

Утверждено:
Региональная общественная
организация "Общество Специалистов
Поддерживающей Терапии в
Онкологии"



Утверждено:
Общероссийская общественная
организация "Российское общество
клинической онкологии"



Утверждено:
Общероссийский национальный союз
"Ассоциация онкологов России"



Клинические рекомендации

Опухоли невыявленной первичной локализации

Кодирование по Международной С76–С80, D37-D48
статистической классификации болезней и
проблем, связанных со здоровьем:

Возрастная группа: взрослые, дети

Год утверждения: 2024 г.

Разработчики клинических рекомендаций:

- Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России"
- Региональная общественная организация "Общество Специалистов Поддерживающей Терапии в Онкологии"
- Общероссийская общественная организация "Российское общество клинической онкологии"
- Общероссийская общественная организация "Российское общество детских онкологов и гематологов"



Оглавление

Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний).....	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)7	
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)9	
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	11
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	11
2.1 Жалобы и анамнез.....	11
2.2 Физикальное обследование.....	11
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	12
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	14
2.5 Иные диагностические исследования.....	18
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	25
3.1 Лечение пациентов с аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой с изолированным поражением лимфатических узлов шеи (включая надключичную область).....	26

3.2	Лечение пациентов с аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой с изолированным поражением аксиллярных лимфатических узлов	26
3.3	Лечение пациентов с аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой с преимущественным поражением лимфоузлов осевой локализации (средостенных – у пациентов моложе 50 лет, забрюшинных).....	27
3.4	Лечение пациентов старше 50 лет с аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой, а также пациентов с плоскоклеточным раком с преимущественным поражением средостения	28
3.5	Лечение пациентов низкодифференцированной нейроэндокринной карциномой неясной первичной локализации.....	28
3.6	Лечение пациентов высокодифференцированными нейроэндокринными карциномами с низкой пролиферативной активностью	29
3.7	Канцероматоз брюшины у пациенток женского пола	29
3.8	Плоскоклеточный рак с поражением лимфоузлов головы и шеи	29
3.9	Лечение пациентов мужского пола с аденокарциномой неясной первичной локализации и остеосклеротическими метастазами в костях и/или повышением ПСА	29
3.10	Пациенты с меланомой или саркомой неясной первичной локализации	30
3.11	Лечение пациентов ОНПЛ, не относящейся к вышеперечисленным группам	30
3.12	Поддерживающая (сопроводительная) терапия.....	37
3.13	Обезболивание.....	39
3.14	Диетотерапия.....	27
4.	Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	40
5.	Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	40
6.	Организация оказания медицинской помощи	41
7.	Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	45
	Критерии оценки качества медицинской помощи	45
	Список литературы.....	47
	Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	56

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	57
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	60
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	62
Приложение В. Информация для пациента	
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	63

Список сокращений

- АЛТ** – аланинаминотрансфераза
- АСТ** – аспаратаминотрансфераза
- АФП** – альфа-фетопротеин
- ВПО** - выявленный первичный очаг
- Г-КСФ** – колониестимулирующие факторы
- ИГХ** – иммуногистохимическое исследование
- ИЦХ** – иммуноцитохимическое исследование
- КТ** – компьютерная томография
- ЛДГ** – лактатдегидрогеназа
- ЛТ** - лучевая терапия
- МРТ** – магнитно-резонансная томография
- НЯ** – нежелательные явления
- НСЕ** – нейронспецифическая енолаза
- ОНПЛ** – опухоли невыявленной первичной локализации
- ПСА** – простатспецифический антиген
- ПЭТ** – позитронно-эмиссионная томография
- ПЭТ-КТ** – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (Позитронная эмиссионная томография всего тела с опухолетропными РФП)

РМЖ – рак молочной железы

РП – рак печени

РФП – радиофармацевтические средства для диагностики новообразований (Флудезоксиглюкоза [18F])

РЭА – раково-эмбриональный антиген

РФ - Российская Федерация

РЯ – рак яичников

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФН – фебрильная нейтропения

ХГЧ, β-ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЕСОГ – шкала оценки общего состояния онкологического пациента по версии Eastern Cooperative Oncology Group

ER/РЭ – эстрогеновые рецепторы

ERAS – early rehabilitation after surgery, ранняя реабилитация после операции

ESMO – Европейское общество медицинской онкологии

NCCN – Национальная комплексная сеть по борьбе с раком (США)

PR/ПП – прогестероновые рецепторы

18F-ФДГ Флудезоксиглюкоза [18F]** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

Термины и определения

Поддерживающая (сопроводительная) терапия – профилактика и лечение осложнений, возникающих как в результате злокачественного заболевания, так и при проведении противоопухолевого лечения. Коррекция этих состояний включает восстановление физических и психологических функций на протяжении всего противоопухолевого лечения, а также в период реабилитации.

Предреабилитация (prehabilitation) – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения/химиотерапии/лучевой терапии).

Первый этап реабилитации – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/химиотерапию/лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания.

Второй этап реабилитации – реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации) в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания.

Третий этап реабилитации – реабилитация в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в т. ч. в условиях санаторно-курортных организаций), кабинетах логопеда (учителя-дефектолога).

В случае реабилитации онкологических пациентов тактика восстановительного лечения и выбор ее методов не привязана к срокам госпитализации. На втором и третьем этапах реабилитации не исключается возможность применения гидротерапии, бальнеотерапии.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Опухоли невыявленной первичной локализации (ОНПЛ) – заболевание, проявляющееся метастатическими опухолями, в то время как первичный очаг невозможно установить ни на основании анамнеза, ни по данным обследований [1].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В связи с большой гетерогенностью опухоли обычно не удается выделить, какой клон клеток является источником метастазирования, так как в биопсийном (операционном) материале отсутствует набор морфологических признаков, позволяющих отличить клетки по органопринадлежности [2-4]. В среднем идентификация первичного источника осуществляется при жизни только у 25% пациентов. В 15–20% случаев первичный очаг не находят даже на аутопсии [5, 6]. Хотя ОНПЛ отличаются своим происхождением из разных органов, биологическое поведение их приблизительно одинаково. Зачастую они характеризуются случайной, нетипичной локализацией (то есть поражением не регионарных лимфатических узлов), а также быстрым прогрессированием процесса на самых ранних этапах развития.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По данным различных авторов, пациенты с ОНПЛ составляют от 3 до 5% онкологических пациентов, обратившихся за медицинской помощью [7–9]. В детской практике ОНПЛ составляют менее 1% среди всех солидных опухолей [78].

ОНПЛ у взрослых занимают 7-е место по частоте встречаемости и 4-е место в структуре смертности среди всех злокачественных новообразований [6, 10, 11]. У мужчин и женщин ОНПЛ встречаются приблизительно с одинаковой частотой. С увеличением возраста кривая заболеваемости резко поднимается вверх, достигая пика к 65 годам [5, 8, 12].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации

болезней и проблем, связанных со здоровьем

Злокачественные новообразования неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций (C76–C80, D37-D48).

Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций (C76):

C76.0 – Головы, лица и шеи.

C76.1 – Грудной клетки.

C76.2 – Живота.

C76.3 – Таза.

C76.4 – Верхней конечности.

C76.5 – Нижней конечности.

C76.7 – Других неуточненных локализаций.

C76.8 – Поражение других и неточно обозначенных локализаций, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.

Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование лимфатических узлов (C77):

C77.0 – Лимфатических узлов головы, лица и шеи.

C77.1 – Внутригрудных лимфатических узлов.

C77.2 – Внутривентральных лимфатических узлов.

C77.3 – Лимфатических узлов подмышечной впадины и верхней конечности грудных лимфатических узлов.

C77.4 – Лимфатических узлов паховой области и нижней конечности.

C77.5 – Внутритазовых лимфатических узлов.

C77.8 – Лимфатических узлов множественных локализаций.

C77.9 – Лимфатических узлов неуточненной локализации.

Вторичное злокачественное новообразование органов дыхания и пищеварения (C78):

C78.0 – Вторичное злокачественное новообразование легкого.

C78.1 – Вторичное злокачественное новообразование средостения.

C78.2 – Вторичное злокачественное новообразование плевры.

C78.3 – Вторичное злокачественное новообразование других и не уточненных органов дыхания.

C78.4 – Вторичное злокачественное новообразование тонкого кишечника.

C78.5 – Вторичное злокачественное новообразование толстого кишечника и прямой кишки.

C78.6 – Вторичное злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины.

C78.7 – Вторичное злокачественное новообразование печени.

C78.8 – Вторичное злокачественное новообразование других и неуточненных органов пищеварения.

Вторичное злокачественное новообразование других локализаций (C79):

C79.0 – Вторичное злокачественное новообразование почки и почечных лоханок.

C79.1 – Вторичное злокачественное новообразование мочевого пузыря, других и неуточненных мочевых органов.

C79.2 – Вторичное злокачественное новообразование кожи.

C79.3 – Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек.

C79.4 – Вторичное злокачественное новообразование других и неуточненных отделов нервной системы.

C79.5 – Вторичное злокачественное новообразование костей и костного мозга.

C79.6 – Вторичное злокачественное новообразование яичника.

C79.7 – Вторичное злокачественное новообразование надпочечника.

C79.8 – Вторичное злокачественное новообразование других неуточненных локализаций.

C79.9 - Вторичное злокачественное новообразование неуточненной локализации

Злокачественное новообразование без уточнения локализации (C80).

C80.0 – Злокачественное новообразование, первичная локализация неизвестна.

C80.9 – Злокачественное новообразование неуточненной первичной локализации.

Новообразования неопределённого или неизвестного характера (D37-D48).

D37.9 – Органов пищеварения неуточненных

D48.7 – Других неуточненных локализаций

D48.9 – Новообразование неопределённого или неизвестного характера неуточненное

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Метастатические опухоли с невыявленной первичной локализацией являются наиболее гетерогенной и диагностически трудной группой злокачественных новообразований. Существующие методы морфологической и иммуногистохимической (ИГХ) диагностики позволяют в 75-85% случаев уточнить линии дифференцировки метастатической опухоли и/или ее органную принадлежность [1]. В структуре ОНПЛ у взрослых доминирующее положение занимают метастазы различных видов рака, составляя около 78-80% всех случаев, второе и третье место занимают лимфомы и меланома, составляя 12% и 6% соответственно. Среди наиболее редких метастатических новообразований отмечают герминогенные опухоли, саркомы и параганглиому. В свою очередь, обширная группа метастатического рака внутри подразделяется на аденокарциномы (60% случаев), низкодифференцированные и недифференцированные карциномы (33% случаев), плоскоклеточный неороговевающий рак (5% случаев), нейроэндокринные опухоли и карциномы (около 2% случаев) [1-7]. Большая часть ОНПЛ, диагностируемые у детей, имеют мезенхимальное и нейроэктодермальное происхождение и представлены метастазами нейробластомы, рабдомиосаркомы и саркомы Юинга [77]

Применение цитогенетических методов исследования, направленных на выявление мутаций в тех или иных генах (EGFR, BRAF, KRAS, ALK, ROS1 и др.), в совокупности с ИГХ диагностикой способны повысить частоту верификации типа опухоли до 85-90% [13,14,15].

