup> /сут. в/в 24-часовая инфузия в 1–5-й дни каждые 3 нед.
<b>Доцетаксел</b> 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>цисплатин</b> 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>5-фторурацил</b> 750 мг/м <sup>2</sup> /сут. в/в 24-часовая инфузия в 1–5-й дни каждые 3 нед.
<b>Оксалиплатин</b> 85 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>кальция фолинат</b> 200 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>фторурацил</b> 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно в 1-й день + <b>фторурацил</b> 2400 мг/м <sup>2</sup> в/в 46–48-часовая инфузия в 1–2-й дни каждые 2 нед. <sup>1</sup>
<b>Гемцитабин</b> 1250 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + <b>цисплатин</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.
<b>Паклитаксел</b> 175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>цисплатин</b> 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.
<b>Цисплатин</b> 20 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–5-й дни + <b>5-фторурацил</b> 700 мг/м <sup>2</sup> /сут. в/в 24-часовая инфузия в 1–5-й дни каждые 4 нед.
<b>Доцетаксел</b> 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>цисплатин</b> 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.

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

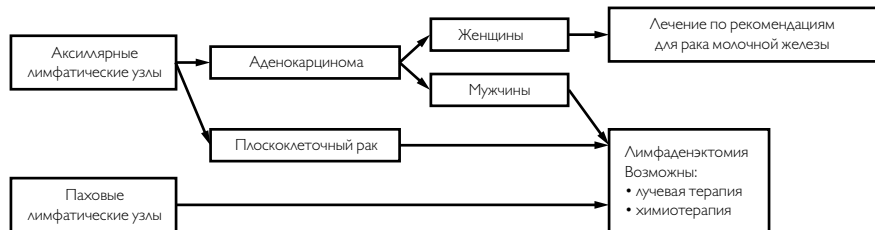
Рекомендуемые алгоритмы лечения ОНПЛ в зависимости от клинической ситуации представлены на рис. 3, 4, 5, 6.



**Рис. 1. Рекомендуемый алгоритм обследования и лечения больных с метастазами опухолей невыявленной первичной локализации**

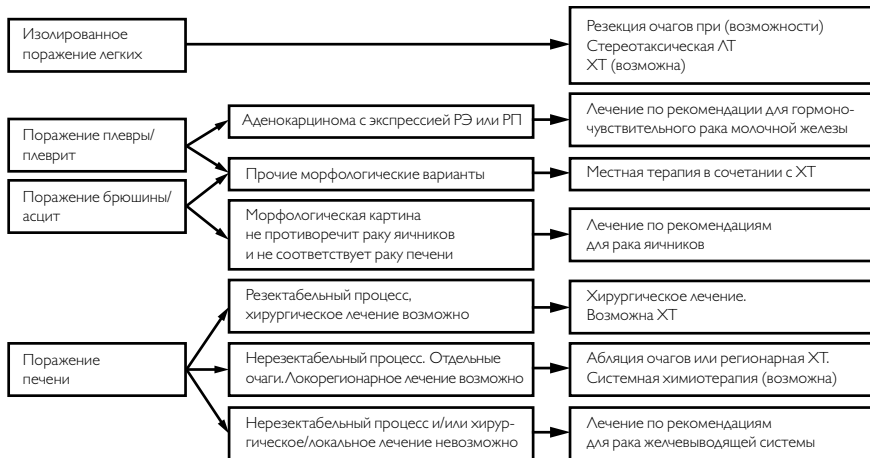


**Рис. 2. Алгоритм дополнительного обследования при аденокарциноме или низкодифференцированном раке невыявленной первичной локализации**

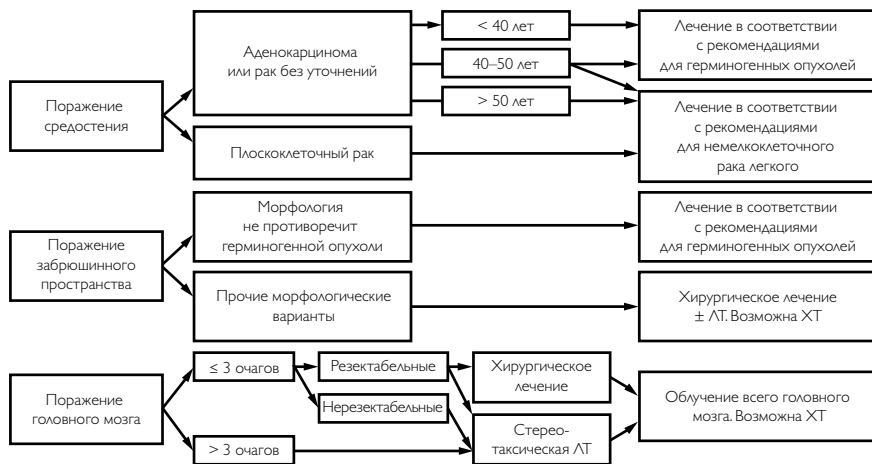


**Рис. 3. Алгоритм лечения больных с изолированными метастазами рака невыявленной первичной локализации в лимфатических узлах**





**Рис. 4. Алгоритм лечения изолированного метастатического поражения легких, брюшины, плевры, печени опухолями невыявленной первичной локализации**



**Рис. 5. Алгоритм лечения метастатического поражения средостения, забрюшинного пространства, головного мозга опухолями невыявленной первичной локализации**



**Рис. 6. Алгоритм лечения множественного метастатического поражения костей опухолями невыявленной первичной локализации**