

Приложение к
к приказу №180
от «_23_» июня 2025 года
Министра здравоохранения
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И
РАДИОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО
НОЗОЛОГИИ «ОПУХОЛИ НЕВЫЯВЛЕННОЙ
ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ»**

ТАШКЕНТ – 2025

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Республиканского
специализированного научно-
практического медицинского центра
онкологии и радиологии
М.Н. Тилляшайхов



_____ 2025 год

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО
НОЗОЛОГИИ «ОПУХОЛИ НЕВЫЯВЛЕННОЙ
ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ»

ТАШКЕНТ – 2025

Оглавление

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «ОПУХОЛИ НЕВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ».....	5
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ «ОПУХОЛИ НЕВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ»	58
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ «ОПУХОЛИ НЕВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ»	76
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «ОПУХОЛИ НЕВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ».....	99

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ
«ОПУХОЛИ НЕВЫЯВЛЕННОЙ
ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ»**

ТАШКЕНТ – 2025

1. Вводная часть

- Краткая аннотация. Данный национальный клинический протокол по С76-С80 – Злокачественные новообразования неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций, разработана с целью формирование единой концепции по обеспечению своевременной и качественной диагностики, лечебной тактики, паллиативной помощи направленной на достижение контроля и профилактики злокачественных новообразований неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций в соответствии с современными научными данными, основанными на принципах доказательной медицины.

Настоящий национальный клинический протокол по нозологии злокачественные новообразования неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций, предназначен для оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Узбекистан.

- Коды МКБ-10:

Злокачественные новообразования неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций (С76–С80)	
Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций (С76):	
Код	Название
С76.0	– Головы, лица и шеи.
С76.1	– Грудной клетки.
С76.2	– Живота.
С76.3	– Таза.
С76.4	– Верхней конечности.
С76.5	– Нижней конечности.
С76.7	– Других неуточненных локализаций.
С76.8	– Поражение других и неточно обозначенных локализаций, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.
Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование лимфатических узлов (С77):	
С77.0	– Лимфатических узлов головы, лица и шеи.
С77.1	– Внутригрудных лимфатических узлов.
С77.2	– Внутрибрюшных 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 уточненных локализаций.
Злокачественное новообразование без уточнения локализации (C80).	
C80.0	– Злокачественное новообразование, первичная локализация неизвестна.
C80.9	– Злокачественное новообразование неуточненной первичной локализации.
Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1415	

- Коды МКБ-11:

Код	Название
	Новообразования неопределенного характера, кроме новообразований лимфоидной, кроветворной ткани, ткани центральной нервной системы или родственных им тканей
2F70	Новообразования полости рта или органов пищеварения неопределенного характера
2F71	Новообразования среднего уха, дыхательных органов или органов грудной полости неопределенного характера
2F72	Новообразования кожи неопределенного характера
2F73	Новообразования забрюшинного пространства неопределенного характера
2F74	Новообразования брюшины неопределенного характера
2F75	Новообразования молочной железы неопределенного характера
2F76	Новообразования женских половых органов неопределенного характера
2F77	Новообразования неопределенного характера мужских половых органов
2F78	Новообразования неопределенного характера органов мочевыделительной системы
2F79	Новообразования неопределенного характера глаза или придатков глаза
2F7A	Новообразования неопределенного характера эндокринных желез
2F7B	Новообразования кости или суставного хряща неуточненного характера
2F7C	Новообразования неопределенного характера соединительной или другой мягкой ткани
2F7Y	Новообразования неопределенного характера другой уточненной локализации
2F7Z	Новообразования неопределенного характера неуточненной локализации

Новообразования неизвестного характера, кроме новообразований лимфоидной, кроветворной ткани, ткани центральной нервной системы или родственных им тканей	
2F90	Новообразования полости рта или органов пищеварения неизвестного характера
2F91	Новообразования среднего уха, органов дыхания или внутригрудных органов неизвестного характера
2F92	Новообразования кожи неизвестного характера
2F93	Новообразования забрюшинного пространства неизвестного характера
2F94	Новообразования брюшины неизвестного характера
2F95	Новообразования молочной железы неизвестного характера
2F96	Новообразования женских половых органов неизвестного характера
2F97	Новообразования мужских половых органов неизвестного характера
2F98	Новообразования мочевыделительных органов неизвестного характера
2F99	Новообразование неизвестного характера глаза или его придатков
2F9A	Новообразования эндокринных желез неизвестного характера
2F9B	Новообразования неизвестного характера кости или суставного хряща
2F9C	Новообразования неизвестного характера соединительной ткани или других мягких тканей
2F9Y	Новообразования неизвестного характера другой уточненной локализации
2F9Z	Новообразования неизвестного характера неуточненной локализации
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1795904876	

- **Дата разработки и пересмотра протокола:**

2025-2028 год.

- **Организация, ответственная за разработку национального клинического протокола и стандартов:** Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии.

ЛИЦА, КОТОРЫЕ ВНЕСЛИ СВОЙ ВКЛАД В РАЗРАБОТКУ НАЦИОНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ И СТАНДАРТОВ:

- Члены междисциплинарной рабочей группы

1. Тилляшайхов Мирзагалеб Нигматович – д.м.н., профессор, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР);
2. Юсупбеков Аброрбек Ахмеджанович – д.м.н., профессор, заместитель директора по науке РСНПМЦОиР;
3. Жураев Миржалол Дехканович – д.м.н., профессор, руководитель абдоминального отдела РСНПМЦОиР;
4. Ибрагимов Шавкат Нарзикулович – д.м.н., руководитель отделения радиологии РСНПМЦОиР;
5. Нишанов Данияр Анарбаевич – д.м.н., заместитель директора по лечебным работам РСНПМЦОиР;
6. Камышов Сергей Викторович – д.м.н., руководитель отделений химиотерапии РСНПМЦОиР;
7. Рахимов Нодир Махаматович – д.м.н., директор межрегионарного хосписа города Самарканда;
8. Исмаилова Муножат Хаётовна – к.м.н., заведующий кафедрой онкологии ташкентской Медицинской Академии;
9. Хасанов Акбар Ибрагимович – д.м.н., руководитель отдела опухолей головы и шеи РСНПМЦОиР;
10. Абдукаримов Хуршид Ганжиевич – д.м.н., руководитель отделения опухолей опорно-двигательной системы РСНПМЦОиР;
11. Ахмедов Одилжон Мухамеджанович – к.м.н., заведующий отдела эндовизуальной хирургии РСНПМЦОиР;

- Список междисциплинарных авторов, дополнительная команда соавторов:

1. Камышов Сергей Викторович – д.м.н., руководитель отделений химиотерапии РСНПМЦОиР;
2. Туйджанова Хожиниса Хашимовна – заведующий обледения 1-химиотерапии РСНПМЦОиР;
3. Имамов Олим Абдилходжаевич – ведущий специалист отделения 1-химиотерапии РСНМПЦОиР;
4. Исраилова Феруза Абдухамидовна – ведущий специалист отделения 1-химиотерапии РСНМПЦОиР;

5. Хушвакова Сабина Уткировна – ведущий специалист отделения 1-химиотерапии РСНМПЦОиР;
6. Равшанова Насиба Бердиёровна – заведующий отделения 2-химиотерапии РСНМПЦОиР;
7. Израилбекова Камила Шавкатовна – ведущий специалист отделения 2-химиотерапии РСНМПЦОиР;
8. Норбекова Мунира Хамрокуловна – ведущий специалист отделения 2-химиотерапии РСНМПЦОиР;
9. Ниёзова Шахноза Хамойдиновна – ведущий специалист отделения 2-химиотерапии РСНМПЦОиР;
10. Мансурова Гуля Баходировна – заведующий отделения радиологии РСНМПЦОиР;

- Рецензенты:

Из республики:

Гофур-Охунов Мирза-Али Алиярович – д.м.н., профессор, Заведующий кафедрой “Онкологии с курсом УЗД” центра развития профессиональной квалификации медицинских работников Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Из зарубежа:

Дениш Пендхаркар – профессор, Президент ассоциации онкологов Индии, директор института Сарвадоя, Фаридабод, Индия;

- Номер и дата выписки из протокола обсуждения проекта национальных клинических протоколов на заседании междисциплинарной рабочей группы: заседание №5 междисциплинарной рабочей группы состоялось в 21 мая 2025 года.

- Краткое изложение и выписка из протокола заседания ученого совета онкологических направлений, которое было проведено в порядке AGREE: №5 Ученый Совет был проведен 23 мая 2025 года.

Экспертное заключение и редактирование по технической оценке национального клинического протокола и стандартов:

Из республики:

Исламов Хуршид Джамшидович – к.м.н., руководитель отдела колопроктологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Из зарубежа:

Ким Сергей – профессор департамента внешних связей Бундангского госпиталя Сеульского Национального Университета.

Экспертное заключение по оценке национального клинического протокола и стандартов специалистами экспертной группы Министерства здравоохранения:

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.Э, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

Выписка из протокола заседания координационного совета при Министерстве здравоохранения (дата, номер#).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АЛТ	–	Аланинтрансаминаза
АСТ	–	Аспартаттрансаминаза
АФП	–	Альфа-фетопротеин
ВПО		Выявленный первичный очаг
в/в	–	Внутривенно
в/м	–	Внутримышечно
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ГР	–	Грей
ГКСФ	–	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ЕД	–	Единицы
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
ЗНО	–	злокачественное новообразование
ИГХ	–	иммуно гистохимическое исследование
ИЦХ	–	иммуноцитохимическое исследование
ИФА	–	иммуноферментный анализ
КТ	–	компьютерная томография

ЛТ	– лучевая терапия
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛФК	– лечебная физкультура
МРТ	– магнитно резонансная томография
НЯ	– нежелательные явления
ОНПЛ	– опухоли невыявленной первичной локализации
ПСА	– простатспецифический антиген
ПХТ	– Полихимиотерапия
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография
РМЖ	– рак молочной железы
РОД	– разовая очаговая доза
РП	– рак печени
РЭА	– раково-эмбриональный антиген
РФП	– радиофармацевтический препарат
РЯ	– рак яичников
СОД	– сумарно очаговая доза
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
ССС	– сердечно сосудистая система
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФН	– фебрильная нейтропения
ХГЧ	– в-хорионический гонадотропин человек
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭГДС	– эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	– Электрокардиография
ЭхоКГ	– Эхокардиография
per os	– Перорально
ECOG	– 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/ПР – прогестероновые рецепторы
- 18F – ФДГ 18 фтордезоксиглюкоза
- TNM – (англ. Tumor, Nodus и Metastasis) международная классификация стадий развития раковых опухолей
- UICC – Международный союз борьбы с раком
- * – Препарат не зарегистрирован на территории Республики Узбекистан
- # – Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (off-label – офф-лейбл)

- Пользователи национального протокола и стандарта по данной нозологии:

- Врачи- онкологи;
- Врачи- взрослые хирурги;
- Химиотерапевты
- Радиотерапевты,
- Врачи общей практики;
- Организаторы здравоохранения;
- Врачи-терапевты;
- Студенты медицинских ВУЗов, магистры, ординаторы и аспиранты.

- Категория пациентов соответствующие данному клиническому протоколу и стандарту по данной нозологии: взрослые (старше 18 лет).

- Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины:

Таблица 1 – 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 метаанализа

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
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2 – Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Недостаточные доказательства эффективности или польза не перевешивает риск или существуют недостатки (нежелательные явления, высокая стоимость), вмешательство может быть рассмотрено
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3 – Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	<i>Сильная рекомендация:</i> все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными
В	<i>Условная рекомендация:</i> 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	<i>Слабая рекомендация:</i> 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

2. Основная часть

- Введение

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].

- Общая характеристика нозологии (ссылка на использованный источник: https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-1_2-16.pdf)

В связи с большой гетерогенностью опухоли обычно не удается выделить, какой клон клеток явился источником метастазирования, так как теряется 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.

По данным различных авторов, пациенты с ОНПЛ составляют от 3 до 5% онкологических пациентов, обратившихся за медицинской помощью [7–9]. ОНПЛ 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].

ОНПЛ составляют около 2–5% от всех злокачественных опухолей. Средний возраст пациентов составляет 60–70 лет, причем заболеваемость несколько выше у мужчин, чем у женщин. Среди всех онкологических заболеваний ОНПЛ занимают седьмое место по распространенности.

Мировая заболеваемость: 7–12 случаев на 100 000 населения в год. Пятилетняя выживаемость: менее 10%, что связано с агрессивностью и поздней диагностикой.

Локализация метастазов: Лимфатические узлы (35–40% случаев); Легкие (20–25%); Печень (15–20%); Кости (10–15%); Мозг (5–10%).

ОНПЛ классифицируются на основе гистологического типа и предполагаемой локализации первичного очага. Часто встречаются аденокарциномы (60–70%), недефференцированные карциномы (20–25%), плоскоклеточные карциномы (5–10%), нейроэндокринные опухоли (менее 5%).

При метастазах в лимфатические узлы шеи возможный первичный очаг: носоглотка, миндалины, щитовидная железа. Метастазы в лимфатические узлы надключичной области, возможный очаг: легкие, желудок, поджелудочная железа. Метастазы в брюшной полости, возможный очаг: яичники, желудок, поджелудочная железа. Метастазы в костях или коже без первичного очага.

Прогноз при ОНПЛ остается неблагоприятным. Средняя медиана выживаемости составляет 6–12 месяцев, а 5-летняя выживаемость – менее 10%. Однако у пациентов с изолированными лимфатическими метастазами или светлоклеточной морфологией опухоли прогноз может быть лучше.

Факторы, ухудшающие прогноз: Глубокая степень дифференцировки опухоли; высокая экспрессия онкомаркеров; метастазы в печени, костях или мозге.