Международная гистологическая классификация. В соответствии с гистологическим строением ОНПЛ, согласно рекомендациям ESMO (European Society for Medical Oncology, 2015 г.), целесообразно разделять на следующие группы [16]:

- 1) высокодифференцированные и умеренно дифференцированные аденокарциномы;
- 2) низкодифференцированные карциномы;
- 3) плоскоклеточный рак;
- 4) недифференцированная опухоль;
- 5) рак с нейроэндокринной дифференцировкой.

Пациенты с опухолями других гистологических типов, несмотря на отсутствие первичного очага, должны обследоваться и лечиться в соответствии с рекомендациями для данного вида опухолей.

Стадирование. Общепринятого стадирования метастазов ОНПЛ в настоящее время не существует. Так как заболевание на первых этапах проявляется метастазами,

можно говорить о первично-генерализованном процессе, который к моменту обращения пациента за медицинской помощью, как правило, выходит за пределы органа.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические проявления заболевания неспецифичны и зависят от локализации очагов метастатического поражения и распространенности опухолевого процесса.

Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния: *например*, на основании *патогномоничных данных*:

- 1) анамнестических данных,
- 2) физикального обследования,
- 3) лабораторных исследований,
- 4) инструментального обследования,
- 5) прижизненного патологоанатомического и генетического *исследований (Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов*
- 6) дополнительно – комплексного *геномного* секвенирования (услуга не входит в ОМС)

2.1. Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** сбор жалоб и анамнеза у пациента с предполагаемой опухолью с невыявленной первичной локализацией для установления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения. Сбор информации включает ранее проводимые обследования, результаты биопсии, наличие удаленных или регрессировавших очагов [1, 7, 8, 16–17].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуется** выполнять физикальное обследование пациента с предполагаемой опухолью с невыявленной первичной локализацией, включающее осмотр всех

кожных покровов и видимых слизистых, пальпацию всех доступных групп лимфатических узлов, щитовидной железы, молочных желез, органов брюшной полости, пальцевое ректальное исследование, осмотр врачом-акушером-гинекологом (женщины), исследование наружных половых органов, пальпация яичек (мужчины), оценка нутритивного статуса для определения тактики ведения пациента [1-7, 16-17].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** пациентам с предполагаемой опухолью с невыявленной первичной локализацией выполнять следующие лабораторные тесты для подтверждения диагноза и выбора алгоритма дальнейшего обследования [1-7, 16-17]:

- Общий (клинический) анализ крови;
- анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок, глюкоза, билирубин, креатинин, мочевины, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), кальций, калий, натрий), исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови;
- общий (клинический) анализ мочи;
- коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза), включая оценку активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), исследование уровня фибриногена в крови, определение международного нормализованного отношения (МНО), протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение концентрации Д-димера в крови)

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с предполагаемой опухолью с невыявленной первичной локализацией выполнение дополнительных лабораторных исследований по следующим показаниям для подтверждения диагноза и выбора алгоритма дальнейшего обследования [16 - 29]:

- исследование уровня хорионического гонадотропина (свободная бета-субъединица) в сыворотке крови, альфа-фетопротеина (АФП) в сыворотке

крови у лиц до 50 лет при наличии увеличенных медиастинальных лимфатических узлов и до 65 лет – при наличии увеличенных забрюшинных лимфатических узлов;

- исследование уровня хорионического гонадотропина (свободная бета-субъединица) в сыворотке (бета-ХГЧ) у женщин репродуктивного возраста, имевших хотя бы одну беременность в анамнезе, независимо от ее исхода и давности;
- Исследование уровня связанного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) в сыворотке крови– при поражении печени;
- Исследование уровня простатспецифического антигена свободного в крови (ПСА) – у мужчин старше 40 лет;
- Исследование уровня антигена аденогенных раков СА 125 в крови (СА125) – у женщин при поражении органов грудной клетки, наличии плеврита или асцита, забрюшинной опухоли, поражении паховых лимфатических узлов;
- Исследование уровня антигена аденогенных раков СА 19-9 в крови (СА-19.9) – при подозрении на первичную опухоль поджелудочной железы или желчевыводящих путей;
- Исследование уровня антигена аденогенных раков РЭА (РЭА) (А08.30.002 Иммуноцитохимическое исследование с моноклональными антителами материала из различных тканей и органов для выявления метастазов опухоли (онкомаркеры-цитокератины, nm23, SCC, РЭА и другие) – при подозрении на первичную опухоль колоректальной локализации;
- Исследование уровня нейрон-специфической енолазы (НСЕ) в крови, ферритина в крови, уровня ванилилминдальной кислоты в моче, уровня гомованилиновой кислоты в моче – при подозрении на нейробластому;
- Цитологическое исследование (А08.30.003 Цитологическое исследование пунктатов и отпечатков биоптатов опухолей забрюшинного пространства/ А08.30.031 Цитологическое исследование перитонеальной жидкости) – при наличии асцита или забрюшинной опухоли.
- Цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) для пациентов детского возраста с ОНПЛ мезенхимального и нейроэктодермального происхождения [74-76]
- Исследование CYFRA-21-1 – при подозрении на первичную опухоль щитовидной железы или торакальной локализации;

- исследование уровня опухолеассоциированного маркера СА 15-3 в крови – при подозрении на первичную опухоль молочной железы;
- Определение хромогранина А в крови, исследование уровня серотонина, его предшественников и метаболитов в крови – при подозрении на метастазы НЭО не выявленной первичной локализации.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Пациентам с предполагаемой опухолью с невыявленной первичной локализацией **рекомендуется** выполнение следующих диагностических процедур:

- Рекомендуется всем пациентам с предполагаемой опухолью с невыявленной первичной локализацией для определения распространенности опухолевого процесса проведение компьютерной томографии органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием, компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием, спиральной компьютерной томографии органов малого таза у женщин с внутривенным болюсным контрастированием, спиральной компьютерной томографии органов таза у мужчин с внутривенным болюсным контрастированием и/или магнитно-резонансной томографии органов малого таза с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии органов малого таза [16, 17, 18–29, 48-54]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

При наличии противопоказаний к выполнению контрастного усиления при КТ или МРТ рекомендовано проведение Позитронной эмиссионной томография, совмещенная с компьютерной томографией с опухолетропными РФП (ПЭТ-КТ) [49].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При неясных или неоднозначных результатах компьютерной томографии органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием, компьютерной

томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием, спиральной компьютерной томографии органов малого таза у женщин с внутривенным болюсным контрастированием, спиральной компьютерной томографии органов таза у мужчин с внутривенным болюсным контрастированием рекомендуется рассмотреть выполнение ПЭТ-КТ в качестве уточняющей диагностики [50].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При невозможности проведения КТ или МРТ, в целях определения распространенности опухолевого процесса рекомендуется **прицельная** рентгенография органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости (комплексное), УЗИ органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное) [50].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При наличии морфологически верифицированного плоскоклеточного рака с поражением надключичных лимфоузлов и/или аденокарциномы с метастатическим поражением шейных, надключичных и подмышечных лимфатических узлов рекомендуется проведение компьютерной томографии лицевого отдела черепа, компьютерной томографии верхних дыхательных путей и шеи или магнитно-резонансной томографии лицевого отдела черепа, магнитно-резонансной томографии шеи, с целью верификации возможной первичной локализации опухоли [51,52].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется выполнение позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с опухолетропными РФП пациентам с единичными или олигометастатическими ОНПЛ с целью исключения дополнительных очагов поражения в случае планирования радикального лечения [53,54].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при распространенном метастатическом процессе **применение Позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с опухолетропными РФП (ПЭТ-КТ)** лимитировано и выполняется в соответствии с клинической необходимостью ввиду сложностей в выявлении первичного очага на фоне множественных метастатических очагов.

По рекомендациям Национальной комплексной сети по борьбе с раком (NCCN) ПЭТ-КТ не рекомендуется в качестве первичного диагностического теста [49]. Однако существуют благоприятные подгруппы для данного вида исследования: это немногочисленные или единичные метастазы, а также метастазы плоскоклеточного рака в шейных лимфатических узлах. У таких пациентов ПЭТ-КТ может изменить тактику лечения в 30–35% случаев.

Выполнение ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ нецелесообразно при перстневидноклеточном раке желудка, муцинозных опухолях, гепатоцеллюлярной карциноме, светлоклеточном раке почки, нейроэндокринных опухолях высокой и умеренной степени дифференцировки, раке предстательной железы ввиду их низкой/отсутствии метаболической активности [18, 20, 23, 25, 29].

Пациентам с подозрением или гистологически верифицированными ОНПЛ нейроэндокринной природы высокой и умеренной степени дифференцировки рекомендуется выполнение ПЭТ-КТ с опухолетропными РФП [24].

- Рекомендуется выполнение ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ пациентам с метастатическим поражением шейных лимфатических узлов с подозрением на рак головы и шеи в целях поиска первичного очага [54].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности – 5)

- Рекомендуется всем пациентам детского возраста с подозрением на нейрогенную природу опухоли проведение сцинтиграфии с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МЙБГ) йобенгуаном [^{123}I] [73]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности – 5)

- С целью верификации возможно первичной локализации опухоли, при повышении бета-субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГЧ) или альфа-фетопротеина (АФП) рекомендуется ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки у мужчин [21].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности – 5)

- С целью поиска первичного очага у женщин после 40 лет рекомендуется проведение маммографии – у женщин с поражением аксиллярных, над-/подключичных, медиастинальных, забрюшинных лимфатических узлов, печени, головного мозга, костей, при множественных очагах поражения [15,16, 19].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности – 5)

- При подозрении на локализацию первичного очага в мочевом пузыре рекомендуется проведение цистоскопии [29].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности – 5)

- По клиническим показаниям рекомендуется проведение эндоскопическое исследование верхних дыхательно-пищеварительных путей, колоноскопия [15-17];

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Для оценки распространенности злокачественного процесса, а также дифференциальной диагностики между остеопорозом и злокачественным процессом, при метастатических поражениях костей рекомендуется проведение сцинтиграфии с туморотропными РФП в режиме "все тело" с рентгенологическим контролем подозрительных участков [30].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при выполнении ПЭТ-КТ проведение сцинтиграфии нецелесообразно [19, 20, 22, 23].

