**DOI:** https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-16

**Цитирование:** Новик А.В., Гладков О.А., Имянитов Е.Н. и соавт. Опухоли невыявленной первичной локализации. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):413–425.

# ОПУХОЛИ НЕВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

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

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

## 1. ДИАГНОСТИКА

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

- сбор анамнеза, в т. ч. информации о ранее проведенных обследованиях (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 РФП (только у больных, которым не проводилась ПЭТ);
- ЭГДС;
- фиброколоноскопия;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, билирубин, креатинин, мочевина, АЛТ, АСТ, ЩФ, 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 CA125 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;
- определение экспрессии PD-L1 не рекомендуется;
- 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; в индивидуальном порядке может быть проведено молекулярно-генетическое тестирование для поиска таргетируемых генетических изменений, например, 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 — консультация врача-генетика и определение MSI/dMMR с помощью ПЦР (локусы BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27) или ИГХ (антитела к белкам генов MSH2, MSH6, PMS2 и MLH1);
- 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 CA19-9 при подозрении на первичную опухоль поджелудочной железы или желчевыводящих путей;
  - цистоскопия.

Рекомендуемые алгоритмы обследований при ОНПЛ 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**<br>**Карбоплатин** | 175 мг/м²<br>AUC5 | В/в<br>В/в | 1-й<br>1-й | 21 |
| PC | **Паклитаксел**<br>**Карбоплатин** | 80 мг/м²<br>AUC2 | В/в<br>В/в | 1,8,15-й<br>1,8,15-й | 28 |
| CarD | **Доцетаксел**<br>**Карбоплатин** | 65 мг/м²<br>AUC6 | В/в<br>В/в | 1-й<br>1-й | 21 |
| DC | **Доцетаксел**<br>**Цисплатин** | 60–75 мг/м²<br>75 мг/м² | В/в<br>В/в | 1-й<br>1-й | 21 |
| GP | **Гемцитабин**<br>**Цисплатин** | 1000–1250 мг/м²<br>75–100 мг/м² | В/в<br>В/в | 1-й, 8-й<br>1-й | 21 |
| GP | **Гемцитабин**<br>**Цисплатин** | 1000 мг/м²<br>40 мг/м² | В/в<br>В/в | 1-й, 8-й<br>1-й, 8-й | 21 |
| BEP | **Блеомицин**<br>**Этопозид**<br>**Цисплатин** | 30 мг<br>100 мг/м²<br>20 мг/м² | В/в<br>В/в<br>В/в | 1-й, 3-й, 5-й<br>1–5-й<br>1–5-й | 21 |
| EP | **Этопозид**<br>**Цисплатин** | 120 мг/м²<br>60–120 мг/м² | В/в<br>В/в | 1–3-й<br>1-й | 21 |
| EP | **Этопозид**<br>**Цисплатин** | 100 мг/м²<br>25 мг/м² | В/в<br>В/в | 1–3-й<br>1–3-й | 21 |
| EP | **Этопозид**<br>**Цисплатин** | 100 мг/м²<br>20 мг/м² | В/в<br>В/в | 1–5-й<br>1–5-й | 21 |
| EP | **Этопозид**<br>**Карбоплатин** | 100–120 мг/м²<br>AUC4–6 | В/в<br>В/в | 1–3-й<br>1-й | 21 |

## 2.4. Лечение больных старше 50 лет 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. Алгоритм представлен на рис. 5.

## 2.5. Лечение больных низкодифференцированной нейроэндокринной карциномой невыявленной 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 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 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 локорегионарных 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 невыявленной первичной локализации

| Схема терапии | Препарат | Доза | Путь введения | Дни введения/ приема | Длительность цикла, дни |
|---|---|---|---|---|---|
| PC | **Паклитаксел**<br>**Карбоплатин** | 175–200 мг/м²<br>AUC5–6 | В/в<br>В/в | 1-й<br>1-й | 21 |
| PC | **Паклитаксел**<br>**Цисплатин** | 175 мг/м²<br>60 мг/м² | В/в<br>В/в | 1-й<br>1-й | 21 |
| DC | **Доцетаксел**<br>**Цисплатин** | 60 мг/м²<br>80 мг/м² | В/в<br>В/в | 1-й<br>1-й | 21 |
| CarD | **Доцетаксел**<br>**Карбоплатин** | 65 мг/м²<br>AUC6 | В/в<br>В/в | 1-й<br>1-й | 21 |
| GP | **Гемцитабин**<br>**Цисплатин** | 1000–1250 мг/м²<br>75 мг/м² | В/в<br>В/в | 1-й, 8-й<br>1-й | 21 |
| GP | **Гемцитабин**<br>**Цисплатин** | 1000 мг/м²<br>40 мг/м² | В/в<br>В/в | 1-й, 8-й<br>1-й, 8-й | 21 |
| GD | **Гемцитабин**<br>**Доцетаксел** | 1000 мг/м²<br>75 мг/м² | В/в<br>В/в | 1-й, 8-й<br>8-й | 21 |