Опухоли невыявленной первичной локализации представляют собой сложную диагностическую и терапевтическую проблему. Современные методы молекулярной диагностики, в частности NGS, позволяют в ряде случаев выявить возможный первичный очаг. Однако лечение остается эмпирическим и направленным на контроль болезни, а не на полное излечение. Улучшение прогноза возможно за счет внедрения персонализированной терапии, основанной на молекулярных характеристиках опухоли (https://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-1_2-16.pdf).

- Клиническая классификация:

Международная гистологическая классификация. В соответствии с гистологическим строением ОНПЛ, согласно рекомендациям ESMO (European Society for Medical Oncology, 2015 г.), целесообразно разделять на следующие группы [13]:

- 1) высокодифференцированные и умеренно дифференцированные аденокарциномы;
- 2) низкодифференцированные карциномы;
- 3) плоскоклеточный рак;
- 4) недифференцированная опухоль;

5) рак с нейроэндокринной дифференцировкой.

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

Стадирование. 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. Более конкретизированного общепринятого стадирования метастазов ОНПЛ в настоящее время не существует.

3. Методы, подходы диагностики, подходы медицинских вмешательств и диагностические процессы.

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

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

- 1) *анамнестических данных,*
- 2) *физикального обследования*
- 3) *лабораторных исследований.,*
- 4) *инструментального обследования*
- 5) *прижизненного патолого-анатомического и генетического обследования.*

Жалобы и анамнез:

• **Рекомендуется** сбор жалоб и анамнеза у пациента с предполагаемой опухолью с невыявленной первичной локализацией для выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, включающий выявление информации о ранее проводимых обследованиях (обязательно включая биопсии), наличие удаленных или регрессировавших очагов [1, 7, 8, 13–15].

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

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 гинекологом (женщины), исследование наружных половых органов, пальпация яичек (мужчины), оценка нутритивного статуса для определения тактики ведения пациента [1, 7].

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

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, 8, 16, 20]:

- клинический анализ крови;

- биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, билирубин, креатинин, мочевины, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), кальций, калий, натрий);

- общий анализ мочи.

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 [13, 15, 19, 22]:

- Определение уровня хорионического гонадотропина (бета-субъединица) (β -ХГЧ), альфа-фетопротеин (АФП) у лиц до 50 лет при наличии увеличенных медиастинальных лимфатических узлов и до 65 лет – при наличии увеличенных забрюшинных лимфатических узлов;

- β -ХГЧ у женщин репродуктивного возраста, имевших хотя бы одну беременность в анамнезе, независимо от ее исхода и давности;

- АФП – при поражении печени;

- Простатспецифический антиген (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) – при подозрении на первичную опухоль колоректальной локализации;
 - Цитологическое исследование – при наличии асцита или забрюшинной опухоли.
- Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Инструментальные диагностические исследования

- Пациентам с предполагаемой опухолью с невыявленной первичной локализацией **рекомендуется** выполнение следующих диагностических процедур:
 - Компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием [13, 16–18].
 - Магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза с контрастированием [15].
 - МРТ шеи [15].
 - Сцинтиграфии с туморотропными РФП в режиме "все тело" с последующей рентгенографией очагов накопления радиофармацевтического препарата (РФП) [1, 19, 20].
 - Эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), колоноскопии [1, 7, 13, 16];
 - Ультразвукового исследования (УЗИ) органов мошонки у мужчин — при повышении бета-субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГЧ) или альфа-фетопротеина (АФП) [15];
 - Маммографии – у женщин с поражением аксиллярных, над-/подключичных, медиастинальных, забрюшинных лимфатических узлов, печени, головного мозга, костей, при множественных очагах поражения [1, 13, 16].
 - КТ/МРТ головного мозга с контрастированием – при наличии подозрения на поражение головного мозга [13, 15, 19].
 - Позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) или ПЭТ костей, совмещенной с КТ всего тела (ПЭТ-КТ), для выявления первичной опухоли и

степени распространения болезни; при выполнении данного исследования проведение сцинтиграфии костей в режиме «все тело» (остеосцинтиграфии) нецелесообразно [17, 18, 21].

- Цистоскопии при подозрении на локализацию первичного очага в мочевом пузыре[15].

- Биопсия (трепанбиопсия) опухолей наружных локализаций, лимфатических узлов под визуальным контролем или (при необходимости) УЗИ навигацией [1, 8, 16, 20]

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

Комментарии: Применение ПЭТ-КТ при множественных метастазах иногда не дает желаемого результата, так как трудно отличить первичную опухоль от метастазов. Низкая метаболическая активность для 18 фтордезоксиглюкозы (18F-ФДГ) характерна также для бронхоальвеолярного рака, гепатоцеллюлярной карциномы, рака почки, карциноида, низкодифференцированных и некоторых других опухолей. По рекомендациям Национальной комплексной сети по борьбе с раком (NCCN) от 2016 года ПЭТ-КТ не рекомендуется в качестве первичного диагностического теста [16]. 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.

Иные диагностические исследования

Патолого-анатомическая и генетическая диагностика

- Рекомендуется пациентам с предполагаемой опухолью с невыявленной первичной локализацией выполнять биопсию опухолевых образований для морфологической верификации диагноза. Предпочтительным методом является трепанбиопсия опухолей наружных локализаций, лимфатических узлов под визуальным контролем [15].

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

- Рекомендуется пациентам с предполагаемой опухолью с невыявленной первичной локализацией выполнять патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала пораженного органа с применением иммуногистохимических методов (ИГХ) с определением уровня рецепторов

стероидных гормонов (рецепторы эстрогена (РЭ), рецепторы прогестерона (РП)), HER2 и других маркёров рака молочной железы у женщин с поражением аксиллярных, над-/подключичных, медиастинальных, забрюшинных лимфатических узлов, печени, брюшины и/или асцитом, плевры, головного мозга, костей, множественных очагах поражения для определения типа опухоли и попытки определения первичного очага [13, 15, 19, 22].

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

Комментарий: Определение ИГХ панели проводится с учетом морфологической картины при окраске гематоксилином и эозином и клинических данных (локализация очага, предположения о локализации первичной опухоли). При недостаточном количестве материала возможно использование иммуноцитохимического исследования биологического материала (ИЦХ).

- Пациентам с предполагаемой опухолью с невыявленной первичной локализацией **рекомендуется** выполнять молекулярно-генетическое исследование мутаций в биопсийном (операционном) материале для выявления первичного опухолевого очага, уточнения лечебной тактики, а также идентификации мутаций, определяющих чувствительность опухоли к таргетным препаратам [15]:

- При аденокарциноме: молекулярно-генетические исследования мутаций в генах EGFR, KRAS, NRAS, BRAF в биопсийном (операционном) материале и молекулярно-генетическое исследование транслокаций гена ALK ; оценка экспрессии TS, молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене TP53 в крови, определение полиморфизма гена DPD, молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене BRCA1 в крови, β -тубулина, патолого-анатомическое исследование белка к рецепторам HER2/neu с применением иммуногистохимических методов).

- При семейном онкологическом анамнезе: тесты на наследственные мутации.

- При плоскоклеточном раке: оценка экспрессии TS, TP, определение полиморфизма гена DPD, β -тубулина, определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР;

- При опухолях мезенхимального происхождения: транслокации, специфические для различных разновидностей сарком.

- Для оценки целесообразности иммунотерапии (пембролизумабом): 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).

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

• Пациентам с предполагаемой опухолью с невыявленной первичной локализацией **рекомендуется** выполнять молекулярно-генетические обследования для подтверждения диагноза и выбора алгоритма дальнейшего обследования [15]:

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

Комментарии: Целесообразность, спектр и последовательность молекулярно-генетических тестов в каждом конкретном случае желательно обсуждать со специалистами по молекулярной генетике, которые будут выполнять данный анализ. Патолого-анатомическое исследование является основой для установления диагноза злокачественной опухоли и выбора алгоритма дальнейшего обследования. Молекулярно-генетическое исследование является дополнительным и может помочь в выборе лечебной тактики и индивидуализации лечения пациента. Кроме того, отдельные мутации могут помочь в определении характера первичного очага. Данный перечень генетических тестов основан на возможности использования лекарственных средств у пациентов с разными первичными формами злокачественных опухолей, которые могут быть источниками опухолей неясной первичной локализации, для которых выявление или невыявление соответствующего изменения может повлиять на выбор лекарственных средств для лечения конкретного пациента.

Перечень обязательных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
2. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
3. Определение группы крови по системам АВО;
4. Определение резус-фактора;
5. Общий анализ мочи;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ
8. ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV) методом ИФА

9. ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно)
10. Комплекс серологических реакций на сифилис;
11. Рентген исследование (скопия, графия) грудной клетки;
12. Определение уровня хорионического гонадотропина (бета-субъединица) (β -ХГЧ), альфа-фетопротеин (АФП);
13. АФП – при поражении печени;
14. Простатспецифический антиген (ПСА) – у мужчин старше 40 лет;
15. 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;
16. Исследование уровня антигена аденогенных раков СА 19-9 в крови (СА- 19.9) – при подозрении на первичную опухоль поджелудочной железы или желчевыводящих путей;
17. Исследование уровня антигена аденогенных раков РЭА (РЭА) – при подозрении на первичную опухоль колоректальной локализации;
18. Ультразвуковое исследование комплексное (органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, периферических лимфоузлов, плевральной полости, молочных желез у женщин)
19. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием.
20. Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с контрастированием.
21. МРТ шеи.
22. Сцинтиграфия с опухолетропными РФП в режиме "все тело"
23. Рентгенография очагов накопления радиофармацевтического препарата.
24. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС),
25. Колоноскопия;
26. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки у мужчин — при повышении бета-субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГЧ) или альфа-фетопротеина (АФП);
27. Маммография – у женщин с поражением аксиллярных, над-/подключичных, медиастинальных, забрюшинных лимфатических узлов, печени, головного мозга, костей, при множественных очагах поражения.

- 28.КТ/МРТ головного мозга с контрастированием – при наличии подозрения на поражение головного мозга.
- 29.Позитронно эмиссионная томография (ПЭТ) или ПЭТ костей, совмещенной с КТ всего тела (ПЭТ-КТ), для выявления первичной опухоли и степени распространения болезни.
- 30.Цистоскопия при подозрении на локализацию первичного очага в мочевом пузыре.
- 31.Биопсия (трепанбиопсия) опухолей наружных локализаций, лимфатических узлов под визуальным контролем или (при необходимости) УЗИ навигацией.
- 32.Цитологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) *;
- 33.Гистологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) *;
- 34.Иммуногистохимический метод (ИГХ) с определением уровня различных рецепторов в зависимости расположения опухоли (локализация очага, предположения о локализации первичной опухоли)*.
- 35.Диагностическая видеоторакоскопия или видеолапароскопия при невозможности выполнения и при неэффективности трепан или пункционной биопсии опухолей грудной и брюшной полости, малого таза;
- 36.ЭКГ;
- 37.ЭхоКГ;

Перечень дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР;
2. ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно);
3. ПЦР на COVID-19;
4. Определение КЩС и газов крови;
5. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
6. Стандартное цитогенетическое исследование;
7. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
8. ProBNP;
9. Прокальцитонин;
- 10.Антитромбин III, Д-димер;
- 11.Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ;

- 12.ИФТ периферической крови;
 - 13.Стандартное –цитогенетическое исследование;
 - 14.Молекулярно-генетическое исследования опухолей (биопсийных и послеоперационных материалов, стеклблоков, жидкостей, свободно циркулирующие опухоли ДНК);
 - 15.Фиброларингоскопия;
 - 16.Фибробронхоскопия;
 - 17.Экскреторная урография;
 - 18.Рентгеноскопическое исследование желудка, 12 перстной кишки и поджелудочной железы с контрастированием (двойное контрастирование);
 - 19.Радиоизотопное сканирование щитовидной железы;
 - 20.УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
 - 21.МРТ-головного мозга;
 - 22.Холтеровское – мониторингирование ЭКГ;
- * Если ранее не проводилось.
- ** Необходимо выполнять при начале заболевания и при рестадировании.

Показания для консультации специалистов:

- **консультация кардиолога** (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии ССС);
- **консультация гинеколога** (при наличии симптомов объемного образования органов малого таза, для исключения семейных форм рака, сочетанных ЗНО);
- **консультация врача акушера-гинеколога/репродуктолога** до начала лечения по поводу РПЖЖ для обсуждения возможных вариантов вспомогательных репродуктивных технологий при желании пациента в будущем иметь детей, а также с целью предотвращения нежелательной беременности пациентов детородного возраста о необходимости использовать надежные средства контрацепции в период противоопухолевой лекарственной терапии и в ближайшее время и после нее [5];
- **консультация невропатолога** (при сосудистых мозговых нарушениях, в том числе инсультах, травмах головного мозга, эпилепсии, миастении, нейроинфекционных заболеваниях, а также во всех случаях потери сознания);
- **консультация эндокринолога** (при наличии сопутствующей патологии

эндокринных органов);

- **консультация сосудистого хирурга** (при наличии варикозной болезни, врожденных/приобретенных патологий сосудов);
- **консультация пульмонолога** (при наличии остаточной патологий со стороны паренхимы легких, после перенесенного воспалительного процесса бактериального/вирусного/неясного генеза).
- **консультация других специалистов по поводу наличия сопутствующих патологий:** гинеколога (острые и хронические заболевания женских половых органов), фтизиатра (туберкулез в анамнезе), инфекционист (хронический гепатиты) и др.
- **консультация нефролога** (при наличии сопутствующей патологии со стороны почек, гиперазотемия).
- **консультация фтизиатра** – при подозрении на туберкулез легкого и наличии периферических образований.