- Рекомендуется выполнение МРТ головного мозга с контрастированием, при наличии клинических подозрений или перед проведением локорегионарного лечения для исключения метастатического поражения головного мозга [21].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности – 5)

Комментарий: при невозможности выполнения МРТ головного мозга возможно выполнение КТ головного мозга с внутривенным контрастированием.

- С целью верификации первичного очага, рекомендована трепанбиопсия опухолей наружных локализаций, увеличенных лимфатических узлов под визуальным контролем или (при необходимости) УЗИ навигацией [8, 15-17, 19, 22, 23]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности – 5)

- С целью выявления/исключения наличия атипичных клеток пациентам детского возраста с ОНПЛ рекомендуется трепанобиопсия костного мозга [72]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Оценку эффективности противоопухолевой терапии с помощью компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии с внутривенным болюсным контрастированием рекомендуется проводить через 2-3 месяца после завершения терапии.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности – 5)

Комментарий: выполнение Позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с опухолетропными РФП с целью оценки эффективности лечения следует рассматривать только при наличии исходных данных. Оценку ответа опухоли следует проводить согласно критериям RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) версии 1.1(приложение Г) и их модификаций (iRECIST, mRECIST, PERCIST).

2.5 Иные диагностические исследования

Патологоанатомическая и генетическая диагностика

- **Рекомендуется** пациентам с предполагаемой опухолью с невыявленной первичной локализацией выполнять биопсию опухолевых образований для морфологической верификации диагноза. Предпочтительным методом является эксцизионная биопсия, в случае невозможности - трепанбиопсия опухолей наружных локализаций, лимфатических узлов под визуальным контролем [1,8,16,18,19,21,23,25].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий:

Целесообразно пациентов с предполагаемой опухолью с невыявленной первичной локализацией непосредственно после выполнения прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала пораженного органа рутинным методом исследования направить для телемедицинской и/или очной консультации в патологоанатомическое отделение 4

категории (Референс-центр) [1. ПРИКАЗ от 24 марта 2016 года N 179н О Правилах проведения патолого-анатомических исследований (с изменениями на 25 марта 2019 года – ПРИКАЗ от 25 марта 2019 года N 158н «О внесении изменений в Правила проведения патолого-анатомических исследований», утвержденные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 марта 2016 г. N 179н); 2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 ноября 2017 г. N 965н "Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 9 января 2018 г., регистрационный N 49577) [55].

- **Для повышения точности определения первичного источника опухоли, рекомендуется** пациентам с предполагаемой опухолью с невыявленной первичной локализацией выполнять прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала пораженного органа с применением иммуногистохимических методов (ИГХ) (A08.30.013 Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов) в условиях патологоанатомических отделений четвертой категории и/или в отделениях, сотрудники которого прошли соответствующее обучение [56].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии:

В соответствии с письмом Минздрава России от 23.06.2023 N 17-2/И/2-11241 медицинским организациям субъектов Российской Федерации рекомендовано прохождение внешнего контроля качества патологоанатомических исследований биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов [56].

Определение полноты набора антител в ИГХ панели проводится с учетом морфологической картины при окраске гематоксилином и эозином и клинических и анамнестических данных (локализация очага, предположения о локализации первичной опухоли), результатов лучевых исследований (КТ, МРТ), а также наличием в морфологической лаборатории необходимого набора диагностических антител.

При крайне малом объеме диагностического материала возможно использование иммуноцитохимического (ИЦХ) исследования биологического материала с минимальной панелью ткане- и органоспецифичных антител - Иммуноцитохимическое исследование биологического материала (А08.30.004). Выполнение ИГХ и ИЦХ исследований целесообразно проводить в медицинских исследовательских центрах, имеющих высококвалифицированную патолого-анатомическую службу и расширенный набор диагностических антител.

Начальная панель широкого спектра для определения гистогенеза опухоли может включать: Цитокератины (СК7, СК20): СК7+/СК20-: рак легкого, молочной железы, яичников, эндометрия; СК7-/СК20+: колоректальная карцинома и карцинома Меркеля. Виментин: выявляет мезенхимальные опухоли, меланому и некоторые карциномы. CD45 (лимфомы). S100: в первую очередь используется для меланом и нейрогенных опухолей [13-17].

Существующие ИГХ маркеры в дополнение к первоначальной панели и при соответствующей клинической интерпретации позволяют в большинстве случаев диагностировать органную принадлежность следующих видов метастатического рака [13-17]:

- плоскоклеточный рак (определение органной принадлежности опухоли ограничено первичной локализацией в коже, вилочковой железе, а также ВПЧ-ассоциированных зонах (органы головы и шеи, аногенитальная зона) – p40, p63, p16);*
- аденокарциномы (определение органной принадлежности опухоли ограничено первичной локализацией в легком (TTF1, Napsin A), молочной железе (GATA3*, GCDFFP-15 и маммаглобин), органах женской репродуктивной системы (PAX8, ЭР, ПР, WT1, p53), панкреато-билиарной зоне (PDX1*, CK19), тонкой и толстой кишке (CDX2, CK20, SATB2*), органах мочевыделительной системы (GATA3*, PAX8), серозных оболочках (WT1, HBME-1), щитовидной железе (TTF1, Galectin-3), предстательной железе (p504S/AMACR, Androgene receptor));*
- почечноклеточный рак (PAX8);*
- гепатоцеллюлярный рак (Arginase-1*, Her-Par-1);*
- опухоли зародышевых клеток (PLAP, OCT4, CD30, SALL4*);*
- саркомы мягких тканей Desmin, aSMA, Myogenin, MyoD1, CD99, CD34, CD117, DOG1, SOX10*, ERG*.*
- нейроэндокринные опухоли (определение органной принадлежности опухоли ограничено первичной локализацией в легком, поджелудочной железе, органах*

желудочно-кишечного тракта, щитовидной железе – Хромогранин А, Синаптофизин, INSM-1 и CD56 в сочетании с дополнительными маркерами).*

Существующие ИГХ маркеры в 20-100% случаев не позволяют точно дифференцировать органную принадлежность следующих видов метастатического рака [4, 5]:

- аденокарцинома пищевода;*
- аденокарцинома желудка;*
- аденокарциномы желудочно-кишечного тракта проксимальнее левых отделов толстой кишки;*
- TTF-1-негативная аденокарцинома легкого;*
- нейроэндокринные карциномы мелко- и крупноклеточного типов (исключение составляют карцинома из клеток Меркеля и мелкоклеточный рак шейки матки).*

В случаях невозможности установить первичную локализацию, а только лишь линии дифференцировки клеток опухоли, может быть использована панель маркеров для выбора терапии (Her2, PD-L1, MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, BRAF, ALK, ran-TRK) [57-61].

- При отсутствии объективной возможности точно судить о гистологическом типе опухоли, ее линии дифференцировки и/или органной принадлежности после проведенного ИГХ исследования рекомендуется остановить диагностический этап ИГХ исследования с целью сохранения биопсийного (операционного) материала для последующей оценки маркеров лекарственной чувствительности методами ИГХ, ПЦР, FISH, NGS [57-61].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Не рекомендуется на основании выявленной экспрессии в ткани метастатического рака (иной ОНПЛ) таких маркеров РЭ, РП, Her2, PD-L1, а также маркеров микросателлитной нестабильности (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) делать заключение об органной принадлежности опухоли в связи с тем, что они имеют широкую распространенность среди различных видов злокачественных новообразований [57-61].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии:

* - антитела для иммуногистохимических исследований без регистрационного удостоверения.

- Пациентам с предполагаемой опухолью с невыявленной первичной локализацией **рекомендовано** выполнять молекулярно-генетическое исследование мутаций в биопсийном (операционном) и/или цитологическом материале и/или плазме крови для выявления первичного опухолевого очага, уточнения лечебной тактики, а также идентификации мутаций, определяющих чувствительность опухоли к таргетным препаратам [57-61].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Новые молекулярные методы могут идентифицировать ткань происхождения и использоваться для выбора системной агностической терапии при различных злокачественных новообразованиях со специфическими молекулярными аномалиями. Целенаправленные драйверные мутации или перестройки генов можно идентифицировать с помощью различных молекулярных методов-определения экспрессии генов на уровне мРНК и экспрессии микроРНК с помощью микрочипов или полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), а также тестирование метилирования ДНК с помощью ПЦР, специфичной для метилирования (МС-ПЦР). Кроме того, ПЦР, ОТ-ПЦР, секвенирования, в т.ч (NGS) и флуоресцентная гибридизация *in situ* могут использоваться для определения наличия драйверных мутаций и перестроек генов в опухоли или цДНК [57-61].

Жидкостная биопсия представляет собой молекулярную характеристику всех опухолевых очагов, что облегчает идентификацию органа, в котором развился рак. Однако ограничением жидкой биопсии является ее недостаточная чувствительность, особенно у пациентов с олигометастатическим заболеванием. В этих случаях количество циркулирующей опухолевой ДНК (кДНК) и мРНК может быть слишком низким для надежного генетического тестирования [58,59].

Молекулярные тесты при ОНПЛ проводятся с использованием биопсийного материала метастатической опухоли или жидкостной биопсии (обычно с участием периферической крови) [58,59].

Наиболее распространенными генетическими перестройками являются мутации гена *KRAS*, которые встречаются примерно в 50% случаев колоректального

рака и в 30% немелкоклеточного рака легких, поджелудочной железы и щитовидной железы [60,61].

Примерами таких нарушений являются перестройки генов *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3*, которые могут быть связаны с различными типами рака, включая НМРЛ, рак толстой кишки и рак прямой кишки. Эти аномалии наблюдаются более чем в 75% случаев секреторного рака слюнных желез и секреторного рака молочной железы. Перестройки гена *NTRK* также относительно часто встречаются при желудочно-кишечных стромальных опухолях, раке щитовидной железы и некоторых редких детских и подростковых злокачественных новообразованиях, таких как фибросаркома (>75%) [60,61].

Мутации гена *EGFR* в экзонах 18–21, обнаруженные в оДНК или опухолевых клетках из мест метастазирования, подтверждают диагноз НМРЛ с той же вероятностью, что и патологоанатомическое исследование [60,61].

В одном из крупнейших исследований, включенных в метаанализ, использовалось секвенирование горячих точек более 70 генов в цДНА у 442 пациентов с СУР геномные перестройки были обнаружены у 66% пациентов, из которых наиболее часто поражались гены *TP53* (37%), *KRAS* (19%), *PIK3CA* (15%), *BRAF* (7,5%), *MYC* (7,5%) [60,61].