| Схема терапии | Препарат | Доза | Путь введения | Дни введения/ приема | Длительность цикла, дни |
|---|---|---|---|---|---|
| EP | **Этопозид**<br>**Цисплатин** | 120 мг/м²<br>80 мг/м² | В/в<br>В/в | 1–3-й<br>1-й | 21 |
| EP | **Этопозид**<br>**Цисплатин** | 100 мг/м²<br>25 мг/м² | В/в<br>В/в | 1–3-й<br>1–3-й | 21 |
| EP | **Этопозид**<br>**Цисплатин** | 100 мг/м²<br>20 мг/м² | В/в<br>В/в | 1–5-й<br>1–5-й | 21 |
| EP | **Этопозид**<br>**Карбоплатин** | 100–120 мг/м²<br>AUC4–6 | В/в<br>В/в | 1–3-й<br>1-й | 21 |
| mFOLFOX6 | **Оксалиплатин**<br>**Кальция фолинат**<br>**Фторурацил**<br>**Фторурацил** | 85 мг/м²<br>200 мг/м²<br>400 мг/м²<br>2400 мг/м² | В/в<br>В/в<br>В/в, струйно<br>В/в, 46–48 ч. | 1-й<br>1-й<br>1-й<br>1-й | 14 |
| CAPOX | **Оксалиплатин**<br>**Капецитабин** | 130 мг/м²<br>850–1000 мг/м² | В/в<br>Внутрь 2 раза в день | 1-й<br>1–14-й | 21 |
| CarI | **Иринотекан**<br>**Карбоплатин** | 60 мг/м²<br>AUC5 | В/в<br>В/в | 1-й, 8-й, 15-й<br>1-й | 28 |
| GI[1] | **Иринотекан**<br>**Гемцитабин** | 100 мг/м²<br>1000 мг/м² | В/в<br>В/в | 1-й, 8-й<br>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 |
| | **Пролголимаб**[2] | 1 мг/кг | В/в | 1 | 14 |
| FOLFIRI | **Иринотекан**<br>**Кальция фолинат**<br>**Фторурацил**<br>**Фторурацил** | 180 мг/м²<br>200 мг/м²<br>400 мг/м²<br>2400 мг/м² | В/в<br>В/в<br>В/в, струйно.<br>В/в, 48 ч. | 1-й<br>1-й<br>1-й<br>1-й | 14 |
| FOLFIRINOX[3] | **Иринотекан**<br>**Кальция фолинат**<br>**Фторурацил**<br>**Фторурацил**<br>**Оксалиплатин** | 180 мг/м²<br>200 мг/м²<br>400 мг/м²<br>2400 мг/м²<br>85 мг/м² | В/в<br>В/в<br>В/в, струйно<br>В/в, 48 ч.<br>в/в | 1-й<br>1-й<br>1-й<br>1-й<br>1-й | 14 |