- Диагностический алгоритм:

Алгоритмы действий врача

1 уровень. Этапы диагностики и лечения

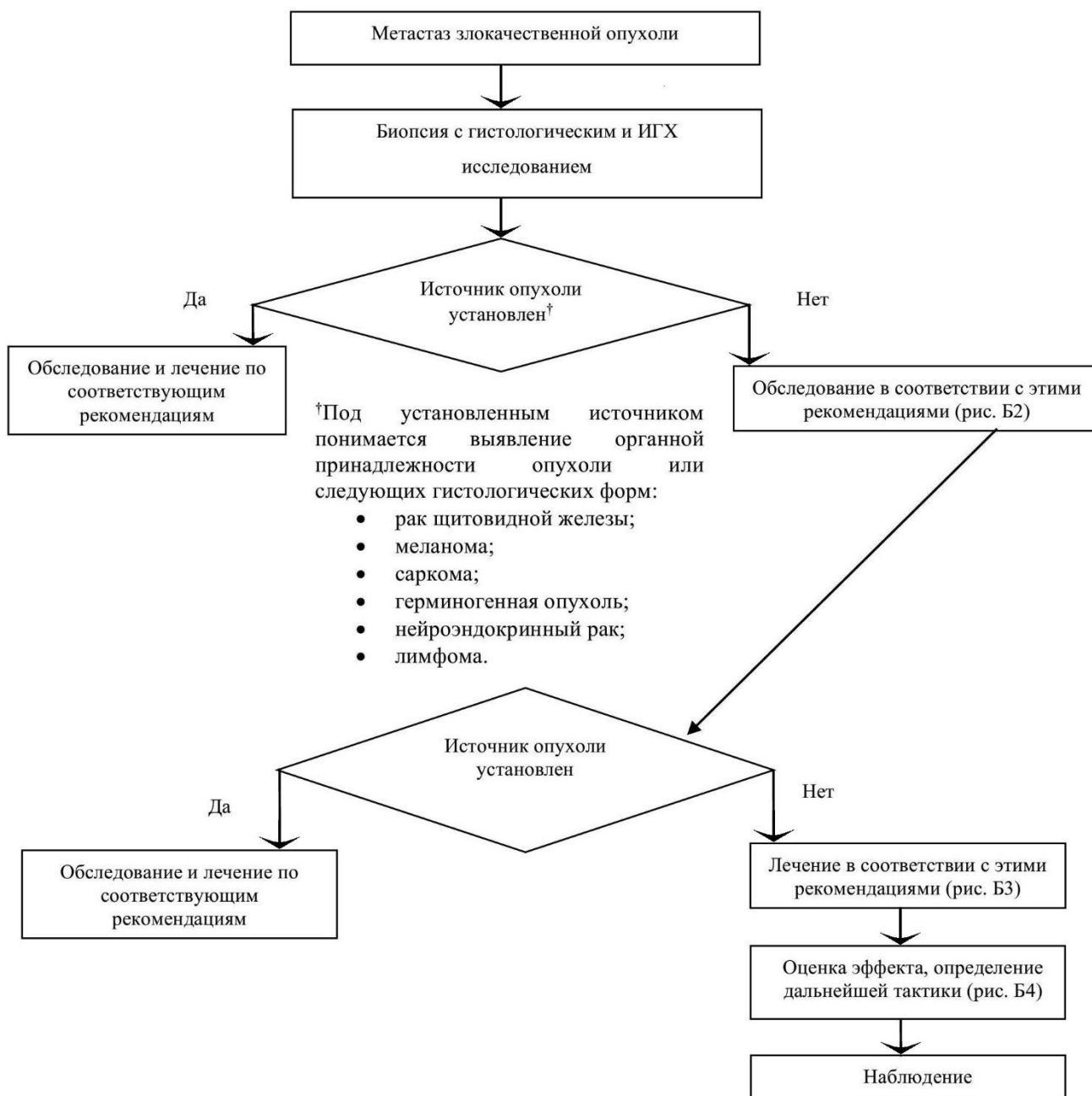


Рис. 1. Этапы диагностики и лечения ОНПЛ.

2 уровень. Действия врача при необходимости обследования по данным рекомендациям

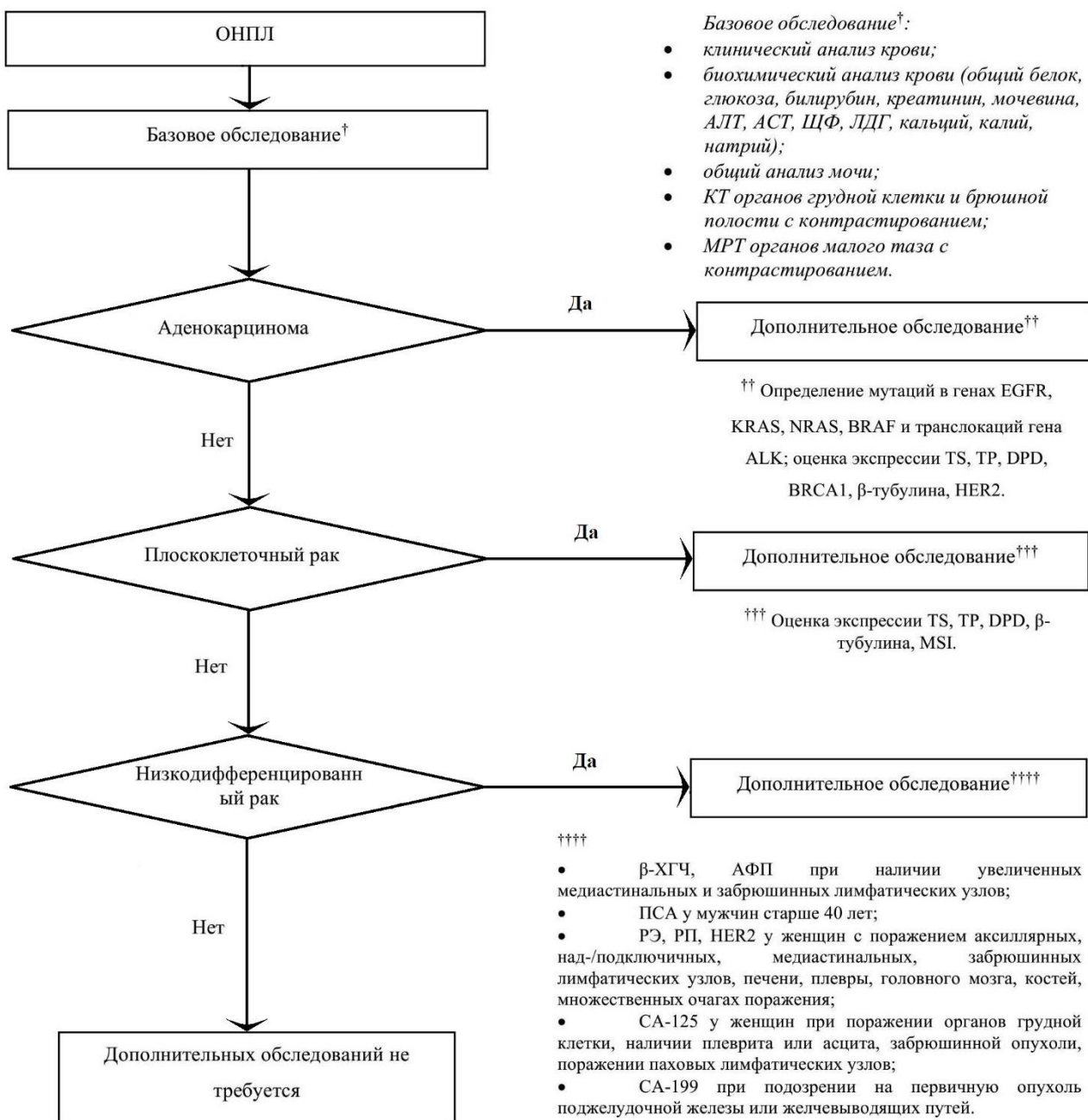


Рис. 2. Алгоритм обследования пациентов с ОНПЛ.

2 уровень. Действия по лечению опухолей неясной первичной локализации

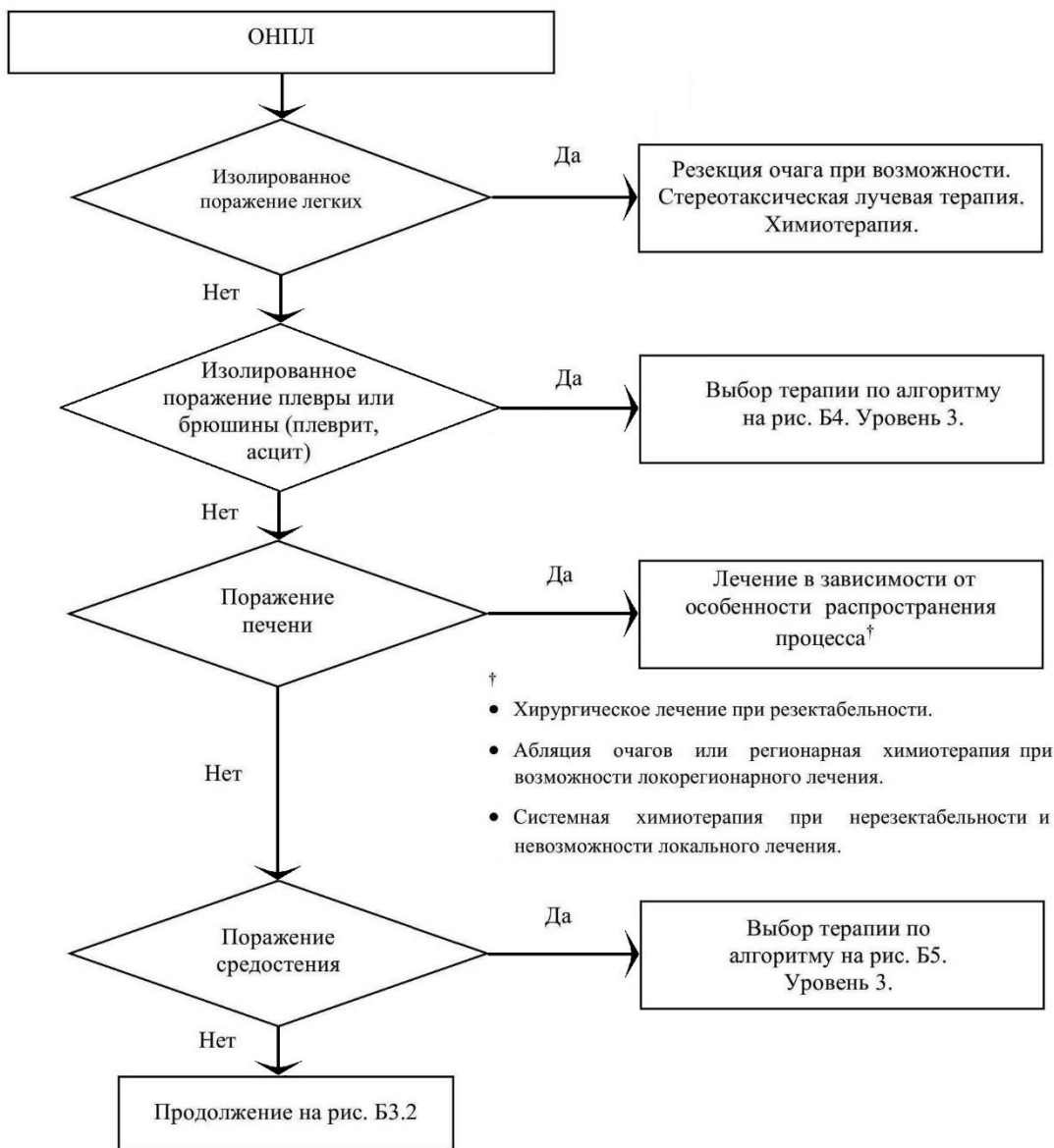


Рис. 3. Алгоритм лечения пациентов с ОНПЛ.

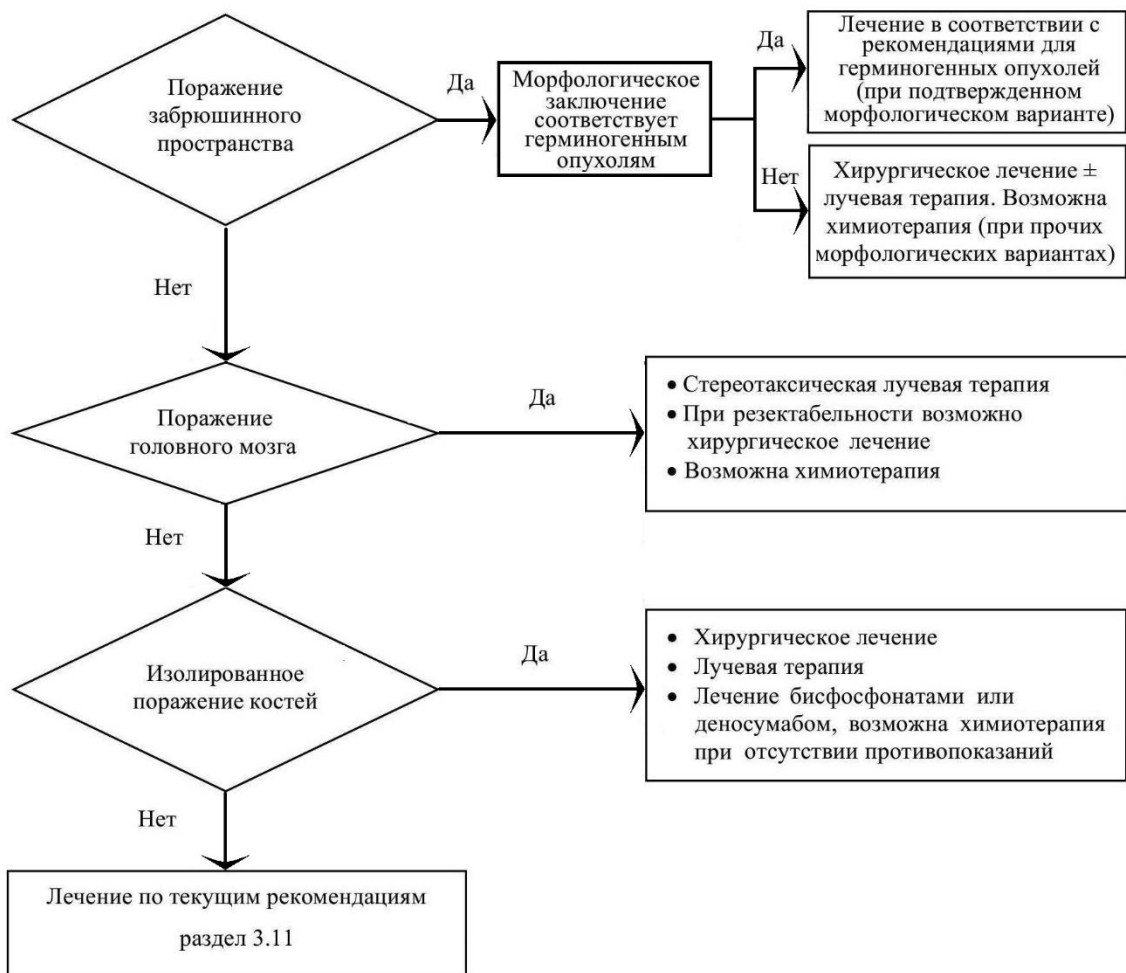


Рис. 4. Алгоритм лечения пациентов с ОНПЛ (продолжение).