- При аденокарциноме: молекулярно-генетические исследования мутаций в генах *EGFR* (*Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене EGFR в биопсийном (операционном) материале, Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене EGFR в крови методом ПЦР*), *KRAS* (*Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене KRAS в биопсийном (операционном) материале*), *NRAS* (*Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене NRAS в биопсийном (операционном) материале*), *BRAF* (*Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене BRAF в биопсийном (операционном) материале*), *PIK3CA*, *FGFR*, *IDH 1,2* (*Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене IDH1 в биопсийном (операционном) материале, Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене IDH2 в биопсийном (операционном) материале*), *RET* (*Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене RET в крови, Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене RET в биопсийном (операционном) материале*), *MET*, *c-KIT* (*Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене c-KIT в биопсийном*

(операционном) материале), *PDGFRA* (Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *PDGFRA*), в биопсийном (операционном) материале и молекулярно-генетическое исследование транслокаций гена *ALK* (Молекулярно-генетическое исследование транслокаций гена *ALK*), *NTRK*, *ROS1* (Молекулярно-генетическое исследование транслокаций гена *ROS1*), *RET*; молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *BRCA1/2* в крови, опухолевой ткани, методами ПЦР и/или NGS (Молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в крови, Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *BRCA1* в биопсийном (операционном) материале, Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *BRCA2* в биопсийном (операционном) материале).

- При семейном онкологическом анамнезе: тесты на наследственные мутации, после приема (осмотра, консультации) врача-генетика.
- Независимо от гистологической формы опухоли, определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР и/или NGS; Для оценки целесообразности иммунотерапии (нембролизумабом**): определение микросателлитных повторов ДНК (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 ≥ 2 локусах) или ИГХ метода (с антителами к белкам генов *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *MLH1* при экспрессии хотя бы одного белка - определение мутаций в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* иммуногистохимическим методом).
- При опухолях мезенхимального происхождения: транслокации (*EWSR1* (Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *EWSI* в биопсийном (операционном) материале), Определение транслокации гена *EWSI* в биопсийном (операционном) материале методом флюоресцентной гибридизации in situ (FISH), , *PAX3-FOXO1*, *PAX7-FOXO1*, *SYT* (Определение транслокации гена *SYT* в биопсийном (операционном) материале методом флюоресцентной гибридизации in situ (FISH)), *ALK*, *ROS1*, *NTRK* и др.), специфические для различных разновидностей сарком.

Целесообразность, спектр и последовательность молекулярно-генетических тестов в каждом конкретном случае желательно обсуждать со специалистами в области клинической и молекулярной генетики, которые будут выполнять данный анализ. Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов является основой для установления диагноза злокачественной опухоли и выбора алгоритма дальнейшего обследования. Молекулярно-генетическое исследование, например комплексное геномное профилирование на базе высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS), является дополнительным и может помочь в выборе лечебной тактики и индивидуализации лечения пациента.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечебная тактика определяется, в первую очередь, с учетом общего состояния пациента, локализации метастазов, распространенности опухолевого процесса, морфологического строения метастатической опухоли, предполагаемой локализации первичного очага.

Хирургический метод лечения у пациентов с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага (ОНПЛ) не является радикальным и может быть использован при изолированном 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 и/или лечебной целью и/или для морфологической верификации.

Лучевая терапия при невозможности применения хирургического метода может быть показана с лечебной и/или симптоматической целью при изолированном поражении лимфатических узлов или расположении опухоли потенциально возможной к проведению лучевой терапии.

Основным методом лечения метастатической болезни из невыявленного первичного очага является лекарственная терапия.

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 плохим прогнозом и чувствительностью к терапии. При выявлении в опухолевой ткани мутаций, определяющих эффективность таргетной терапии, возможно применение соответствующих лекарственных средств. Данные молекулярно-генетического исследования по определению чувствительности к противоопухолевым препаратам могут быть использованы для выбора схемы терапии. Кроме того, дополнительно, для назначения персонализированной терапии, могут быть использованы данные комплексного геномного профилирования на базе высокопроизводительного секвенирования нового поколения. Оценка эффективности проведенного лечения проводится по одной из систем оценки с частотой не реже 1 раза в 6-12 недель лечения, в зависимости от клинической ситуации. Для оценки терапии должны использоваться те же методы лучевой диагностики и объективных измерений, что и до начала лечения, с обязательной оценкой клинических проявлений болезни. Смена режима лечения производится при доказанном объективными методами (КТ, МРТ, УЗИ, ПЭТ-КТ) прогрессировании заболевания. Предпочтительной системой оценки эффективности терапии является система RECIST 1.1 или ее модификация для иммунотерапии (iRECIST) [67]. Модификация режима лечения производится при появлении признаков токсичности, не позволяющих провести запланированное лечение в полном объеме. После завершения лечения частота обследования определяется графиком диспансерного наблюдения.

Лечение пациентов с аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой с изолированным поражением лимфатических узлов шеи (включая надключичную область)

- **Рекомендуется** использовать для лечения таких пациентов рекомендации для лечения аденокарцином головы и шеи [18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Течение заболевания у таких пациентов соответствует течению соответствующих опухолей головы и шеи.

Лечение пациентов с аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой с изолированным поражением аксиллярных лимфатических узлов

- У пациенток женского пола **рекомендуется** лечение в соответствии со стандартами, разработанными для рака молочной железы [19].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов мужского пола **рекомендуется** выполнять аксиллярную лимфаденэктомию, возможно проведение лучевой терапии при наличии показаний [20].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Лечение пациентов с аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой с преимущественным поражением лимфоузлов осевой локализации (средостенных – у пациентов моложе 50 лет, забрюшинных)

- Рекомендуется** проведение терапии платиносодержащими режимами, представленными в таблице 1 [21]. При *ОНПЛ*, данной локализации, сходного по течению с герминогенными опухолями неблагоприятной прогностической группы замена цисплатина** на карбоплатин** не рекомендуется.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Таблица 1. Возможные режимы химиотерапии при низкодифференцированных ОНПЛ с преимущественным поражением лимфоузлов осевой локализации [30, 50].

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
PaC	#Паклитаксел**	175 мг/м ²	В/в	1-й	21
	#Карбоплатин**	AUC-5	В/в	1-й	
CarD ¹	#Доцетаксел**	65 мг/м ²	В/в	1-й	21
	#Карбоплатин**	AUC-6	В/в	1-й	
GP ^{2,4}	#Гемцитабин**	1000-1250 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	21
	#Цисплатин**	75-100 мг/м ²	В/в	1-й	
VER ^{2,4}	#Блеомицин**	30 мг	В/в	1-й, 3-й,	21
	#Этопозид**	100 мг/м ²	В/в	5-й	
	#Цисплатин**	20 мг/м ²	В/в	1-й – 5-й 1-й – 5-й	
EP ²	#Этопозид**	120 мг/м ²	В/в	1-й – 3-й	21

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
	#Цисплатин**	60-120 мг/м ²	В/в	1-й	

¹Режим химиотерапии ассоциируется с высоким риском (>20%) развития фебрильной нейтропении, в связи с чем необходима первичная профилактика Г-КСФ (для взрослых пациентов: эмпэгфилграстим** 7,5 мг п/к через 24-72 часа после окончания химиотерапии или филграстим** в дозе 0,5 млн ЕД (5 мкг)/кг в сутки ежедневно подкожно согласно протоколам клинических рекомендаций по профилактике фебрильной нейтропении [31,32]).

²Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии.

~~³Возможна замена #цисплатина** на #карбоплатин АУС 6** с редукцией дозы этанозида** до 100 мг/м² 1-й, 2-й, 3-й дни.~~

⁴Для подтипа ОНПЛ по течению СХОДНОГО с герминогенными опухолями замена цисплатина на карбоплатин не желательна.

Комментарии: для схем EP, GP также возможны другие модификации режима [29], которые можно использовать при лечении данной категории пациентов.

Лечение пациентов старше 50 лет с аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой, а также пациентов с плоскоклеточным раком с преимущественным поражением средостения

- Рекомендуется проводить лечение данной категории пациентов по принципам и рекомендациям, разработанным для немелкоклеточного рака легкого [22].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Лечение пациентов низкодифференцированной нейроэндокринной карциномой невыясненной первичной локализации

- Рекомендуется проводить лечение данной категории пациентов по принципам и рекомендациям, разработанным для мелкоклеточного рака легкого [23].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Течение заболевания у таких пациентов соответствует мелкоклеточному раку 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.

Лечение пациентов с высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями с низкой пролиферативной активностью

- **Рекомендуется** проводить лечение данной категории пациентов по принципам и рекомендациям, разработанным для нейроэндокринных опухолей [24].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Течение заболевания у таких пациентов соответствует течению высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей ЖКТ.

Канцероматоз брюшины у пациенток женского пола

- **Рекомендуется** проводить лечение данной категории пациентов по принципам и рекомендациям, разработанным для рака яичников [25].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Течение заболевания у пациенток соответствует раку яичников. Ведение пациентов осуществляется на основании рекомендаций для данного заболевания с учетом стадии процесса.

Плоскоклеточный рак с поражением лимфоузлов головы и шеи

- **Рекомендуется** проводить лечение данной категории пациентов по принципам и рекомендациям, разработанным для плоскоклеточного рака головы и шеи [18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Течение заболевания соответствует течению плоскоклеточного рака вышеуказанных локализаций и проводится по стандартам, разработанным для данного заболевания.

Лечение пациентов мужского пола с аденокарциномой неясной первичной локализации и остеосклеротическими метастазами в костях и/или повышением ПСА

- **Рекомендуется** проводить лечение данной категории пациентов по принципам и рекомендациям, разработанным для рака предстательной железы [26].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Течение данного типа ОНПЛ соответствует раку предстательной железы и проводится по стандартам, принятым для данного заболевания.