[1] *При противопоказаниях к применению препаратов платины.*

[2] *Во II или последующих линиях терапии.*

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

**Таблица 3.** Рекомендуемые режимы терапии больных плоскоклеточным раком невыявленной первичной локализации

| Схема терапии | Препарат | Доза | Путь введения | Дни введения | Длительность цикла, дни |
|---|---|---|---|---|---|
| PCF | **Паклитаксел**<br>**Цисплатин**<br>**Фторурацил** | 175 мг/м²<br>100 мг/м²<br>500 мг/м²/сут. | В/в<br>В/в<br>В/в, 24-часовая инфузия | 1-й<br>1-й<br>1–5-й | 21 |
| DCF | **Доцетаксел**<br>**Цисплатин**<br>**Фторурацил** | 75 мг/м²<br>75 мг/м²<br>750 мг/м²/сут. | В/в<br>В/в<br>В/в, 24-часовая инфузия | 1-й<br>1-й<br>1–5-й | 21 |
| mFolFOx6 | **Оксалиплатин**<br>**Кальция фолинат**<br>**Фторурацил**<br>**Фторурацил** | 85 мг/м²<br>200 мг/м²<br>400 мг/м²<br>2400 мг/м² | В/в<br>В/в<br>В/в, стр.<br>В/в, 46–48 ч. | 1-й<br>1-й<br>1-й<br>1-й | 14 |
| GP[1] | **Гемцитабин**<br>**Цисплатин** | 1000–1250 мг/м²<br>75 мг/м² | В/в<br>В/в | 1-й<br>1-й, 8-й | 21 |
| GP | **Гемцитабин**<br>**Цисплатин** | 1000 мг/м²<br>40 мг/м² | В/в<br>В/в | 1-й, 8-й<br>1-й, 8-й | 21 |
| PC | **Паклитаксел**<br>**Цисплатин** | 175 мг/м²<br>60 мг/м² | В/в<br>В/в | 1-й<br>1-й | 21 |
| CarPac | **Паклитаксел**<br>**Карбоплатин** | 175–200 мг/м²<br>AUC5–6 | В/в<br>В/в | 1-й<br>1-й | 21 |
| PF | **Цисплатин**<br>**Фторурацил** | 70–80 мг/м²<br>800–1000 мг/м² | В/в<br>В/в, 24-часовая инфузия | 1-й<br>1–4-й | 21 |
| PF | **Цисплатин**<br>**Фторурацил** | 20 мг/м²<br>700 мг/м² | В/в<br>В/в, 24-часовая инфузия | 1–5-й<br>1–5-й | 28 |
| DC | **Доцетаксел**<br>**Цисплатин** | 75 мг/м²<br>75 мг/м² | В/в<br>В/в | 1-й<br>1-й | 21 |
| | **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 |
| | **Пролголимаб**[1] | 1 мг/кг | В/в | 1-й | 14 |

[1] *Во II или последующих линиях терапии.*

## 2.12. Лучевая терапия

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

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 мес.