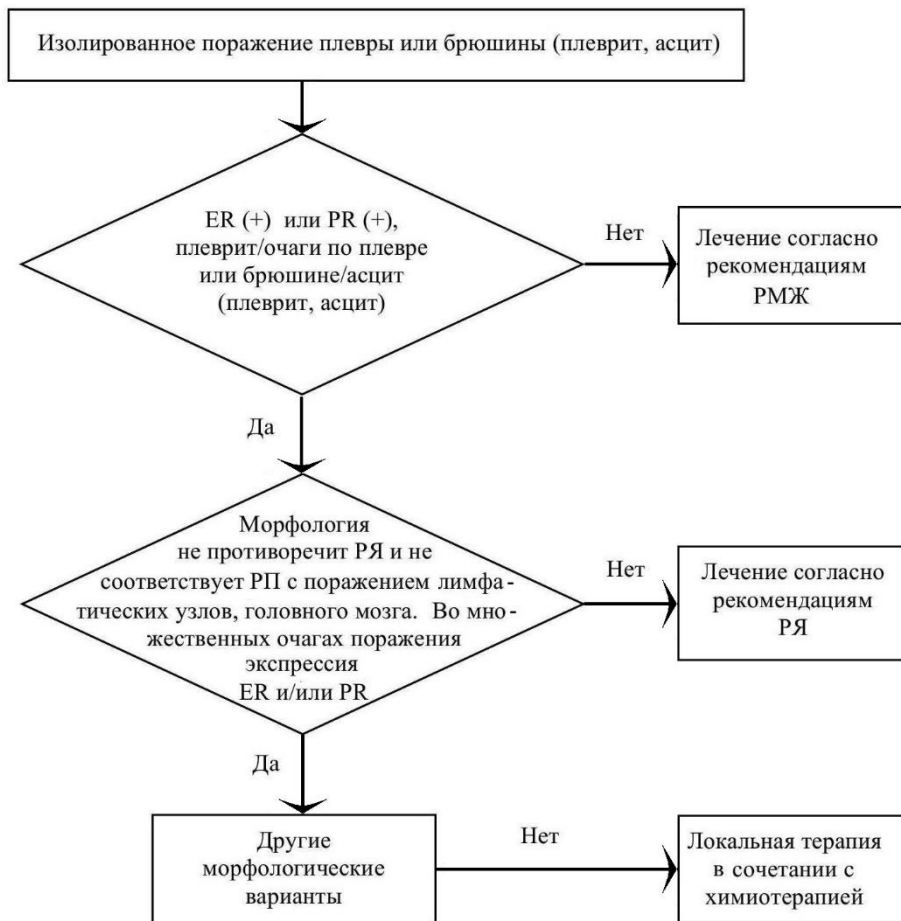


Рис. 5. Уровень 3. Шаги алгоритма лечения пациентов с изолированным поражением плевры или брюшины.

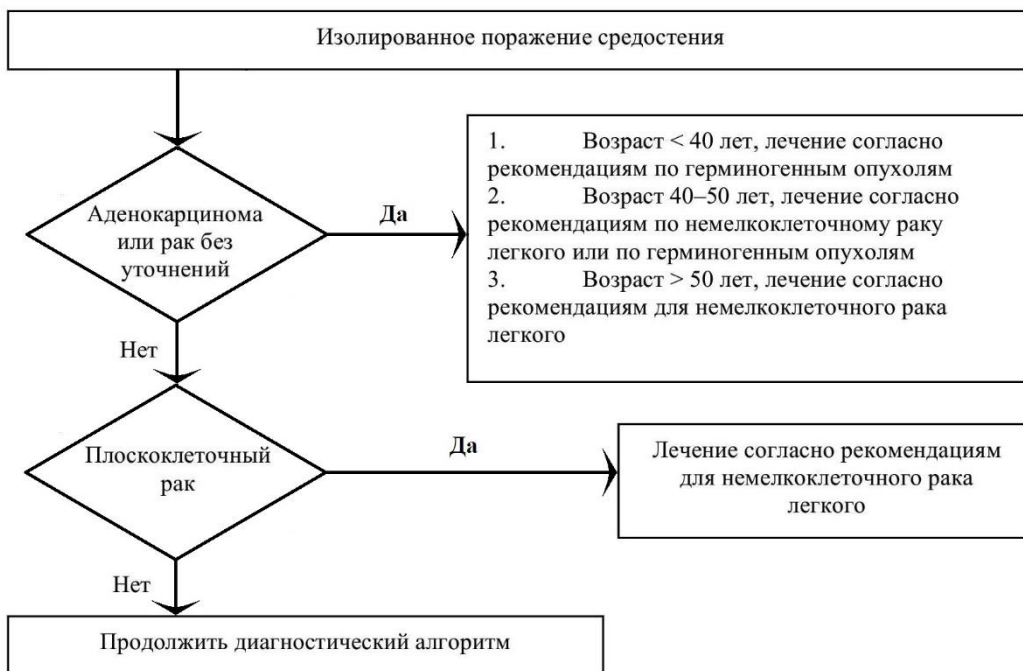


Рис. 6. Уровень 3. Шаги алгоритма лечения пациентов с изолированным поражением средостения.

Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

№	Критерий	Опухоли невыявленной первичной локализации	Дифференциальные диагнозы
1	Гистологический тип	Аденокарцинома, плоскоклеточный рак, недифференцированные опухоли	Первичные опухоли (рак лёгкого, рак желудка, колоректальный рак и др.)
2	Иммуногистохимия	CK7, CK20, TTF-1, PSA, HER2, ER, PR, S100, CDX2	Специфическая иммуногистохимическая окраска (например, TTF-1 – рак лёгкого, PSA – рак простаты)
3	Локализация метастазов	Лимфоузлы, печень, лёгкие, кости, мозг	Характерные метастазы (например, остеотропные – рак простаты, гепатотропные – рак поджелудочной железы)
4	Клинические признаки	Общие симптомы – похудение, слабость, болевой синдром, лихорадка	Специфическая симптоматика (например, кровохарканье при раке лёгкого, дисфагия при раке пищевода)
5	Лабораторные исследования	Повышение онкомаркеров (CEA, СА 19-9, AFP, PSA и др.)	Отличие в онкомаркерах (например, AFP – гепатоцеллюлярная карцинома, СА 125 – рак яичников)
6	Инструментальная диагностика	КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, эндоскопия, биопсия	Локализация первичного очага по данным КТ, МРТ, эндоскопии
7	Ответ на терапию	Частичный или полный ответ на эмпирическую терапию (химиотерапия, иммунотерапия)	Специфическая чувствительность к таргетной терапии (например, HER2-позитивный рак молочной железы)

Дифференциальная диагностика опухолей невыявленной первичной локализации

Признак	Метастатическая аденокарцинома	Метастатическая плоскоклеточная карцинома	Метастатическая нейроэндокринная опухоль	Метастаз меланомы	Метастатическая герминогенная опухоль
Гистологическая характеристика	Железистая структура, муцинопродукция	Межклеточные мостики, ороговение	Мономорфные клетки, гранулярная цитоплазма, хроматин «соль и перец»	Вытянутые клетки, пигмент	Гигантские клетки, эмбриональные структуры
Иммуногистохимия	CK7+, CK20±, TTF-1±, CDX2±	p63+, CK5/6+	Synaptophysin+, Chromogranin+, CD56+	S100+, HMB-45+, Melan-A+	PLAP+, AFP+, hCG+
Типичные локализации первичного очага	Лёгкое, поджелудочная железа, ЖКТ	Головная и шейная область, лёгкие	Лёгкие, кишечник, поджелудочная железа	Кожа, глаза, слизистые оболочки	Яички, средостение
Маркеры крови	CEA, CA19-9	SCC	NSE, Chromogranin A	S100, LDH	AFP, hCG
Особенности клинической картины	Часто поражение печени, костей, лёгких	Чаще поражает лимфатические узлы шеи	Медленный рост, карциноидный синдром	Кожные метастазы, пигментация	Молодой возраст, быстрый рост
Лечение	Химиотерапия, таргетная терапия	Химиотерапия, лучевая терапия	Соматостатин, химиотерапия	Иммунотерапия, таргетная терапия	Химиотерапия, лучевая терапия

4. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

5. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

Показания для плановой госпитализации:

- 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.

Показания для экстренной госпитализации:

- 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.

6. Тактика лечения на стационарном уровне:

6.1 Немедикаментозное лечение:

- Двигательные режимы, используемые в больницах и госпиталях, делятся на:
I – строгий постельный, II – постельный, III – палатный (полупостельный) и IV – свободный (общий).
- При проведении неoadъювантной или адъювантной химиотерапии - режим III (палатный). В раннем послеоперационном периоде - режим II (постельный), с дальнейшим его расширением до III, IV по мере улучшения состояния и заживления швов.
- Диета. Для больных в раннем послеоперационном периоде – голод, с переходом на стол №15. Для пациентов получающих химиотерапию стол - №15. Больные с сахарным диабетом – стол №9. Больные после операции в ЖКТ – стол №1.

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 (ВПО) 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 целью.

Лучевая терапия при невозможности применения хирургического метода может быть показана при изолированном поражении лимфатических узлов или органа при потенциальной чувствительности опухоли к облучению. Возможно применение лучевой терапии (ЛТ) и с симптоматической целью.

Так как опухоль невыявленной первичной локализации предполагает диссеминированный процесс, основным методом лечения является лекарственная терапия.

Терапия строится на индивидуальной основе с учетом клинимо-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. Оценка эффективности терапии проводится каждые 6–8 недель лечения. Для оценки терапии должны использоваться те же методы лучевой диагностики и объективных измерений, что и до начала лечения. Смена режима лечения производится при доказанном объективными методами (КТ, МРТ, УЗИ, ПЭТ-КТ) прогрессировании заболевания. Модификация режима лечения производится при появлении признаков токсичности, не позволяющих провести запланированное лечение в полном объеме.

Лучевая терапия:

Целевая функция лучевой терапии при опухолях невыявленной первичной локализации:

- радикальная лучевая терапия;

- паллиативная лучевая терапия;
- симптоматическая лучевая терапия.

В самостоятельном, пред-или послеоперационном режиме.

Показания к лучевой терапии:

- При олигометастатической болезни (до 3 очагов) возможна стереотаксическая аблативная ЛТ очагов поражения (SABR).
- У больных, не относящихся к группам, указанным в разделах 6.3–6.12., при изолированном поражении лимфатических узлов после лимфодиссекции рекомендуется рассмотреть возможность проведения адьювантной ЛТ в следующих случаях:
 - поражение лимфоузлов одной зоны с экстранодальным распространением;
 - при подтверждении метастатического поражения нескольких лимфатических узлов. При метастазах в костях возможно проведение ЛТ с обезболивающей целью.

Противопоказания к лучевой терапии

Абсолютные противопоказания:

- психическая неадекватность больного;
- лучевая болезнь;
- гипертермия >38 градусов;
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше

Относительные противопоказания:

- беременность;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, печени, почек);
- сепсис;
- активный туберкулез легких;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

Способы лучевой терапии:

- Дистанционная ЛТ:
- 2-х мерная конвенциональная (стандартная) лучевая терапия (2D RT);
- 3-х мерная конформная лучевая терапия (3D CRT);
- интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT);
- лучевая терапия, управляемая по изображениям (IGRT);
- лучевая терапия, синхронизированная с дыханием (4D RT);
- стереотаксическая радиохирургия (SRS);
- стереотаксическая радиотерапия (SRT);
- томотерапия на томоаппаратах
- Интраоперационная лучевая терапия (IORT);
- Брахитерапия.

Оборудование для лучевой терапии:

- рентгеновский симулятор;
- компьютерный томограф с функцией виртуальной симуляции (плоская дека стола, система наружных лазеров и т.п.);
- магнитно-резонансный томограф с функцией виртуальной симуляции (плоская дека стола, система наружных лазеров и т.п.);
- аппарат для дистанционной гамма терапии на Co-60;
- низкоэнергетический линейный ускоритель с граничной энергией 4-6 Мэв;
- высокоэнергетический линейный ускоритель с граничной энергией 6-15-18 Мэв;
- аппарат для интраоперационной лучевой терапии;
- аппарат для брахитерапии с ионизирующими источниками излучения Co-60 или Ir-192;

Лучевая терапия при метастазах в головной мозг.