Пациенты с меланомой или саркомой невыясненной первичной локализации

- **Рекомендуется** проводить лечение данной категории пациентов по принципам и рекомендациям, разработанным для меланомы кожи и сарком, соответственно [27, 28]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Пациенты детского возраста с ОНПЛ мезенхимального, нейроэктодермального происхождения и меланомой

- **Рекомендуется** проводить лечение данной категории пациентов по принципам и клиническим рекомендациям, разработанным для сарком мягких тканей, нейробластомы и злокачественных новообразований костей, включая саркому Юинга у детей, соответственно [69-71]

- **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется** проводить лечение пациентов с установленным диагнозом меланома по соответствующим клиническим рекомендациям [68].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Лечение пациентов ОНПЛ, в том числе и детского возраста, не относящейся к вышеперечисленным группам

- **Рекомендуется** проводить лечение пациентов с ОНПЛ, не относящейся к вышеперечисленным группам, препаратами и режимами, перечисленными в таблицах 2 и 3, в соответствии с гистологическим видом опухоли [48, 49].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: В связи с низкой чувствительностью таких опухолей к терапии предпочтение отдается малотоксичным режимам. Выбор препаратов основывается на предположении о наиболее частом расположении источника ОНПЛ в органах желудочно-кишечного тракта и легких. Использование полихимиотерапии (таблица 2, 3) оправданно только у пациентов в удовлетворительном состоянии с агрессивно протекающим заболеванием. При наличии у пациентов метастатического поражения костей показано применение бифосфонатов или деносумаба** для профилактики осложнений со стороны костной ткани [19, 35, 36, 39].

При множественных метастазах в кости (3 и более очагов), сопровождающихся болевым синдромом, подтвержденных данными сцинтиграфии с туморотропными РФП в режиме "все тело" с рентгенологическим контролем подозрительных участков или верифицированных при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии костей всего тела ~~рентгенографии костей~~ или магнитно-резонансная томография костной ткани (одна область), эксперты советуют рассмотреть возможность и необходимость проведения радионуклидной терапии остеотропными РПФ [39].

У пациентов ОНПЛ с метастазами в костный мозг, подтвержденным цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма) и ECOG не более 2 (приложение Г), рассмотреть возможность проведения противоопухолевого лекарственного лечения (монохимиотерапия #паклитакселом** или антрациклинами (L01DB: Антрациклины и родственные соединения) или аналогами пиримидина (фторпиримидинами), еженедельные режимы #паклитаксела** или антрациклинов, гормонотерапия, таргетная терапия) в условиях круглосуточного стационара с обеспечением необходимого объема поддерживающей терапии. Для пациентов ECOG 3 и более (приложение Г) – паллиативная помощь по месту жительства. Решение принимается консилиумом врачей.

Таблица 2. Возможные режимы терапии пациентов аденокарциномой неясной первичной локализации [30, 50].

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
CarPac	#Паклитаксел**	175	В/в	1-й	21
	#Карбоплатин **	мг/м ² AUC5-6	В/в	1-й	
PC	#Паклитаксел	80мг/м ²	В/в	1,8,15-й	28
	#Карбоплатин	AUC-2	В/в	1,8,15-й	
CarD ¹	#Доцетаксел **	65 мг/м ²	В/в	1-й	21
	#Карбоплатин **	AUC-6	В/в	1-й	

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
GP ²	#Гемцитабин ** #Цисплатин **	1000- 1250 мг/м ² 75 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й	21
GD ⁴	#Гемцитабин ** #Доцетаксел**	1000 мг/м ² 75 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 8-й	21
mFOLFOX ⁵	#Оксалиплатин** #Кальция фолинат** #Фторурацил** #Фторурацил**	85 мг/м ² 200 мг/м ² 400 мг/м ² 2400 мг/м ²	В/в В/в В/в, стр. В/в, 46– 48 ч.	1-й 1-й 1-й 1-й	14
СареОх	#Оксалиплатин** #Капецитабин**	130 мг/м ² 850– 1000 мг/м ²	В/в Р.О. 2 раза в день	1-й 1-й – 14-й	21
Пембролизумаб ⁶	#Пембролизумаб**	2 мг/кг или 200 мг или 400 мг	В/в В/в	1-й 1-й	21 6 недель
Ниволумаб ⁷	#Ниволумаб **	3 мг/кг или 240 мг	В/в	1-й	14
	#Ниволумаб **	480 мг	В/в	1-й	28

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
FOLFIRI ⁵	#Иринотекан**	180	В/в	1-й	14
	#Кальция фолинат**	мг/м ² 200	В/в	1-й	
	#Фторурацил**	мг/м ²	В/в, стр.	1-й	
	#Фторурацил**	400 мг/м ² 2400 мг/м ²	В/в, 46– 48 ч.	1-й	
FOLFIRINOX ^{1,5,8}	#Оксалиплатин **	85 мг/м ²	В/в	1-й	14
	#Иринотекан **	180	В/в	1-й	
	#Кальция фолинат **	мг/м ² 400	В/в В/в, стр.	1-й 1-й	
	#Фторурацил **	мг/м ²	В/в, 46–	1-й	
	#Фторурацил **	400 мг/м ² 2400 мг/м ²	48 ч.		
Капецитабин**	#Капецитабин **	850 – 1250 мг/м ²	Внутрь х 2 раза в день	1-14-й дни	21

¹Режим химиотерапии ассоциируется с высоким риском (>20%) развития фебрильной нейтропении, в связи с чем необходима первичная профилактика Г-КСФ для взрослых (эмпэгфилграстим** 7,5 мг п/к через 24-72 часа после окончания химиотерапии или филграстим** в дозе 0,5 млн ЕД/кг в сутки мкг ежедневно подкожно согласно протоколам клинических рекомендаций по профилактике фебрильной нейтропении [80,81]).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии для терапии пациентов аденокарциномой неясной первичной локализации:

²Возможны альтернативные варианты назначения цисплатина** в данной схеме терапии, включая разделение дозы на 1 и 8 дни в равных долях.

⁴Назначение колониестимулирующего фактора с 9 до 15 дни.

⁵Возможно отказаться от болюсного введения фторурацила**.

⁶Только при наличии MSI-H в опухолевой ткани, определенной описанными выше методами. Во второй или последующих линиях лечения.

⁷При наличии PD-L TPS $\geq 1\%$ в опухолевой ткани, определенной описанными выше методами. Во второй или последующих линиях лечения.

⁸ Назначение данного режима показано пациентам с ECOG 0-1, возрасте до 65 лет и предполагаемой первичной локализацией опухоли в органах ЖКТ.

Для схемы GP возможно использовать другие модификации [30], для пациентов с нерезектабельными или метастатическими солидными опухолями с положительной мутацией BRAF V600E, которые прогрессировали после предшествующего лечения и не имеют эффективных альтернативных вариантов лечения, возможно рассмотреть при наличии BRAF V600E мутации: комбинацию #Дабрафиниб** 150 мг 2 раза в день + #Трамитиниб 2 мг в день каждые 4 недели [63].

Только при метастатических солидных опухолях со слиянием гена рецептора нейротрофической тирозинкиназы (NTRK) когда отсутствуют эффективные альтернативные методы лечения, возможно рассмотреть: #энтрактиниб 600 мг внутрь 1 раз в день каждые 4 недели или #ларотректиниб (для взрослых) 100 мг внутрь два раза в день каждые 4 недели [64,83].

При наличии TMB-H (≥ 10 mut/Mb) #Пембролизумаб** 200 мг в/в 1 раз каждые 3 недели [65].

При наличии TMB (≥ 7.75 mut/Mb) #Ниволумаб** 240 мг в/в 1 раз каждые 2 недели [66].

При наличии гиперэкспрессии Her2-neu (+++) в опухолевой ткани, определенной описанными выше методами, показан #Трастузумаб-дерукстефан 5,4 мг в/в 1 раз в 21 день, во второй или последующих линиях лечения [67].

Таблица 3. Возможные режимы терапии пациентов плоскоклеточным раком неясной первичной локализации [30, 50].

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
PCF ¹	#Паклитаксел** #Цисплатин** #Фторурацил**	175 мг/м ² 100 мг/м ² 500 мг/м ² /сут	В/в В/в В/в, 24 ч.	1-й 1-й 1-й – 5-й	21
DCF ²	Доцетаксел** Цисплатин** Фторурацил**	75 мг/м ² 75 мг/м ² 750 мг/м ² /сут	В/в В/в В/в, 24- часовая инфузия	1-й 1-й 1-5-й	21
mFOLFOX ³	#Оксалиплатин** #Кальция фолинат** #Фторурацил** #Фторурацил**	85 мг/м ² 200 мг/м ² 400 мг/м ² 2400 мг/м ²	В/в В/в В/в, стр. В/в, 46–48 ч.	1-й 1-й 1-й 1-й	14
GP ⁴	#Гемцитабин ** #Цисплатин**	1000-1250 мг/м ² 75 мг/м ²	В/в В/в	1-й,8-й 1-й,	21
PC	#Паклитаксел** #Цисплатин**	175 мг/м ² 60 мг/м ²	В/в В/в	1-й 1-й	21
PF	#Цисплатин** #Фторурацил**	20 мг/м ² 700 мг/м ²	В/в В/в, 24- часовая инфузия	1-й – 5-й 1-й – 5-й	28
DC	#Доцетаксел** #Цисплатин**	75 мг/м ² 75 мг/м ²	В/в В/в	1-й 1-й	21
Пембролизумаб** ⁵	#Пембролизумаб**	2 мг/кг или 200 мг или 400 мг	В/в	1-й	21 42
Ниволумаб** ⁶	#Ниволумаб **	3 мг/кг или	В/в	1-й	14

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
		240 мг			
	#Ниволумаб**	480 мг	В/в	1-й	28
Капецитабин**	#Капецитабин **	850 – 1250 мг/м ²	Внутрь х 2 раза в день	1-14-й дни	21
Капецитабин** плюс лучевая терапия (еженедельно – 5 недель)	#Капецитабин **	625 – 825 мг/м ²	Внутрь х 2 раза в день	С 1 по 5-й дни или С 1 по 7-й дни лучевой терапии	5 недель
Roswell Park режим ⁷	Кальция фолинат** Фторурацил**	500 мг/м ² 500 мг/м ²	В/в	1,8,15,22,29,36	Повтор каждые 8 недель
Инфузионные режимы фторурацила** ⁷	Кальция фолинат** Фторурацил**	400 мг/м ² 400 мг/м ²	В/в	1-й день	Повтор каждые 14 дней
		2400 мг/м ²	В/в болюс В/в инфузия (помпа)	1-й день 1-й день, 46–48 ч.	
	Кальция фолинат** Фторурацил**	20 мг/м ² 500 мг/м ²	В/в В/в болюс	1-й день	
	Кальция фолинат Фторурацил**	500 мг/м ² 2600 мг/м ²	В/в В/в инфузия (помпа)	1-й день 1-й день, 24 ч.	Еженедельно

¹Рассмотреть назначение Г-КСФ согласно протоколам клинических рекомендаций по профилактике фебрильной нейтропении [31, 32].