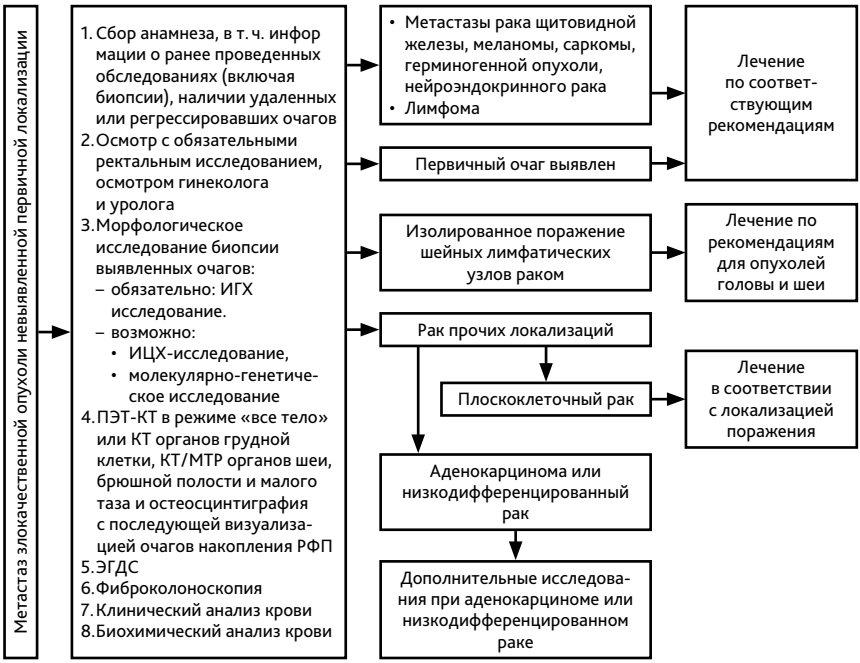



**Рисунок 1.** Рекомендуемый алгоритм обследования и лечения больных с ОНПЛ

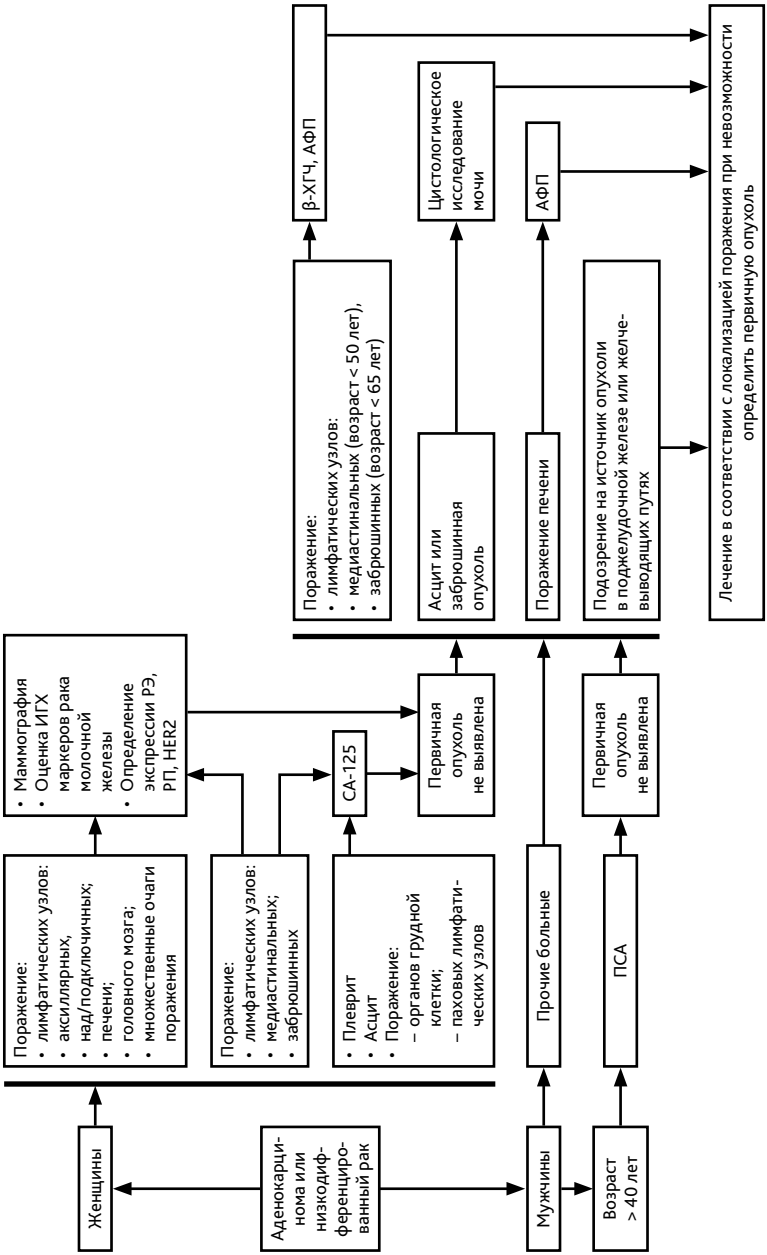



**Рисунок 2.** Рекомендуемый алгоритм дополнительного обследования при аденокарциноме или низкодифференцированном раке невыявленной первичной локализации

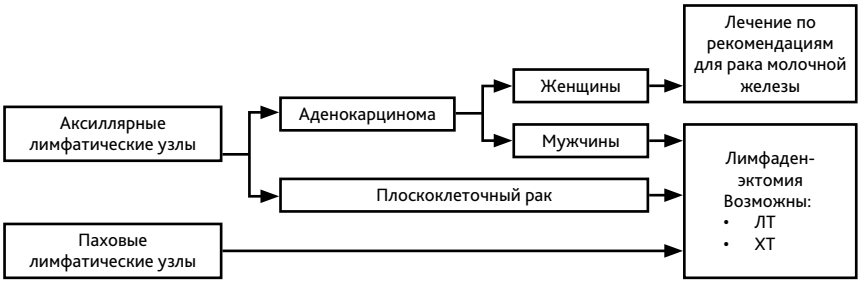



**Рисунок 3.** Рекомендуемый алгоритм лечения больных с изолированными метастазами в лимфатических узлах рака невыявленной первичной локализации