1. Тотальное облучение головного мозга до С1 шейного позвонка:
 - РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-40 Гр;
 - РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-35 Гр;
 - РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-33 Гр;
 - РОД 4,0 Гр 5 фракций СОД 20 Гр.
2. Локальное облучение головного мозга

- стереотаксическая радиохирургия (SRS) - РОД 10,0 – 30,0 Гр 1 фракция при размерах метастаза не более 3 см в диаметре;
- стереотаксическая радиотерапия (SRT) – РОД 6,0-10,0 Гр 3-5 фракций при размерах метастаза от 3,0 до 6,0 см;
- локальное облучение метастазов РОД 2,0-3,0 до СОД 20-60 Гр.

Лучевая терапия при метастазах в кости скелета.

- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 40-50 Гр;
- РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 40-50 Гр;
- РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 39-45 Гр;
- РОД 4,0 Гр 3-5 фракций в неделю СОД 20-40 Гр;
- РОД 8,0 Гр 1-2 фракции

6.2. Медикаментозное лечение:

Химиотерапия:

Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения:

- неoadъювантная химиотерапия опухолей назначается до операции, с целью уменьшения неоперабельной опухоли для проведения операции, а так же для выявления чувствительности раковых клеток к препаратам для дальнейшего назначения после операции.
- адъювантная химиотерапия назначается после хирургического лечения для предотвращения метастазирования и снижения риска рецидивов.
- лечебная химиотерапия назначается для уменьшения метастатических раковых опухолей.

В зависимости от локализации и вида опухоли химиотерапия назначается по разным схемам и имеет свои особенности.

Показания к химиотерапии:

- цитологически или гистологически верифицированные ЗНО;
- при лечении нерезектабельных опухолей;
- метастазы в других органах или регионарных лимфатических узлах;
- рецидив опухоли;
- удовлетворительная картина крови у пациента: нормальные показатели гемоглобина и гемокрита, абсолютное число гранулоцитов – более 200,

тромбоцитов – более 100000;

- сохраненная функция печени, почек, дыхательной системы и ССС;
- возможность перевода неоперабельного опухолевого процесса в операбельный;
- отказа пациента от операции;
- улучшение отдаленных результатов лечения при неблагоприятных гистотипах опухоли (низкодифференцированный, недифференцированный).

Противопоказания к химиотерапии:

Противопоказания к химиотерапии можно разделить на две группы: абсолютные и относительные.

Абсолютные противопоказания:

- гипертермия >38 градусов;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы печени, почек);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- психические заболевания;
- неэффективность данного вида лечения, подтвержденная одним или несколькими специалистами;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше (смотри приложение).

Относительные противопоказания:

- беременность;
- интоксикация организма;
- активный туберкулез легких;
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

6.3. 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 [16].

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

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

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

- У пациентов женского пола рекомендуется лечение в соответствии со стандартами, разработанными для рака молочной железы [17].

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

- У пациентов мужского пола рекомендуется выполнять аксиллярную лимфаденэктомию, возможно проведение лучевой терапии при наличии показаний [18].

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

6.5. 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 [19].

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

Комментарии: Данный подтип ОНПЛ по течению сходен с герминогенными опухолями неблагоприятной прогностической группы.

Таблица 4. Возможные режимы химиотерапии при низкодифференцированных ОНПЛ с преимущественным поражением лимфоузлов осевой локализации [24].

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
PaC	#Паклитаксел**	200мг/м2	В/в	1-й	21
	#Карбоплатин**	AUC-6	В/в	1-й	
CarD	Доцетаксел**	65 мг/м2	В/в	1-й	21
	#Карбоплатин**	AUC-6	В/в	1-й	
GP	#Гемцитабин**	1250 мг/м2	В/в	1-й, 8-й	21
	#Цисплатин**	100 мг/м2	В/в	1-й	
ВЕР ^{1,3}	Блеомицин**	30 мг	В/в	1-й, 3-й, 5-й	21
	Этопозид**	100 мг/м2	В/в	1-й – 5-й	
	#Цисплатин**	20 мг/м2	В/в	1-й – 5-й	
ЕР ^{1,2}	#Этопозид**	120 мг/м2	В/в	1-й – 3-й	21
	#Цисплатин**	80 мг/м2	В/в	1-й	

¹Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии.

²Возможна замена #цисплатина** на #карбоплатин** в соответствующих дозах.

³ Для подтипа ОНПЛ по течению сходно с герминогенными опухолями

6.6. 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 [20].

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

6.7. Лечение пациентов низкодифференцированной нейроэндокринной карциномой невыясненной первичной локализации

- **Рекомендуется** проводить лечение данной категории пациентов по принципам и рекомендациям, разработанным для мелкоклеточного рака легкого [21].

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.

6.8. Лечение пациентов высокодифференцированными нейроэндокринными карциномами с низкой пролиферативной активностью

- **Рекомендуется** проводить лечение данной категории пациентов по принципам и рекомендациям, разработанным для нейроэндокринных опухолей [22].

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

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

6.9. Канцероматоз брюшины у пациентов женского пола

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

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

Комментарий: Течение заболевания у пациентов напоминает рак яичников. Ведение пациентов осуществляется на основании рекомендаций для данного заболевания с учетом стадии процесса.

6.10. 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 [16].

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.

6.11. 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 [24].

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.

6.12. 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 [25, 26].

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

6.13. Лечение пациентов ОНПЛ, не относящейся к вышеперечисленным группам

- **Рекомендуется** проводить лечение пациентов с ОНПЛ, не относящейся к вышеперечисленным группам, препаратами и режимами, перечисленными в таблицах 5 и 6, в соответствии с гистологическим видом опухоли [15].

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

Комментарий: В связи с низкой чувствительностью таких опухолей к терапии предпочтение отдается малотоксичным видам терапии. Выбор препаратов основывается на предположении о наиболее частом расположении источника ОНПЛ в органах желудочно-кишечного тракта и легких. Использование полихимиотерапии (таблица 5, 6) оправданно только у пациентов в удовлетворительном состоянии с агрессивно протекающим заболеванием. При наличии у пациентов метастатического поражения костей показано применение бисфосфонатов или деносумаба** для профилактики осложнений со стороны костной ткани. Их применение также показано при ограничении поражения одной

анатомической зоной (например, изолированные метастазы в печени) и доступности локальных или локорегионарных методов лечения данных очагов, например резекции очага, абляции очага, лучевой терапии (в том числе стереотаксической), изолированной перфузии и других [1, 7, 13, 15, 16].

При множественных метастазах кости (3 и более очагов), сопровождающихся болевым синдромом, подтвержденных данными скинтиграфии с туморотропными РФП в режиме "все тело" и верифицированных при КТ, рентгенографии или МРТ, эксперты рекомендуют рассмотреть возможность и необходимость проведения радионуклидной терапии остеотропными радиофармпрепаратами.

У пациентов ОНПЛ с метастазами в костный мозг, подтвержденными аспирационной биопсией методом стерильной пункции и ECOG не более 2 (приложение Г), рассмотреть возможность проведения противоопухолевого лекарственного лечения (монокимиотерапия #паклитакселом или антрациклинами или фторпиримидином, 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 5. Возможные режимы терапии пациентов аденокарциномой неясной первичной локализации [27].

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
CarPac	#Паклитаксел**	200 мг/м ²	В/в	1-й	21
	#Карбоплатин **	AUC-6	В/в	1-й	
CarD	#Доцетаксел **	65 мг/м ²	В/в	1-й	21
	#Карбоплатин **	AUC-6	В/в	1-й	
GP	#Гемцитабин **	1250 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	21
	#Цисплатин **	75 мг/м ²	В/в	1-й	
GD	#Гемцитабин **	1000 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	21
	#Доцетаксел**	75 мг/м ²	В/в	8-й	
EP ^{1,2}	#Этопозид**	120 мг/м ²	В/в	1-й – 3-й	21
	#Цисплатин**	80 мг/м ²	В/в	1-й	
mFOLFOX	Оксалиплатин**	85 мг/м ²	В/в	1-й	14

6 ¹	Кальция фолинат**	200 мг/м ²	В/в	1-й	
	Фторурацил**	400 мг/м ²	В/в, стр.	1-й	
	Фторурацил**	2400 мг/м ²	В/в, 46–48 ч.	1-й	
	Фторурацил**				
СареОх	Оксалиплатин**	130 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Капецитабин**	850–1000 мг/м ²	Р.О. 2 раза в день	1-й – 14-й	
CarI	Иринотекан**	60 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й, 15-й	28
	#Карбоплатин**	AUC5	В/в	1-й	
GI	Иринотекан**	100 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	21
	#Гемцитабин**	1000 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	
	#Пембролизумаб ** ³	2 мг/кг или 200 мг	В/в	1-й	21
	#Ниволумаб ** ³	3 мг/кг или 240 мг	В/в	1-й	14
	#Ниволумаб ** ³	480 мг	В/в	1-й	28
FolFiri	Иринотекан**	180 мг/м ²	В/в	1-й	14
	Кальция фолинат**	200 мг/м ²	В/в	1-й	
	Фторурацил**	400 мг/м ²	В/в, стр.	1-й	
	Фторурацил**	2400 мг/м ²	В/в, 46–48 ч.	1-й	
FOLFIRIN OX ^{5,6}	#Оксалиплатин	85 мг/м ²	В/в	1-й	14
	** #Иринотекан	180 мг/м ²	В/в	1-й	
	** #Кальция фолинат**	400 мг/м ²	В/в	1-й	
	#Фторурацил **	400 мг/м ²	В/в, стр.	1-й	
	#Фторурацил **	2400 мг/м ²	В/в, 46–48ч.	1-й	
Капецитаб ин**	#Капецитабин **	850 – 1250 мг/м ²	Внутри x 2 раза в день	1-14-й дни	21

Капецитабин** плюс лучевая терапия (еженедельно – 5 недель)	#Капецитабин **	625 –825 мг/м ²	Внутри x 2 раза в день	С 1 по 5-й дни или С 1 по 7-й дни лучевой терапии	5 недель
---	-----------------	----------------------------	------------------------	--	----------

¹ Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии.

² Возможна замена #цисплатина** на #карбоплатин** в соответствующих дозах.

³ Только при наличии MSI в опухолевой ткани, определенной описанными выше методами.

⁴ Во второй или последующих линиях лечения.

⁵ Рассмотреть назначение Г-КСФ с 4 до 6 или 8 дня

⁶ Назначение данного режима рекомендовано пациентам с ECOG 0-1, возрасте до 65 лет и предполагаемой первичной локализацией опухоли в органах ЖКТ.

Таблица 6. Возможные режимы терапии пациентов плоскоклеточным раком неясной первичной локализации [27].

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
PCF	#Паклитаксел**	175 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин**	100 мг/м ²	В/в	1-й	
	#Фторурацил**	500 мг/м ² /сут	В/в, 24 ч.	1-й – 5-й	
DCF	Доцетаксел **	75 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин**	75 мг/м ²	В/в	1-й	
	#Фторурацил**	750 мг/м ² /сут	В/в, 24- часовая инфузия	1-й – 5-й	

mFOLFOX6 ¹	#Оксалиплатин** #Кальция фолинат** #Фторурацил** #Фторурацил**	85 мг/м2 200 мг/м2 400 мг/м2 2400 мг/м2	В/в В/в В/в, стр. В/в, 46–48 ч.	1-й 1-й 1-й 1-й	14
GP ¹	#Гемцитабин ** Цисплатин**	1250 мг/м2 75 мг/м2	В/в В/в	1-й 1-й, 8-й	21
РС	#Паклитаксел** Цисплатин**	175 мг/м2 60 мг/м2	В/в В/в	1-й 1-й	21
PF ¹	Цисплатин** #Фторурацил**	20 мг/м2 700 мг/м2	В/в В/в, 24- часовая инфузия	1-й – 5-й 1-й – 5-й	28
ДС	Доцетаксел** Цисплатин**	75 мг/м2 75 мг/м2	В/в В/в	1-й 1-й	21
	#Пембролизумаб** ²	2 мг/кг или 200 мг	В/в	1-й	21
	#Ниволумаб ** ²	3 мг/кг или 240 мг	В/в	1-й	14
	#Ниволумаб** ²	480 мг	В/в	1-й	28
Капецитаб ин**	#Капецитабин **	850 – 1250 мг/м2	Внутрь х 2 раза в день	1-14-й дни	21
Капецитаб ин** плюс лучевая терапия (еженедель но – 5 недель)	#Капецитабин **	625 – 825 мг/м2	Внутрь х 2 раза в день	С 1 по 5-й дни или С 1 по 7-й дни лучевой терапии	5 недель

¹Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии.

²Только при наличии MSI в опухолевой ткани, определенной описанными выше методами. Во второй или последующих линиях терапии.

6.14. 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 эмпэгфилгастимом**, или пэгфилгастимом, или другими колониестимулирующими факторами с целью первичной профилактики фебрильной нейтропении (ФН) [28, 29].

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

Комментарии: Первичная, вторичная профилактика проводится согласно существующим рекомендациям [28, 29]. Лечение ФН с применением антибактериальных препаратов и колониестимулирующих факторов проводится согласно существующим рекомендациям [28, 29].

- Пациентам с опухолью с невыявленной первичной локализацией профилактика тошноты и рвоты на фоне химиотерапии, лучевой терапии и/или химиолучевой терапии проводится согласно данным о частоте тошноты и рвоты противоопухолевого препарата или зоны облучения. Используют следующие противорвотные препараты: антагонисты NK1-рецепторов (апрепитант или фосапрепитант), антагонисты серотониновых рецепторов (ондансетрон** и палонсетрон), дексаметазон**, стимуляторов моторики кишечника (метоклопрамид**), транквилизаторы, H2-гистаминовые блокаторы рецепторов, антипсихотики (оланзапин**) в соответствии с существующими рекомендациям [26, 30, 31, 32].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Применение остеомодифицирующих агентов: бисфосфонатов и деносумаба**, а также препаратов кальция и кальциферола **рекомендуется** пациентам с метастатическим поражением костной системы (золедроновая кислота** 4 мг в/в капельно 1 раз в 28 дней или другие бисфосфонаты, 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 бисфосфонаты, деносумаб** 60 мг п/к 1 раз в 6 месяцев) при использовании аналогов антагонистов лютеинизирующего гормона рилизинг- гормона (ЛПРГ), ингибиторов ароматазы,

лучевой или хирургической кастрации согласно существующим рекомендациям [33, 34].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется** пациентам, получающим лекарственную противоопухолевую терапию, проводить профилактику и лечение анемии согласно существующим рекомендациям с применением антианемических препаратов: рекомбинантных форм человеческого эритропоэтина (эпоэтин альфа**, эпоэтин бета**, дарбэпоэтин альфа**), препаратов железа для парентерального введения (железа (III) гидроксид сахарозный комплекс** или железа (III) карбоксималтозат**), заместительной гемотрансфузии, цианокобаламина**, фолиевой кислоты**, энтерального и парентерального питания, коррекции почечной и печеночной недостаточности [35,36.