¹Режим химиотерапии ассоциируется с высоким риском (>20%) развития фебрильной нейтропении, в связи с чем необходима первичная профилактика Г-КСФ

(эмпэгфилграстим** 7,5 мг п/к через 24-72 часа после окончания химиотерапии или филграстим** в дозе 0,5 млн ЕД/кг в сутки мкг ежедневно подкожно согласно протоколам клинических рекомендаций по профилактике фебрильной нейтропении [80,81]).

Комментарии для терапии пациентов плоскоклеточным раком неясной первичной локализации:

³Возможно отказаться от болюсного введения фторурацила**.

⁵Только при наличии MSI-H в опухолевой ткани, определенной описанными выше методами. Во второй или последующих линиях терапии.

⁶Только при наличии PD-L TPS $\geq 1\%$ в опухолевой ткани, определенной описанными выше методами. Во второй или последующих линиях терапии.

⁷Возможно рассматривать назначение данных режимов без кальция фолината**.

Для схемы GP возможно использовать другие модификации [30], для пациентов с нерезектабельными или метастатическими солидными опухолями с положительной мутацией BRAF V600E, которые прогрессировали после предшествующего лечения и не имеют эффективных альтернативных вариантов лечения, возможно рассмотреть при наличии BRAF V600E мутации: комбинацию #Дабрафиниб** 150 мг 2 раза в день + #Трамитиниб 2 мг в день каждые 4 недели [63].

Только при метастатических солидных опухолях со слиянием гена рецептора нейротрофической тирозинкиназы (NTRK) когда отсутствуют эффективные альтернативные методы лечения, возможно рассмотреть: #энтректиниб 600 мг внутрь 1 раз в день каждые 4 недели или #ларотректиниб (для взрослых) 100 мг внутрь два раза в день каждые 4 недели [64,83]

При наличии TMB-H (≥ 10 mut/Mb) #Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз каждые 3 недели [65].

При наличии TMB (≥ 7.75 mut/Mb) #Ниволумаб 240 мг в/в 1 раз каждые 2 недели [66].

Поддерживающая (сопроводительная) терапия

- При режимах химиотерапии, сопровождающихся риском развития фебрильной нейтропении (ФН) более 20% пациентам с опухолью с невыявленной первичной локализацией, **рекомендуется** терапия филграстимом**, или эмпэгфилграстимом**, или пэгфилграстимом, или другими колониестимулирующими факторами с целью первичной профилактики фебрильной нейтропении (ФН) [31, 32].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Первичная, вторичная профилактика проводится согласно существующим рекомендациям [31, 32]. Лечение ФН с применением противомикробных препаратов системного действия и стимуляторов гемопоэза (L03 иммуностимуляторы) в комбинациях проводится согласно существующим рекомендациям [31, 32].

- Пациентам с опухолью с невыявленной первичной локализацией профилактику тошноты и рвоты на фоне химиотерапии, лучевой терапии и/или химиолучевой терапии рекомендовано проводить согласно данным о частоте тошноты и рвоты противоопухолевого препарата или зоны облучения [33, 34, 35].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Применение остеомодифицирующих агентов: бифосфонатов и деносумаба**, а также препаратов кальция и колекальциферола* **рекомендуется** пациентам с метастатическим поражением костной системы (золедроновая кислота** 4 мг в/в капельно 1 раз в 28 дней 1 раз в 3 месяца или другие бифосфонаты, деносумаб** 120 мг п/к 1 раз в 28 дней) для профилактики осложнений, а также для профилактики потери минеральной плотности костей скелета (золедроновая кислота** 4 мг в/в капельно 1 раз в 6 месяцев или другие бифосфонаты, деносумаб** 60 мг п/к 1 раз в 6 месяцев) при использовании аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (антагонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ)), ингибиторов ароматазы, лучевой или хирургической кастрации (A16.21.010.001, орхофуникулэктомия) согласно существующим рекомендациям [36, 39].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** пациентам, получающим лекарственную противоопухолевую терапию, проводить профилактику и лечение анемии согласно существующим рекомендациям с применением антианемических препаратов: рекомбинантных форм человеческого эритропоэтина (АТХ: другие антианемические препараты) (эпоэтин альфа**, эпоэтин бета**, дарбэпоэтин альфа**), препаратов железа для парентерального введения (железа (III) гидроксид сахарозный комплекс** или железа карбоксимальтозат**), заместительной гемотрансфузии, цианокобаламина**,

фолиевой кислоты**, энтерального и парентерального питания, коррекции почечной и печеночной недостаточности [37, 38].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Для лечения осложнений на фоне терапии противоопухолевыми средствами-моноклональные антитела (ниволумаб**, пембролизумаб**), **рекомендуется** использовать глюкокортикоиды, #инфликсимаб** 5 мг/кг 0,2,6, неделя, далее 5 мг/кг каждые 8 недель, дополнительно использовать протоколы клинических рекомендаций или клинические рекомендации по коррекции данных осложнений [40,41,42,43].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Лечение и профилактику гастроинтестинальных (диарея и констипация), сердечно-сосудистых, печеночных, почечных, дерматологических, тромбоэмболических осложнений у пациентов с опухолями с невыявленной первичной локализацией, экстравазации **рекомендуется** проводить согласно существующим рекомендациям [44].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: необходимо проводить рассмотрение смены/коррекция режима лечения и/или назначения поддерживающей (сопутствующей) терапии при возникновении других осложнений > 2 степени тяжести.

3.7 Обезболивание

- **Рекомендуется** использовать утвержденные клинические рекомендации «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» для оптимального выбора противоболевой терапии у пациентов с хроническим болевым синдромом [45].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.14 Диетотерапия

Профилактику и лечение нутритивной недостаточности у пациентов с опухолями с невыявленной первичной локализацией необходимо проводить на основании протоколов рекомендаций по поддерживающей терапии с включением энтерального питания для сипинга или перорального приема, а также парентерального питания, препаратов, содержащих витамины и минералы для внутривенного введения [46-47].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

В настоящее время для большинства видов медицинской реабилитации отсутствуют клинические исследования с участием пациентов с ОНПЛ. Данные рекомендации сделаны на основании того, что во многих исследованиях, в том числе *мета-анализах* (Steffens, D et al, 2018 и других) и систематических обзорах, (Nicole L. Stout et al, 2017, R. Segal et al, 2017 и других) доказано, что различные виды медицинской реабилитации значительно ускоряют функциональное восстановление, сокращают сроки пребывания в стационаре после операции и снижают частоту развития осложнений и летальных исходов у пациентов с другими злокачественными новообразованиями.

Комментарии: пациентам с ОНПЛ может быть рассмотрено проведение реабилитации, ориентируясь на принципы реабилитации в зависимости от предполагаемой локализации первичного очага и проведенного хирургического, лекарственного противоопухолевого и/или лучевого лечения. Данные принципы изложены в соответствующих разделах клинических рекомендаций АОР [82].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- В первые 1–2 года после завершения лечения **рекомендуется** обследования пациента проводить каждые 1–3 месяца, однако нет убедительных указаний на необходимый интервал профилактического осмотра после проведенного лечения [29].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** после завершения лечения следующий объем обследования пациента в рамках диспансерного наблюдения [29]:
 - Анамнез и физикальное обследование.
 - По клиническим показаниям: общий (клинический) анализ крови развернутый и анализ крови биохимический общетерапевтический; компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием, компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием; магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием; ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное), ультразвуковое исследование предстательной железы, ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона) шейно-надключичных и аксиллярных зон; позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с опухолотропными РФП с контрастированием.
- **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

Комментарий: у пациентов с единичным или олигометастатическим ОНПЛ динамическое наблюдение следует проводить с интервалом 3-6 месяцев в течение 2 лет, а затем с интервалом 6-12 месяцев в течение 3-5 лет.

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается:

- 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;

- 2) в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «онкология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
- 3) на основе настоящих клинических рекомендаций;
- 4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При подозрении или выявлении у пациента онкологического заболевания врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи либо в первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении медицинской организации должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение), биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в онкологический диспансер или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественного новообразования, не должен превышать

15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патолого-анатомическое бюро (отделение).

При подозрении и (или) выявлении у пациента онкологического заболевания в ходе оказания ему скорой медицинской помощи таких пациентов переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения) направляет пациентов в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания, врачом-онкологом центра амбулаторной онкологической помощи, первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, не должен превышать 14 календарных дней с даты гистологической верификации злокачественного новообразования или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза злокачественного новообразования (в случае отсутствия медицинских показаний для проведения патологоанатомических исследований в амбулаторных условиях).

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение онкологических заболеваний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

Показания для госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь по профилю «онкология», определяются консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме является:

- 1) наличие осложнений онкологического заболевания, требующих оказания пациенту специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
- 2) наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, лекарственная терапия и т.д.) онкологического заболевания.

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме является:

- 1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
- 2) наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, в том числе контактная, дистанционная и другие виды лучевой терапии, лекарственная терапия и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.
- 3) детский возраст.

Показанием к выписке пациента из медицинской организации является:

- 1) завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при отсутствии осложнений лечения,

требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

- 2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь, при отсутствии осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
- 3) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи. Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами – специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Дополнительная информация отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи

При оценке качества медицинской помощи в рамках одного обращения пациента в медицинскую организацию рекомендуется использование только тех критериев, которые имеют отношение к оказанию помощи в рамках оцениваемого обращения.

№	Критерии качества медицинской помощи	Оценка выполнения
1.	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием, или позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной	Да/Нет

№	Критерии качества медицинской помощи	Оценка выполнения
	томографией с туморотропными РФП с контрастированием	
2	Выполнена компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием , или позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП с контрастированием	Да/Нет
3	Выполнена компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием , компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием, или позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП с контрастированием или магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием	Да/Нет
4.	Выполнено патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала, с применением иммуногистохимических методов	Да/Нет
5.	Проведена оценка эффективности противоопухолевой терапии с помощью компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии с внутривенным болюсным контрастированием через 2-3 месяца после завершения терапии.	Да/Нет
6.	Выполнены общий (клинический) анализ крови развернутый и анализ крови биохимический общетерапевтический до начала очередного курса лекарственного противоопухолевого лечения	Да/Нет
7.	Произведена модификация режима лечения из-за	Да/Нет

№	Критерии качества медицинской помощи	Оценка выполнения
	токсичности, не позволяющей провести запланированное лечение в полном объеме.	