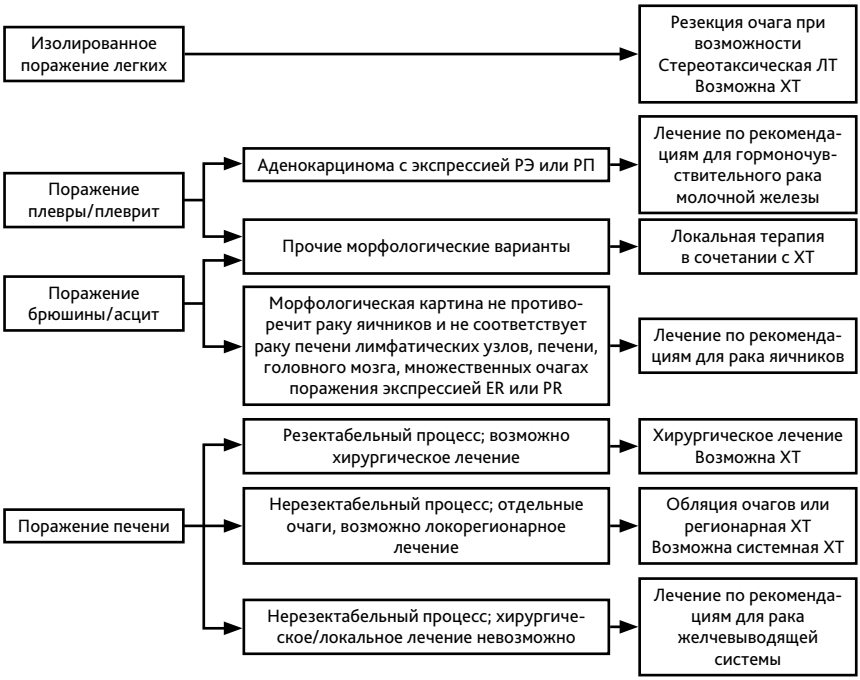



**Рисунок 4.** Алгоритм терапии опухолей невыявленной первичной локализации с изолированным поражением легких, брюшины, плевры, печени

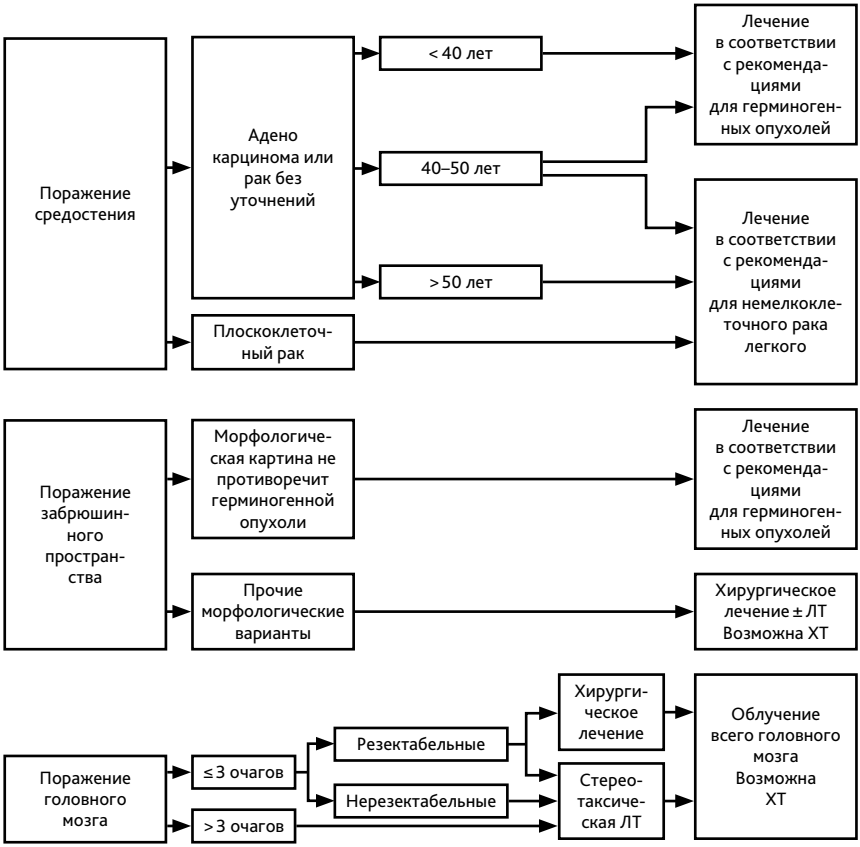



**Рисунок 5.** Рекомендуемый алгоритм лечения опухолей невыявленной первичной локализации с поражением средостения, забрюшинного пространства, головного мозга




**Рисунок 6.** Рекомендуемый алгоритм лечения опухолей невыявленной первичной локализации с поражением костей и множественными метастазами