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

- Коррекция осложнений при использовании рибоциклиба**, палбоциклиба, абемациклиба, CDK 4/6, PIK3CA , используемых для лечения метастатических форм люминального, Her-2/неу отрицательного рака, проводится согласно степени тяжести с применением глюкокортикостероидов, редукции дозы и/или отмены препарата в соответствии с инструкцией к препарату и существующими рекомендациями [37].

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

- Для лечения осложнений на фоне терапии противоопухолевыми средствами- моноклональные антитела (ниволумаб **, пембролизумаб **), рекомендуется использовать глюкокортикоиды, инфлюксимаб **, микофенолата мафетил **, такролимус** в соответствии с профильными рекомендациями [38,39].

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

- Лечение и профилактику гастроинтестинальных (диарея и констипация), сердечно-сосудистых, печеночных, почечных, дерматологических, тромбозных осложнений у пациентов с опухолями с невыявленной первичной локализацией, экстравазации **рекомендуется** проводить согласно существующим рекомендациям [40, 41].

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

6.15. Обезболивание

Таблица 8. Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения) при аденокарциноме и плоскоклеточном раке неясной первичной локализации

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Микротрубочковые ингибиторы –таксаны	Паклитаксел	200мг/м ² , в/в, 1-й день	А
	Доцетаксел	65 мг/м ² , в/в, 1-й день	А
Алкилирующие агенты– комплексные соединения платины	Карбоплатин	AUC-6, в/в, 1-й день	А
	Цисплатин	100 мг/м ² , в/в, 1-й день	А
	Оксалиплатин	85 мг/м ² , в/в, 1-й день	А
Антиметаболиты– аналоги цитидина	Гемцитабин	1250 мг/м ² , в/в, -й, 8-й дни	А
Противоопухолевые антибиотики	Блеомицин	30 мг, в/в, 1-й, 3-й, 5-й дни	А
Ингибиторы топоизомеразы II	Этопозид	100 мг/м ² , в/в, 1-й – 5-й дни Или 120 мг/м ² , в/в, 1-й – 3-й дни	А
Антидот антагонистов фолиевой кислоты	Кальция фолинат	200 мг/м ² , в/в, 1-й день	А
Антиметаболиты	Фторурацил	400 мг/м ² , в/в стр., 2400 мг/м ² , в/в, 46–48 ч., 1-й день	А
	Капецитабин	850–1000 мг/м ² , внутрь, 2 раза в день, 1-й – 14-й дни	А
Ингибиторы топоизомеразы I	Иринотекан	60 мг/м ² , в/в, 1-й, 8-й, 15-й дни	А
	Пембролизумаб	2 мг/кг или 200 мг, в/в, 1-й день	В

Моноклональные антитела из группы ингибиторов PD-1	Ниволумаб	3 мг/кг или 240 мг, в/в, 1-й день	В
Скачать (ссылки)	https://rccr.ru/content/klinicheskie-rekomendaczii/%D0%9E%D0%BF%D1%83%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%B8%20%D0%B1%D0%B5%D0%B7%20%D0%B2%D1%8B%D1%8F%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D0%B9%20%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B2%D0%B8%D1%87%D0%BD%D0%BE%D0%B9%20%D0%BB%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D0%B7%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8.pdf		

Таблица 9. Перечень дополнительных лекарственных средств (имеющих 100% вероятности применения):

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Ингибитор костной резорбции из группы бисфосфонатов	памидроновая кислота	90мгв/в 4-часовой инфузия 1 раз в 3-4 недели	В
	золедроновая кислота	в/в капельно в течение 15 минут 4 мг 1 раз в 3-4 недели	В
Ингибитор костной резорбции из группы моноклональные антитела	деносумаб	120 мг подкожно	А
Антибактериальная препараты	Цефазолин	1,0 гр, по 1,0 гр в/м 3 раза в день, 7 дней	А
	Цефтазидим	100мг, по 100мг в/м 3 раза в день, 7 дней	А
	Цефтриаксон	1,0 гр, по 1,0 гр в/м 2 раза в день, 7 дней	А
	Цефуросим	натрия 1,0гр, по 1,0гр в/м 2 раза в день, 7 дней	С
	Цефепим	1,0 гр, по 1,0 гр в/м 2 раза в день, 7 дней	С
	Имипенем + циластатин	500мг, по в/м 2 раза в день, 5-7 дней	С
	Амикацин	500мг, из расчета 10мг/кг в/м 2 раза в день, 7 дней	С
	Ципрофлоксацин	100мг, по 100мг в/в 2 раза в день, 5 – 7 дней	С
	Офлоксацин	0,2гр, по 0,2 гр в/в 2 раза в день, 7 дней	С

	Метронидазол	100 мл, по 100 мл в/в 2 раза в день, 5 дней	С
Противогрибковые препараты	Флуконазол	100 мг, по 100мг в/в – однократно	А
Плазмозаменяющие препараты	Гидроксиэтилкрахмал	200мл, по 500 мл в/в 1 раз в день до 3 дней	В
	Декстран	400мл, по 400 мл в/в 2 раза в день 2 – 3 дня	В
Препараты парентерального питания	Комплекс аминокислот для парентерального питания	500мл, по 500мл в/в 1 раз в день, 5 – 7 дней	В
	Декстроза	5% - 400мл, по 400мл в/в 2 раза в день, 5 – 7 дней	А
Препараты регидратационной терапии	Натрия хлорид 0,9% - 400мл, по 400 мл в/в 2 – 3 раза в день. 5 – 7 дней	0,9% - 400мл, по 400 мл в/в 2 – 3 раза в день. 5 – 7 дней	А
Аналгетические препараты	Кетопрофен	1мл, по 1 мл, в/м 2 – 3 раза в день 5 – 7 дней	А
	Диклофенак натрия	в/м 2 – 3 раза в день 7 – 10 дней	В
	Трамадола гидрохлорид	1 мл, по 1мл в/м 2 – 3 раза в день	В
Гормональные препараты	Преднизолон	30мг, по 30 – 60 – 90 мг в/в 1 раз в день 1 – 5 дней	А
	Дексаметазон	4 мг, по 4 – 8 – 12 – 16 – 20 мг 1 раз в день 1 – 5 дней	А
	Инсулин человеческий	40 ЕД, 4 – 6 ЕД 1 раз в день 2 – 10 дней	С
Спазмолитики	Дротоверин	2,0 мл, по 2,0 мл в/м, в/в 1 – 3 раза в день 1 – 7 дней	С
	Платифиллина гидротартарат	1,0 мл, по 1 мл в/м, в/в 1-3 раза в день 1-7 дней	А
Бронхолитики	Аминофиллин	10мл, по 6 – 10мг/кг/сут в/м 3 раза в день, 10 дней	С
	Теofilлин	0,2гр, по 0,2 гр per os 2 – 4 раза в день, 10 – 15 дней	С
Антикоагулянты	Надропарин кальция	0,3 мл, по 0,3 мл 1 раз в день п/к	С

	<u>Эноксапарин</u> <u>натрия</u>	0,2 мл, по 0,2 мл 1 раз в день п/к	А
	<u>Гепарин</u>	<u>10тысЕД, по 5000-10000 ЕД в/в или п/к 1 раз в день</u>	В
Муколитики	Бромгексин	8 мг, по 8 мг per os 3 раза в день, 7 – 10 дней	С
	Амброксол	2 мл, по 2 мл в/м, 3 раза в день, 7 – 10 дней	В
Противорвотные средства	Ондансетрон	4мг, по 4 – 8 – 12 – 16 – 20 – 24 мг в/в, в/м 1 – 2 раза в день, 1 – 5 дней	А
	Метоклопрамид	10 мг, по 10 – 20 мг в/м, в/в 1 – 2 – 3 раз в день, 1 – 5 дней	А
Седативные препараты	Тофизопам	50 мг, по 50 мг per os 1 – 2 раза в день, 1 – 5 дней	С
	Неостигмина метилсульфат	1,0мл, по 1мл в/м 1 – 2 раза в день, 1 – 10 дней	С
Жаропонижающие	Ацетилсалициловая кислота	0,5 гр, по 0,5 гр per os 2 раза в день	А
	Парацетамол	0,5гр, по 0,5 гр per os, 3 раза в день	А
Гемостатики	Аминокапроновая кислота	5% - 100мл, по 100 мл в/в 1 раз в день, 1 – 5 дней	В
	Этамзилат	12,5% - 2мл, по 2 мл в/м 2 раза в день, 1 – 5 дней	С
	Дицинон	1 мл, по 1,0 мл в/м 1 – 2 раза в день	В
Диуретики	Фуросемид	1% - 2 мл, по 2 мл в/м, в/в 1-3 раза в день, 1 – 5 дней	А
	Спиронолактон	100мг, по 100 мг per os 1 раз в день, 5 – 14 дней	С
Антианемические препараты	Феркайл	50мг - 2 мл, по 2 мл в/м 2-3 раза в неделю	С
	Космофер	2 мл, по 2 мл в/м 2-3 раза в неделю	С
Гемопозитические препараты	Филграстим	1 мл – 0,3гр, 5 мг/кг п/к, 1 – 3дня	А
Антигистамины	Дифенгидрамин	1 мл – 10 мг, 10 мг в/м 1 – 2 раз в день	А

	Хлоропирамин	25 мг, по 25 мг per os 3 – 4 раза в день	С
Скачать (ссылки)	http://www.pror.ru/treatment/accomp https://www.rosoncoweb.ru/standarts/suptherapy/		

NB! Дополнительное медикаментозное лечение проводится соответственно протоколам лечения развившихся осложнений.

7. Хирургическое вмешательство:

Хирургический метод лечения у пациентов с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага (ВПО) 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 целью.

При ОНПЛ выполняются следующие виды операции:

- С целью верификации диагноза, проведение открытой биопсии опухоли;
- При расположении опухоли в брюшной полости и/или грудной полости, при отсутствии наружных опухолевых очагов, для гистологической верификации и установления распространенности опухоли, принадлежности к структурам и органам, выполняется диагностическая торакоскопия или лапароскопия;
- С целью морфологической верификации и циторедукции, выполняется удаление или широкое иссечение опухоли/лимфоузла;
- При олигометастатической болезни и при ограниченном расположении опухоли/ей, можно выполнять резекцию органа (резекция печени, легких, ребра, почки щитовидной железы и т.д.).
- При фокальном костном метастазе можно выполнять удаление опухоли с костной пластикой (с цементапластикой или ауто-, алло костной пластикой).
- При компрессии органов, с декомпрессионной целью выполняются циторедуктивное удаление опухолей (в забрюшинной пространстве, брюшной полости, в позвоночном столбе, шее, в области головы и шеи).
- При неотложных состояниях, выполняются симптоматические операции (при дисфагии – гастростомия, при кишечной непроходимости – колостомия или энтеростомия, при дыхательной обструкции – трахеостомия и т.д.);

8. Дальнейшее ведение:

- В первые 1–2 года после завершения лечения рекомендуется обследование

пациента проводить каждые 1–3 месяца, однако нет убедительных указаний на необходимый интервал профилактического осмотра после проведенного лечения [1, 7, 13, 15, 16].

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

• Рекомендуется после завершения лечения следующий объем обследования пациента в рамках диспансерного наблюдения [15]:

- Анамнез и физикальное обследование.
- Развернутый клинический и биохимический анализ крови (по клиническим показаниям).
- КТ органов грудной клетки, брюшной полости с в/в контрастированием.
- МРТ органов малого таза с в/в контрастированием.
- УЗИ брюшной полости, малого таза, шейно-надключичных и аксиллярных зон.