Список литературы

1. Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. Онкология справочник практического врача 2009;750–757.
2. Abeloff M.D., Armitage J.O., Lichter A.S. et al. Unknown primary in clinical oncology. Churchill Livingstone 1995;1833–1845.
3. Leonard R.J., Nystrom J.S. Diagnostic evaluation of patients with carcinoma of unknown primary site. Semin Oncol 1993;20:244–250.
4. Nystrom J.S., Weiner J.M., Heffelfinger-Juttner J. Metastatic and histologic presentation in unknown primary cancer. Semin Oncol 1997;4:53–58.
5. Hillen H.F.P. Unknown primary tumours. Postgr Med J 2000;76:690–693.
6. Pentheroudakis G., Briasoulis E., Pavlidis N. Cancer of Unknown Primary Site: Missing Primary or Missing Biology? Oncologist 2007;12(4):418–425.
7. Рак без выявленного первичного очага. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) 2010;348–353.
8. Bugat R. et al. Standards, Options and Recommendations for the management of patient with carcinoma of unknown primary site. Bull. Cancer 2002;89(10):869–875.
9. Blaszyk H., Hartmann A., Bjornsson J. Cancer of unknown primary: clinicopathologic correlations. APMIS 2003;111:1089–1094.
10. Pavlidis N., Fizazi K. Carcinoma of Unknown Primary (CUP). Crit Rev Oncol Hematol 2009;69:271–278.
11. Pavlidis N., Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site: 20 questions to be answered. Ann Oncol 2010;21(SUPPL):7.
12. Siegel R., Naishadham D. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62(1):10–29. DOI: 10.3322/caac.20138.

13. Selves J, Long-Mira E, Mathieu MC, Rochaix P, Ilié M. Immunohistochemistry for Diagnosis of Metastatic Carcinomas of Unknown Primary Site. *Cancers (Basel)*. 2018 Apr 5;10(4):108.
14. Kandalaf PL, Gown AM. Practical Applications in Immunohistochemistry: Carcinomas of Unknown Primary Site. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 Jun;140(6):508-23.
15. ed. 2016 Jun;140(6):508-23.
16. Rassy E, Pavlidis N. The diagnostic challenges of patients with carcinoma of unknown primary. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2020 Sep;20(9):775-783.
17. Fizazi K. et al. Cancers of unknown primary site: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;22:133–138.
18. Varadhachary G.R., Abbruzzese J.L., Lenzi R. Diagnostic Strategies for Unknown Primary Cancer. *Cancer* 2004;100(9):1776–1785.
19. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., Кутукова С.И., Новик А.В., Романов И.С. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей головы и шеи. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 100–119.
20. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 157–200.
21. Radiation Therapy for Breast Cancer in Men <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer-in-men/treating/radiation-therapy.html>
22. Румянцев А.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Матвеев В.Б., Проценко С.А., Трякин А.А. и соавт. Практические рекомендации по лечению герминогенных опухолей у мужчин. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 661–694
23. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Демидова И. А., Деньгина Н.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 42–65.
24. Чубенко В.А., Бычков М.Б., Деньгина Н.В., Кузьминов А.Е., Сакаева Д.Д., Семенова А.И. Практические рекомендации по лекарственному лечению мелкоклеточного рака легкого. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 66–71.

25. Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Любимова Н.В., Маркович А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 589–608.
26. Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Румянцев А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 201–215.
27. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 640–660.
28. Егоренков В.В., Бохян А.Ю., Конев А.А., Нестерова А.И., Тарарыкова А.А., Тюляндина А.С. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению сарком мягких тканей. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 356–374.
29. Строяковский Д.Л., Абдулова Н.Х., Демидов Л.В., Жукова Н.В., Новик А.В., Орлова К.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 291–310.
30. Новик А.В., Гладков О.А., Имянитов Е.Н., Копп В.М., Новиков С.Н., Проценко С.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей невыявленной первичной локализации. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 375–387.
31. Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Клясова Г.А. и др. Под ред. Давыдова М.И. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии, регионального общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии. Профилактика фебрильной нейтропении гранулоцитарными колониестимулирующими факторами 2023-2024; 35–41.
<http://rassc.ru/recommendations>.
32. Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С., Когония Л.М., Курмуков И.А., Орлова Р.В. и соавт. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной

- нейтропении. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 62–71.
33. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А., Румянцев А.А., Семиглазова Т.Ю., Трякин А.А. и соавт. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 29–44
34. Navari R.M., Nagy C.K., Gray S.E. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013 Jun;21(6):1655–63. DOI: 10.1007/s00520-012-1710-6.
35. Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Клясова Г.А. и др. Под ред. Давыдова М.И. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии, регионального общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии. Профилактика тошноты/рвоты, индуцированной химиотерапией и лучевой терапией 2023-2024; 104–120. <http://rassc.ru/recommendations>.
36. Gnant M., Pfeiler G., Dubsy P.C. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomized, double blind, placebo-controlled trial. June 1 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60995-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60995-3).
37. Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Клясова Г.А. и др. Под ред. Давыдова М.И. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии, регионального общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии. Протокол мониторинга и коррекции минеральной плотности костной ткани на фоне лекарственного противоопухолевого лечения рака молочной железы 2023-2024; 128–136. <http://rassc.ru/recommendations>.
38. Gafter-Gvili A., Rozen-Zvi B., Vidal L. et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of cancer-related anemia – systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica* 2013;52(1):18–29. DOI: 10.3109/0284186x.2012.702921
39. Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Клясова Г.А. и др. Под ред. Давыдова М.И. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии, регионального общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии. Протокол коррекции анемии у онкологических больных 2023-2024; 10–23. <http://rassc.ru/recommendations>.
40. Багрова С.Г., Басин Е.М., Борзов К.А., Бычкова Н.М., Деньгина Н. В., Копп М.В. и соавт. Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных

- новообразованиях. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 45–58.
41. Champiat S., Lambotte O., Barreau E. et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Annals of Oncology* 2016;27:559–574. DOI:10.1093 /annonc /mdv623.
42. Проценко С.А. Баллюзек М.Ф., Васильев Д.А., Жукова Н.В., Новик А.В., Носов Д.А. и соавт. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 213–252.
43. Maroun J.A., Anthony L.B., Blais N. et al. Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea. *Curr Oncol* 2007;14(1):13–20
44. Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Клясова Г.А. и др. Под ред. Давыдова М.И. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии, регионального общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии. Протокол коррекции иммуноопосредованных нежелательных явлений 2023-2024; 205-242. <http://rassc.ru/recommendations>.
45. Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Клясова Г.А. и др. Под ред. Давыдова М.И. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии, регионального общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии 2023-2024; 7-310. <http://rassc.ru/recommendations>.
46. Клинические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru>.
47. Thoresen L., Frykholm G., Lydersen S. et al. Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. *Clin Nutr* 2013;32:65–72.
48. Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Клясова Г.А. и др. Под ред. Давыдова М.И. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии, регионального общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии. Протокол коррекции нутритивной недостаточности 2023-2024; 82-103. <http://rassc.ru/recommendations>.

49. A. Krämer, T. Bochtler, C. Pauli, G. Baciarello, S. Delorme, K. Hemminki, L. Mileshtkin, H. Moch, K. Oien, T. Olivier, A. Patrikidou, H. Wasan, G. Zarkavelis, G. Pentheroudakis, K. Fizazi Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 34, Issue 3, 2023, Pages 228-246, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>;
50. NCCN Guidelines Version 2.2025 Occult Primary https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf.
51. Taylor MB, Bromham NR, Arnold SE. Carcinoma of unknown primary: key radiological issues from the recent National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines. *Br J Radiol*. 2012 Jun;85(1014):661-71. doi: 10.1259/bjr/75018360. Epub 2012 Feb 28. PMID: 22374278; PMCID: PMC3474101.
52. Albertson M, Chandra S, Sayed Z, Johnson C. PET/CT Evaluation of Head and Neck Cancer of Unknown Primary. *Semin Ultrasound CT MR*. 2019 Oct;40(5):414-423. doi: 10.1053/j.sult.2019.07.005. ;
53. Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, Chernock R, Duvvuri U, Geiger J, Gross N, Haughey B, Paul D, Rodriguez C, Sher D, Stambuk HE, Waldron J, Witek M, Caudell J. Diagnosis and Management of Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary in the Head and Neck: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 1;38(22):2570-2596. doi: 10.1200/JCO.20.00275.
54. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, Méndez Romero A, Nevens D, Palma D, Park C, Ricardi U, Scorsetti M, Yu J, Woodward WA. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. 2020 Jul;148:157-166. doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.003.
55. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, Méndez Romero A, Nevens D, Palma D, Park C, Ricardi U, Scorsetti M, Yu J, Woodward WA. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. 2020 Jul;148:157-166. doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.003.
56. ПРИКАЗ от 24 марта 2016 года N 179н О Правилах проведения патолого-анатомических исследований (с изменениями на 25 марта 2019 года – ПРИКАЗ от 25 марта 2019 года N 158н «О внесении изменений в Правила проведения патолого-анатомических исследований», утвержденные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 марта 2016 г. N 179н); 2. Приказ

- Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 ноября 2017 г. N 965н "Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 9 января 2018 г., регистрационный N 49577).
57. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 23 июня 2023 г. N 17-2/И/2-11241 О продолжении реализации всероссийской программы контроля качества иммуногистохимических исследований.
58. Shumei Kato, Ahmed Alsafar, Vighnesh Walavalkar/ Cancer of Unknown Primary in the Molecular Era/ Trends Cancer 2021 May;7(5):465-477.
59. Wenyuan Ma, Hui Wu, Yiran Chen, Hongxia Xu New techniques to identify the tissue of origin for cancer of unknown primary in the era of precision medicine: progress and challenges/ Brief Bioinform. 2024 Mar; 25(2): bbae028.
60. Lebofsky R, Decraene C, Bernard V, et al. Circulating tumor DNA as a non-invasive substitute to metastasis biopsy for tumor genotyping and personalized medicine in a prospective trial across all tumor types. Mol Oncol 2015;9:783–90.
61. B Clynick, B Dessauvague, G Sterrett Genetic characterisation of molecular targets in carcinoma of unknown primary/ J Transl Med /2018 Jul 4;16(1):185.
62. Josephine K. Dermawan, Brian P. Rubin/ The role of molecular profiling in the diagnosis and management of metastatic undifferentiated cancer of unknown primary: Molecular profiling of metastatic cancer of unknown primary/ Semin Diagn Pathol 2021 Nov;38(6):193-198.
63. Salama AKS, Li S, Macrae ER, et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAFV600E mutations: Results of the NCI-MATCH trial sub.protocol H. J Clin Oncol 2020;38:3895-3904.
64. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials [published correction appears in Lancet Oncol. 2020 Feb;21:e70] [published correction appears in Lancet Oncol. 2020 Jul;21:e341] [published correction appears in Lancet Oncol. 2020 Aug;21:e372] [published correction appears in Lancet Oncol. 2021 Oct;22:e428]. Lancet Oncol 2020;21:271-282.
65. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. N Engl J Med 2018;378:1789-1801.
66. Tanizaki J, Yonemori K, Akiyoshi K, Minami H, Ueda H, Takiguchi Y, Miura Y, Segawa Y, Takahashi S, Iwamoto Y, Kidera Y, Fukuoka K, Ito A, Chiba Y, Sakai K,