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

9. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- «ответ опухоли» – регрессия опухоли после проведенного лечения;
- безрецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

Эффект от проведенного лечения оценивается по критериям классификации RECIST:

- **полный эффект** – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4-х недель;
- **частичный эффект** – уменьшение очагов на 30% и более;
- **прогрессирование** – увеличение очага на 20%, или появление новых очагов;
- **стабилизация** – нет уменьшения опухоли менее чем 30%, и увеличение более чем на 20%.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ
ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ
«ОПУХОЛИ НЕВЫЯВЛЕННОЙ
ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ»**

ТАШКЕНТ – 2025

- Коды МКБ-10:

Злокачественные новообразования неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций (С76–С80)	
Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций (С76):	
Код	Название
С76.0	– Головы, лица и шеи.
С76.1	– Грудной клетки.
С76.2	– Живота.
С76.3	– Таза.
С76.4	– Верхней конечности.
С76.5	– Нижней конечности.
С76.7	– Других неуточненных локализаций.
С76.8	– Поражение других и неточно обозначенных локализаций, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.
Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование лимфатических узлов (С77):	
С77.0	– Лимфатических узлов головы, лица и шеи.
С77.1	– Внутригрудных лимфатических узлов.
С77.2	– Внутрибрюшных лимфатических узлов.
С77.3	– Лимфатических узлов подмышечной впадины и верхней конечности грудных лимфатических узлов.
С77.4	– Лимфатических узлов паховой области и нижней конечности.
С77.5	– Внутритазовых лимфатических узлов.
С77.8	– Лимфатических узлов множественных локализаций.
С77.9	– Лимфатических узлов неуточненной локализации.
Вторичное злокачественное новообразование органов дыхания и пищеварения (С78):	
С78.0	– Вторичное злокачественное новообразование легкого
С78.1	– Вторичное злокачественное новообразование средостения.
С78.2	– Вторичное злокачественное новообразование плевры.
С78.3	– 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 уточненных локализаций.
Злокачественное новообразование без уточнения локализации (C80).	
C80.0	– Злокачественное новообразование, первичная локализация неизвестна.
C80.9	– Злокачественное новообразование неуточненной первичной локализации.
Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1415	

- Коды МКБ-11:

Код	Название
	Новообразования неопределенного характера, кроме новообразований лимфоидной, кроветворной ткани, ткани центральной нервной системы или родственных им тканей

2F70	Новообразования полости рта или органов пищеварения неопределенного характера
2F71	Новообразования среднего уха, дыхательных органов или органов грудной полости неопределенного характера
2F72	Новообразования кожи неопределенного характера
2F73	Новообразования забрюшинного пространства неопределенного характера
2F74	Новообразования брюшины неопределенного характера
2F75	Новообразования молочной железы неопределенного характера
2F76	Новообразования женских половых органов неопределенного характера
2F77	Новообразования неопределенного характера мужских половых органов
2F78	Новообразования неопределенного характера органов мочевыделительной системы
2F79	Новообразования неопределенного характера глаза или придатков глаза
2F7A	Новообразования неопределенного характера эндокринных желез
2F7B	Новообразования кости или суставного хряща неуточненного характера
2F7C	Новообразования неопределенного характера соединительной или другой мягкой ткани
2F7Y	Новообразования неопределенного характера другой уточненной локализации
2F7Z	Новообразования неопределенного характера неуточненной локализации
Новообразования неизвестного характера, кроме новообразований лимфоидной, кроветворной ткани, ткани центральной нервной системы или родственных им тканей	
2F90	Новообразования полости рта или органов пищеварения неизвестного характера
2F91	Новообразования среднего уха, органов дыхания или внутригрудных органов неизвестного характера
2F92	Новообразования кожи неизвестного характера
2F93	Новообразования забрюшинного пространства неизвестного характера
2F94	Новообразования брюшины неизвестного характера
2F95	Новообразования молочной железы неизвестного характера
2F96	Новообразования женских половых органов неизвестного характера
2F97	Новообразования мужских половых органов неизвестного характера
2F98	Новообразования мочевыделительных органов неизвестного характера

2F99	Новообразование неизвестного характера глаза или его придатков
2F9A	Новообразования эндокринных желез неизвестного характера
2F9B	Новообразования неизвестного характера кости или суставного хряща
2F9C	Новообразования неизвестного характера соединительной ткани или других мягких тканей
2F9Y	Новообразования неизвестного характера другой уточненной локализации
2F9Z	Новообразования неизвестного характера неуточненной локализации
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1795904876	

1. Основная часть

- **Введение** (ссылка на использованный источник:

https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-1_2-16.pdf):

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].

В связи с большой гетерогенностью опухоли обычно не удается выделить, какой клон клеток явился источником метастазирования, так как теряется 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.

По данным различных авторов, пациенты с ОНПЛ составляют от 3 до 5% онкологических пациентов, обратившихся за медицинской помощью [7–9]. ОНПЛ 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].

ОНПЛ составляют около 2–5% от всех злокачественных опухолей. Средний возраст пациентов составляет 60–70 лет, причем заболеваемость несколько выше у мужчин, чем у женщин. Среди всех онкологических заболеваний ОНПЛ занимают седьмое место по распространенности.

Мировая заболеваемость: 7–12 случаев на 100 000 населения в год. Пятилетняя выживаемость: менее 10%, что связано с агрессивностью и поздней диагностикой. Локализация метастазов: Лимфатические узлы (35–40% случаев); Легкие (20–25%); Печень (15–20%); Кости (10–15%); Мозг (5–10%).

ОНПЛ классифицируются на основе гистологического типа и предполагаемой локализации первичного очага. Часто встречаются аденокарциномы (60–70%), недефференцированные карциномы (20–25%), плоскоклеточные карциномы (5–10%), нейроэндокринные опухоли (менее 5%).

При метастазах в лимфатические узлы шеи возможный первичный очаг: носоглотка, миндалины, щитовидная железа. Метастазы в лимфатические узлы надключичной области, возможный очаг: легкие, желудок, поджелудочная железа. Метастазы в брюшной полости, возможный очаг: яичники, желудок, поджелудочная железа. Метастазы в костях или коже без первичного очага.

Прогноз при ОНПЛ остается неблагоприятным. Средняя медиана выживаемости составляет 6–12 месяцев, а 5-летняя выживаемость – менее 10%. Однако у пациентов с изолированными лимфатическими метастазами или светлоклеточной морфологией опухоли прогноз может быть лучше.

Факторы, ухудшающие прогноз: Глубокая степень дифференцировки опухоли; высокая экспрессия онкомаркеров; метастазы в печени, костях или мозге.

Опухоли невыявленной первичной локализации представляют собой сложную диагностическую и терапевтическую проблему. Современные методы молекулярной диагностики, в частности NGS, позволяют в ряде случаев выявить возможный первичный очаг. Однако лечение остается эмпирическим и направленным на контроль болезни, а не на полное излечение. Улучшение прогноза возможно за счет внедрения персонализированной терапии, основанной на молекулярных характеристиках опухоли (https://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-1_2-16.pdf).

2. Методы, подходы и процедуры диагностики.

1) цель проведения процедуры или вмешательства:

- Хирургическое лечение, химиотерапия (таргетная, иммунотерапия) и/или лучевая терапия с целью достижения полной или частичной регрессии опухолевого процесса и паллиативное лечение с целью стабилизации роста опухоли и ликвидации тяжелой сопутствующей симптоматики.

2) противопоказания к процедуре или вмешательству:

- тяжелое состояние больного ECOG III–IV;
- туберкулез в активной фазе;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации;
- острые неотложные состояния (инфаркт миокарда, инсульт);
- септические состояния;
- опухоли в стадии распада, сопряженные с риском кровотечения (для лучевой терапии);
- психорганические заболевания (шизофрения, эпилепсия с выраженным судорожным синдромом);
- общее тяжелое состояние пациента по шкале Карновского менее 60%;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации.

3) показания к процедуре или вмешательству;

- наличие опухоли без первичного выявленного очага, опухоли с морфологическим подтверждением диагноза после оперативного лечения или открытой биопсии.

Химио и/или лучевая терапия проводится с целью:

- уничтожения опухолевых клеток;
- уменьшения размера образования, остановки его роста;
- предотвращения рецидива ОНПЛ;
- улучшение качество жизни больных;
- уменьшения симптомов заболевания.

Принципы хирургического лечения

Хирургический метод лечения у пациентов с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага (ВПО) 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 целью.

При ОНПЛ выполняются следующие виды операции:

- С целью верификации диагноза, проведение открытой биопсии опухоли;
- При расположении опухоли в брюшной полости и/или грудной полости, при

- отсутствии наружных опухолевых очагов, для гистологической верификации и установления распространенности опухоли. Принадлежности к структурам и органам, выполняется диагностическая торакоскопия или лапароскопия;
- С целью морфологической верификации и циторедукции, выполняется удаление или широкое иссечение опухоли/лимфоузла;
 - При олигометастатической болезни и при ограниченном расположении опухоли/ей, можно выполнять резекцию органа (резекция печени, легких, ребра, почки щитовидной железы и т.д.).
 - При фокальном костном метастазе можно выполнять удаление опухоли с костной пластикой (с цементопластикой или ауто-, алло костной пластикой).
 - При компрессии органов, с декомпрессионной целью выполняются циторедуктивное удаление опухолей (в забрюшинной пространстве, брюшной полости, в позвоночном столбе, шее, в области головы и шеи).
 - При неотложных состояниях, выполняются симптоматические операции (при дисфагии – гастростомия, при кишечной непроходимости – колостомия или энтеростомия, при дыхательной обструкции – трахеостомия и т.д.);

4) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство:

Персонал, работающий в отделениях онкологических, химиотерапевтических и радиологических отделениях медицинских организаций, оказывающих онкологическую помощь населению, должен иметь соответствующие знания и квалификацию, подтвержденные необходимыми документами, и относиться к персоналу группы А, и иметь доступ к работе в операционном блоке, с источниками радиактивного и ионизирующего излучения, а также сертификаты с не истекшим сроком действия о прохождении курсов по онкологии и/или химиотерапии и/или радиационной безопасности.

- Специалист, имеющий сертификат по специальности «Онкология», «Химиотерапия», «Лучевая терапия» (радиационная онкология) со стажем работы по специальности не менее 5 лет, повышение квалификации по вопросам высокотехнологичных методик онкохирургии и/или химио- и/или лучевой терапии не менее 216 часов за последние 5 лет;

- Для проведения лучевой терапии, специалист с высшим образованием по физике и /или высшим техническим образованием со стажем работы по специальности не менее 3 лет, имеющий опыт работы с линейными ускорителями не менее 2 лет.

5) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

Перечень обязательных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
2. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
3. Определение группы крови по системам АВО;
4. Определение резус-фактора;
5. Общий анализ мочи;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ
8. ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV) методом ИФА
9. ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно)
10. Комплекс серологических реакций на сифилис;
11. Рентген исследование (скопия, графия) грудной клетки;
12. Определение уровня хорионического гонадотропина (бета-субъединица) (β -ХГЧ), альфа-фетопротеин (АФП);
13. АФП – при поражении печени;
14. Простатспецифический антиген (ПСА) – у мужчин старше 40 лет;
15. 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;
16. Исследование уровня антигена аденогенных раков СА 19-9 в крови (СА- 19.9) – при подозрении на первичную опухоль поджелудочной железы или желчевыводящих путей;
17. Исследование уровня антигена аденогенных раков РЭА (РЭА) – при подозрении на первичную опухоль колоректальной локализации;
18. Ультразвуковое исследование комплексное (органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, периферических лимфоузлов, плевральной полости, молочных желез у женщин)
19. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием.
20. Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с контрастированием.

21. МРТ шеи.
22. Сцинтиграфия с туморотропными РФП в режиме "все тело"
23. Рентгенография очагов накопления радиофармацевтического препарата.
24. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС),
25. Колоноскопия;
26. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки у мужчин — при повышении бета-субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГЧ) или альфа-фетопротеина (АФП);
27. Маммография – у женщин с поражением аксиллярных, над-/подключичных, медиастинальных, забрюшинных лимфатических узлов, печени, головного мозга, костей, при множественных очагах поражения.
28. КТ/МРТ головного мозга с контрастированием – при наличии подозрения на поражение головного мозга.
29. Позитронно эмиссионная томография (ПЭТ) или ПЭТ костей, совмещенной с КТ всего тела (ПЭТ-КТ), для выявления первичной опухоли и степени распространения болезни.
30. Цистоскопия при подозрении на локализацию первичного очага в мочевом пузыре.
31. Биопсия (трепанбиопсия) опухолей наружных локализаций, лимфатических узлов под визуальным контролем или (при необходимости) УЗИ навигацией.
32. Цитологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) *;
33. Гистологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) *;
34. Иммуногистохимический метод (ИГХ) с определением уровня различных рецепторов в зависимости расположения опухоли (локализация очага, предположения о локализации первичной опухоли)*.
35. Диагностическая видеоторакоскопия или видеолапароскопия при невозможности выполнения и при неэффективности трепан или пункционной биопсии опухолей грудной и брюшной полости, малого таза;
36. ЭКГ;
37. ЭхоКГ;

Перечень дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР;

2. ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно);
3. ПЦР на COVID-19;
4. Определение КЩС и газов крови;
5. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
6. Стандартное цитогенетическое исследование;
7. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
8. ProBNP;
9. Прокальцитонин;
10. Антитромбин III, Д-димер;
11. Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ;
12. ИФТ периферической крови;
13. Стандартное –цитогенетическое исследование;
14. Молекулярно-генетическое исследования опухолей (биопсийных и послеоперационных материалов, стеклблоков, жидкостей, свободно циркулирующие опухоли ДНК);
15. Фиброларингоскопия;
16. Фибробронхоскопия;
17. Экскреторная урография;
18. Рентгеноскопическое исследование желудка, 12 перстной кишки и поджелудочной железы с контрастированием (двойное контрастирование);
19. Радиоизотопное сканирование щитовидной железы;
20. УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
21. МРТ-головного мозга;
22. Холтеровское – мониторингирование ЭКГ;

* Если ранее не проводилось.

** Необходимо выполнять при начале заболевания и при рестадировании.

б) Требования к проведению процедуры или вмешательства:

Правила организации деятельности хирургического (торакального онкохирургического) отдела онкологического учреждения

Настоящие правила устанавливают порядок организации деятельности онкологических отделений хирургических методов лечения (далее - Отделение)

онкологического стационара (онкологического центра и его филиалов), иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями (далее - медицинские организации).

Отделение создается как структурное подразделение медицинской организации с целью оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями с применением хирургических методов как самостоятельного вида лечения на основании лицензии на осуществление медицинской деятельности по работам (услугам) - "онкология", , "химиотерапия", "радиология".

Коечная мощность Отделения должна составлять от 25 до 50 коек.