- Nishio K, Nakagawa K, Hayashi H. Open-label phase II study of the efficacy of nivolumab for cancer of unknown primary. *Ann Oncol*. 2022 Feb;33(2):216-226. doi: 10.1016/j.annonc.2021.11.009. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34843940.
67. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial. *J Clin Oncol* 2024;42:47-58.
68. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, Lin NU, Litière S, Dancey J, Chen A, Hodi FS, Therasse P, Hoekstra OS, Shankar LK, Wolchok JD, Ballinger M, Caramella C, de Vries EGE; RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):e143-e152. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8. Epub 2017 Mar 2. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):e242. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30240-2. PMID: 28271869; PMCID: PMC5648544.
69. **Клинические рекомендации по лечению меланомы кожи и слизистых** https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/73_3 [Электронный ресурс].
70. *Клинические рекомендации по лечению злокачественных новообразований костей и суставных хрящей: остеосаркома, саркома Юинга (2020).* https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/70_1 [Электронный ресурс];
71. *Клинические рекомендации по лечению саркомы мягких тканей (2020).* https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/76_1 [Электронный ресурс];
72. *Клинические рекомендации по лечению нейробластомы (2020).* https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/78_1 [Электронный ресурс].
73. [Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина, 2012]
74. [Salmi D, Patel C, Imashuku S, Shimada H, Satake N. Neuroblastoma of unknown primary site with periorbital bone metastasis in a child. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Aug;55(2):361-3. doi: 10.1002/pbc.22524; Brisse H.J. et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: Consensus report from the international neuroblastoma risk group project // *Radiology*. 2011. Vol. 261, № 1. P. 243–257].
75. Koscielniak E., Klingebiel T. CWS-guidance for risk adapted treatment of soft tissue sarcoma (STS) and soft tissue tumours in children, adolescents, and young adults [Electronic resource].

- [URL:https://www.kinderkrebsinfo.de/health_professionals/clinical_trials/pohkinderkrebs_infoterapiestudien/cws_guidance/index_eng.html](https://www.kinderkrebsinfo.de/health_professionals/clinical_trials/pohkinderkrebs_infoterapiestudien/cws_guidance/index_eng.html);
76. *Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина, 2012;*
77. *Berthold F., Simon T. Clinical presentation // Neuroblastoma. 2005. P. 63–86; Brisse H.J. et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: Consensus report from the international neuroblastoma risk group project // Radiology. 2011. Vol. 261, № 1. P. 243–257].*
78. *Kuttesch JF Jr, Parham DM, Kaste SC et al. Embryonal malignancies of unknown primary origin in children. Cancer. 1995 Jan 1;75(1):115-21. doi: 10.1002/1097-0142(19950101)75:1<115::aid-cnrc2820750119>3.0.co;2-0].*
79. *[Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. Lancet. 2012 Apr 14;379(9824):1428-35. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61178-1].*
80. Инструкция к препарату экстимия (эмпэгфилграстим). https://grls.pharm-portal.ru/grls/b8bb4e5c-7c4d-4e33-a339-11a624d3fc58?filters%5Btrade_name%5D%5B0%5D%5Btext%5D=%D1%8D%D0%B C%D0%BF%D0%B5%D0%B3%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B3%D1%80%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BC&filters%5Btrade_name%5D%5B1%5D%5Bt ext%5D=%D1%8D%D0%BA%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D1%8 F&search=%D1%8D%D0%BA%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D1% 8F#summary
81. Инструкция к филграстиму: https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-002698_10/InstrImg_2021_03_10_1356783/591733f9-96d4-42c3-8dd6-e3c2c78a308a.pdf
82. Рекомендации ассоциации онкологов России: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>
83. *Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, Dowlati A, Brose MS, Farago AF, Taylor M, Shaw AT, Montez S, Meric-Bernstam F, Smith S, Tuch BB, Ebata K, Cruickshank S, Cox MC, Burris HA 3rd, Doebele RC. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. Ann Oncol. 2019 Feb 1;30(2):325-331. doi: 10.1093/annonc/mdy539. PMID: 30624546; PMCID: PMC6386027.*

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Блок по диагностике и лечению ОНПЛ у взрослых:

1. **Снеговой Антон Владимирович**, д.м.н., заведующий отделом лекарственного лечения опухолей НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Профессор кафедры онкологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.
2. **Новик Алексей Викторович**, к.м.н., старший научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, доцент Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии.
3. **Гуторов Сергей Львович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
4. **Кононенко Инесса Борисовна**, к.м.н., заведующая дневным стационаром лекарственного лечения опухолей НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
5. **Сельчук Владимир Юрьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедры онкологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.
6. **Возный Эдуард Кузьмич**, д.м.н., профессор, отделение химиотерапии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева ДЗ г. Москвы».
7. **Козлов Николай Александрович**, к.м.н., ведущий научный сотрудник, отделение патологоанатомическое ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
8. **Калинин Дмитрий Валерьевич**, кмн, руководитель патологоанатомического отделения НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.
9. **Любченко Людмила Николаевна**, д.м.н., профессор, заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
10. **Агабабян Татев Артаковна**, к.м.н, заведующая отделением лучевой диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск.

11. **Рубцова Наталья Алефтиновна**, д.м.н., заведующая отделом лучевой диагностики МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике Минздрава России по Центральному федеральному округу Российской Федерации.
12. **Ходжибекова Малика Маратовна**, д.м.н., врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Блок по диагностике и лечению ОНПЛ у детей:

1. **Качанов Денис Юрьевич**, д.м.н., заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им.Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
2. **Рабаева Лилия Леонидовна**, к.м.н., заведующий отделением онкологии и гематологии старшего возраста ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им.Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Блок по организации медицинской помощи

1. **Невольских А.А.**, д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
2. **Иванов С.А.**, проф. РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
3. **Хайлова Ж.В.**, к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
4. **Геворкян Т.Г.**, заместитель директора НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
5. **Литвинов Д.В.**, д.м.н., заместитель генерального директора по лечебной работе – главный врач ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им.Дмитрия Рогачева»

Конфликта интересов нет.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- 1) Врачи-онкологи.
- 2) .Врачи-детские онкологи

- 3) Врачи-хирурги.
 - 4) Врачи-детские хирурги.
 - 5) Врачи-радиологи.
 - 6) Врачи-генетики.
 - 7) Студенты медицинских вузов, ординаторы и аспиранты.
- **Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме в Российской Федерации (РФ) и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Таблица П1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств).

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа.
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа.
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования.
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая.
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов.

Таблица П2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа.
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа.
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования.
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай–контроль».
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов.

Таблица ПЗ. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными).
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).

Методы, использованные для формулирования рекомендаций, – консенсус экспертов.

Экономический анализ. Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций. Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии врачей – детских онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценка важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и регистрировались вносимые в результате этого изменения в рекомендации. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка: проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

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

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".
2. Приказ Минздрава России от 19.02.2021 N 116н (ред. от 24.01.2022) "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях" (Зарегистрировано в Минюсте России 01.04.2021 N 62964)
3. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н (ред. от 16.04.2019) "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг" (Зарегистрировано в Минюсте России 07.11.2017 № 48808)
4. Письмо Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 23.04.2019 № 5071/26-2/и. <http://www.ffoms.ru/documents/the-orders-oms/>.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Учитывая отсутствие первичных локализаций, алгоритм действий врача носит индивидуальный характер.

Приложение В. Информация для пациента

С учетом отсутствия первичных локализаций, рекомендации пациенту даются в зависимости от выбранного врачом алгоритма лечения и носят индивидуальный характер.

Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Название на русском языке: Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG

Оригинальное название: The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):
<https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982, 5(6):649-655

Тип: шкала оценки

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т. д.).

Содержание:

Балл	Описание
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90–100 % по шкале Карновского)
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70–80 % по шкале Карновского)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50–60 % по шкале Карновского)
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования (30–40 % по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10–20 % по шкале Карновского)

5	Смерть
---	--------

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале

Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение по RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

Название на русском языке: Критерии оценки эффективности лечения при солидных опухолях

Оригинальное название: Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (version 1.1)

Источник: Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L. H., Sargent D., Ford R. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer. 2009. 45 (2): 228–247. Epub 23 December 2008

Назначение: оценка ответа на противоопухолевое лечение

Содержание (шаблон) и ключи (интерпретация):

Таблица . Критерии оценки ответа целевых и нецелевых очагов

Целевые очаги	
<i>Полный ответ (ПО)</i>	исчезновение всех очагов и патологических лимфоузлов (размер лимфатических узлов по короткой оси менее 10 мм)
<i>Частичный ответ (ЧО)</i>	уменьшение суммы максимальных диаметров на $\geq 30\%$ по сравнению с исходным исследованием
<i>Стабилизация заболевания (СЗ)</i>	отсутствие достаточного уменьшения или увеличения суммы диаметров для отнесения к частичному ответу или прогрессированию
<i>Прогрессирование заболевания (ПЗ)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • увеличение суммы наибольших размеров не менее чем на 20 % (абсолютное увеличение должно быть не менее 5мм) по сравнению с временной точкой, имеющей наименьшую сумму наибольших размеров (надир) • появление новых очагов.
Нецелевые очаги	
<i>Полный ответ (ПО)</i>	исчезновение всех нецелевых образований
<i>Прогрессирование заболевания (ПЗ)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • «безусловное прогрессирование» имеющихся нецелевых очагов • появление новых очагов
<i>Не полный ответ и не прогрессирование заболевания</i>	наличие одного или нескольких нецелевых очагов и/или поддержание уровня опухолевого маркера выше нормальных пределов

Таблица . Оценка ответа опухоли по критериям RECIST 1.1

Целевые очаги	Нецелевые очаги	Новые очаги	Ответ
---------------	-----------------	-------------	-------

ПО	ПО	Нет	ПО
ПО	Не ПО не ПЗ	Нет	ЧО
ЧО	Не ПЗ	Нет	ЧО
СЗ	Не ПЗ	Нет	СЗ
ПЗ	Любое	Да или нет	ПЗ
Любое	ПЗ	Да или нет	ПЗ
Любое	Любое	Да	ПЗ

ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СЗ – стабилизация заболевания; ПЗ –