Отделения организуются в медицинской организации коечной мощностью не менее 70 коек онкологического профиля при наличии расположенных в пределах имущественного комплекса, функционально и технологически объединенного с Отделением:

- отделения рентгенодиагностики, включающего рентгеновский кабинет, кабинет рентгеновский маммографический, кабинет рентгеновской компьютерной томографии, организованного в соответствии с правилами проведения рентгенологических исследований <1>;
- отделения функциональной диагностики, организованного в соответствии с правилами проведения функциональных исследований <1>;
- кабинета (отделения) ультразвуковой диагностики, организованного в соответствии с правилами проведения ультразвуковых исследований <1>;
- эндоскопического отделения, организованного в соответствии с правилами проведения эндоскопических исследований <1>;
- клинико-диагностической лаборатории;
- отделения реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения или отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения, организованных в соответствии с порядком оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология" <2>;
- операционного блока, организованного в соответствии с приложениями к Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях;
- отделения противоопухолевой лекарственной терапии, организованного в соответствии с приложениями к Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях;

- кабинет трансфузиологии, организованный в соответствии с порядком оказания медицинской помощи населению по профилю "трансфузиология" <3>;

В отделении должно быть обеспечено круглосуточное наблюдение дежурной бригады в составе врача-онколога и медицинской сестры палатной для непрерывного наблюдения за пациентами.

В структуре Отделения рекомендуется предусматривать:

- смотровой кабинет;
- кабинет заведующего отделением;
- кабинет врачей;
- палаты;
- перевязочную;
- процедурную;
- клизменная;
- сестринскую.

Правила организации деятельности операционного блока

В структуре операционного блока рекомендуется предусмотреть:

- санпропускник с санузлом;
- предоперационные;
- операционные;
- моечную;
- помещение для хранения и подготовки донорской крови и (или) ее компонентов к трансфузии;
- помещения для хранения медицинских изделий;
- комнату для переодевания одежды;
- комнату временного пребывания пациента после операции;
- стерилизационную;
- протокольную (при наличии более 4-х операционных);
- кабинет старшей медицинской сестры;
- помещение для хранения послеоперационных отходов;
- помещение для хранения и подготовки гипсовых бинтов (для отделения опухолей костей и мягких тканей);

Требования к соблюдению мер безопасности: Соблюдение всех санитарных норм и правил хирургического стационара, химио- и радиационной безопасности согласно нормативно – правовым актам Республики Узбекистан.

Для проведения лучевой терапии:

- линейный ускоритель или гамма терапевтический аппарат;
- барабанный фантом (для проверок рабочих характеристик и калибровки аппарата);
- фантом для калибровки единиц Хаунсфилда системы визуализации СВСТ;
- терморегулируемая ванна/печь для термопластических масок;
- насос для вакуумных матрасов;
- встроенная, полностью интегрированная система дозиметрического планирования;
- стандартный набор дозиметрического оборудования;
- КТ с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80см со специально приспособленной плоской декой на стол;
- МРТ аппарат с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80 см со специально приспособленной декой на стол.
- подголовник;
- вакуумный матрац;
- капы, загубники;
- индексная рамка;
- подставки под колено;
- пластины термопластические (маски)

Лучевая терапия:

Целевая функция лучевой терапии при опухолях невыявленной первичной локализации:

- радикальная лучевая терапия;
- паллиативная лучевая терапия;
- симптоматическая лучевая терапия.

В самостоятельном, пред-или послеоперационном режиме.

Показания к лучевой терапии:

- При олигометастатической болезни (до 3 очагов) возможна стереотаксическая

аблативная ЛТ очагов поражения (SABR).

- У больных, не относящихся к группам, указанным в разделах 6.3–6.12., при изолированном поражении лимфатических узлов после лимфодиссекции рекомендуется рассмотреть возможность проведения адьювантной ЛТ в следующих случаях:

- поражение лимфоузлов одной зоны с экстранодальным распространением;
- при подтверждении метастатического поражения нескольких лимфатических узлов. При метастазах в костях возможно проведение ЛТ с обезболивающей целью.

Противопоказания к лучевой терапии

Абсолютные противопоказания:

- психическая неадекватность больного;
- лучевая болезнь;
- гипертермия >38 градусов;
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше

Относительные противопоказания:

- беременность;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, печени, почек);
- сепсис;
- активный туберкулез легких;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

Способы лучевой терапии:

- Дистанционная ЛТ:
 - 2-х мерная конвенциональная (стандартная) лучевая терапия (2D RT);
 - 3-х мерная конформная лучевая терапия (3D CRT);
 - интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT);
 - лучевая терапия, управляемая по изображениям (IGRT);
 - лучевая терапия, синхронизированная с дыханием (4D RT);

- стереотаксическая радиохирургия (SRS);
- стереотаксическая радиотерапия (SRT);
- томотерапия на томоаппаратах
- Интраоперационная лучевая терапия (IORT);
- Брахитерапия.

Оборудование для лучевой терапии:

- рентгеновский симулятор;
- компьютерный томограф с функцией виртуальной симуляции (плоская дека стола, система наружных лазеров и т.п.);
- магнитно-резонансный томограф с функцией виртуальной симуляции (плоская дека стола, система наружных лазеров и т.п.);
- аппарат для дистанционной гамма терапии на Co-60;
- низкоэнергетический линейный ускоритель с граничной энергией 4-6 Мэв;
- высокоэнергетический линейный ускоритель с граничной энергией 6-15-18 Мэв;
- аппарат для интраоперационной лучевой терапии;
- аппарат для брахитерапии с ионизирующими источниками излучения Co-60 или Ir-192;

Лучевая терапия при метастазах в головной мозг.

3. Тотальное облучение головного мозга до С1 шейного позвонка:

- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-40 Гр;
- РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-35 Гр;
- РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-33 Гр;
- РОД 4,0 Гр 5 фракций СОД 20 Гр.

4. Локальное облучение головного мозга

- стереотаксическая радиохирургия (SRS) - РОД 10,0 – 30,0 Гр 1 фракция при размерах метастаза не более 3 см в диаметре;
- стереотаксическая радиотерапия (SRT) – РОД 6,0-10,0 Гр 3-5 фракций при размерах метастаза от 3,0 до 6,0 см;
- локальное облучение метастазов РОД 2,0-3,0 до СОД 20-60 Гр.

Лучевая терапия при метастазах в кости скелета.

- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 40-50 Гр;

- РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 40-50 Гр;
- РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 39-45 Гр;
- РОД 4,0 Гр 3-5 фракций в неделю СОД 20-40 Гр;
- РОД 8,0 Гр 1-2 фракции

7) требования к подготовке пациента:

На основании подготовленных пациентом томографических снимков и направления, а также в результате осмотра пациента, определяется очаг заболевания и общее состояние организма, а также рассматривается целесообразность проведения операции и/или химио и/или лучевой терапии.

В день первого визита онкологом и/или химиотерапевтом и/или радиационным онкологом проводится медицинский осмотр и назначаются необходимые обследования.

Врач доступно разъясняет пациенту особенности его заболевания и метод лечения, подробно опрашивает пациента о симптомах и принимает решение на основании всей имеющейся информации.

В зависимости от состояния заболевания проведение операции и/или химио и/или лучевой терапии может быть признано нецелесообразным.

Назначение хирургической операции и/или курса химио и/или лучевой терапии решается онкохирургом и/или химиотерапевтом и/или радиационным онкологом, МДГ и с письменного согласия пациента.

Вид и режим лечения определяется в соответствии с клиническими рекомендациями и научно – исследовательскими протоколами. Вид лечения, терапевтические дозы консервативной и/или лучевой терапии подбираются в зависимости от гистологического типа, локализации, стадии, распространения опухоли.

Решение о тактике лечения (проведении операции и/или химио- и/или лучевой терапии) принимается после комплексного обследования пациента, точно поставленного диагноза. Перед процедурой химио- и/или лучевой терапии больному(ой) проводят премедикацию — вводят ряд препаратов, чтобы помочь организму лучше перенести предстоящее лечение:

- гепатопротекторы;
- противорвотные средства;
- иммуномодуляторы;

- пробиотики и др.

Перед каждым курсом химио- и/или лучевой терапии пациент сдает ряд анализов крови и мочи, при необходимости проходит УЗИ некоторых органов, ЭКГ и ряд других исследований в зависимости от конкретного случая.

8) индикаторы эффективности процедуры или вмешательства.

- удовлетворительное состояние при условии отсутствия осложнений и заживления п/о раны;
- данные, свидетельствующие об отсутствии признаков прогрессирования процесса, полученные клиническими и/или визуализирующими методами исследования, а также повышение качества жизни больного.

Критерии эффективности лечения:

- **полный эффект** – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4-х недель;
- **частичный эффект** – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов;
- **стабилизация** – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения;
- **прогрессирование** – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И
РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ
«ОПУХОЛИ НЕВЫЯВЛЕННОЙ
ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ»**

ТАШКЕНТ – 2025

- Коды МКБ-10:

Злокачественные новообразования неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций (С76–С80)	
Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций (С76):	
Код	Название
С76.0	– Головы, лица и шеи.
С76.1	– Грудной клетки.
С76.2	– Живота.
С76.3	– Таза.
С76.4	– Верхней конечности.
С76.5	– Нижней конечности.
С76.7	– Других неуточненных локализаций.
С76.8	– Поражение других и неточно обозначенных локализаций, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.
Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование лимфатических узлов (С77):	
С77.0	– Лимфатических узлов головы, лица и шеи.
С77.1	– Внутригрудных лимфатических узлов.
С77.2	– Внутривентральных лимфатических узлов.
С77.3	– Лимфатических узлов подмышечной впадины и верхней конечности грудных лимфатических узлов.
С77.4	– Лимфатических узлов паховой области и нижней конечности.
С77.5	– Внутритазовых лимфатических узлов.
С77.8	– Лимфатических узлов множественных локализаций.
С77.9	– Лимфатических узлов неуточненной локализации.
Вторичное злокачественное новообразование органов дыхания и пищеварения (С78):	
С78.0	– Вторичное злокачественное новообразование легкого
С78.1	– Вторичное злокачественное новообразование средостения.
С78.2	– 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 не уточненных 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 не уточненных 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 не уточненных 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 уточненных локализаций.
Злокачественное новообразование без уточнения локализации (C80).	
C80.0	– Злокачественное новообразование, первичная локализация неизвестна.
C80.9	– Злокачественное новообразование неуточненной первичной локализации.
Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1415	

- Коды МКБ-11:

Код	Название
------------	-----------------

Новообразования неопределенного характера, кроме новообразований лимфоидной, кроветворной ткани, ткани центральной нервной системы или родственных им тканей	
2F70	Новообразования полости рта или органов пищеварения неопределенного характера
2F71	Новообразования среднего уха, дыхательных органов или органов грудной полости неопределенного характера
2F72	Новообразования кожи неопределенного характера
2F73	Новообразования забрюшинного пространства неопределенного характера
2F74	Новообразования брюшины неопределенного характера
2F75	Новообразования молочной железы неопределенного характера
2F76	Новообразования женских половых органов неопределенного характера
2F77	Новообразования неопределенного характера мужских половых органов
2F78	Новообразования неопределенного характера органов мочевыделительной системы
2F79	Новообразования неопределенного характера глаза или придатков глаза
2F7A	Новообразования неопределенного характера эндокринных желез
2F7B	Новообразования кости или суставного хряща неуточненного характера
2F7C	Новообразования неопределенного характера соединительной или другой мягкой ткани
2F7Y	Новообразования неопределенного характера другой уточненной локализации
2F7Z	Новообразования неопределенного характера неуточненной локализации
Новообразования неизвестного характера, кроме новообразований лимфоидной, кроветворной ткани, ткани центральной нервной системы или родственных им тканей	
2F90	Новообразования полости рта или органов пищеварения неизвестного характера
2F91	Новообразования среднего уха, органов дыхания или внутригрудных органов неизвестного характера
2F92	Новообразования кожи неизвестного характера
2F93	Новообразования забрюшинного пространства неизвестного характера
2F94	Новообразования брюшины неизвестного характера
2F95	Новообразования молочной железы неизвестного характера

2F96	Новообразования женских половых органов неизвестного характера
2F97	Новообразования мужских половых органов неизвестного характера
2F98	Новообразования мочевыделительных органов неизвестного характера
2F99	Новообразование неизвестного характера глаза или его придатков
2F9A	Новообразования эндокринных желез неизвестного характера
2F9B	Новообразования неизвестного характера кости или суставного хряща
2F9C	Новообразования неизвестного характера соединительной ткани или других мягких тканей
2F9Y	Новообразования неизвестного характера другой уточненной локализации
2F9Z	Новообразования неизвестного характера неуточненной локализации
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1795904876	

1. Основная часть

- Введение

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].

- Общая характеристика нозологии (ссылка на использованный источник: https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-1_2-16.pdf)

В связи с большой гетерогенностью опухоли обычно не удается выделить, какой клон клеток явился источником метастазирования, так как теряется 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.

По данным различных авторов, пациенты с ОНПЛ составляют от 3 до 5% онкологических пациентов, обратившихся за медицинской помощью [7–9]. ОНПЛ 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].

ОНПЛ составляют около 2–5% от всех злокачественных опухолей. Средний возраст пациентов составляет 60–70 лет, причем заболеваемость несколько выше у мужчин, чем у женщин. Среди всех онкологических заболеваний ОНПЛ занимают седьмое место по распространенности.

Мировая заболеваемость: 7–12 случаев на 100 000 населения в год. Пятилетняя выживаемость: менее 10%, что связано с агрессивностью и поздней диагностикой. Локализация метастазов: Лимфатические узлы (35–40% случаев); Легкие (20–25%); Печень (15–20%); Кости (10–15%); Мозг (5–10%).

ОНПЛ классифицируются на основе гистологического типа и предполагаемой локализации первичного очага. Часто встречаются аденокарциномы (60–70%), недефференцированные карциномы (20–25%), плоскоклеточные карциномы (5–10%), нейроэндокринные опухоли (менее 5%).

При метастазах в лимфатические узлы шеи возможный первичный очаг: носоглотка, миндалины, щитовидная железа. Метастазы в лимфатические узлы надключичной области, возможный очаг: легкие, желудок, поджелудочная железа. Метастазы в брюшной полости, возможный очаг: яичники, желудок, поджелудочная железа. Метастазы в костях или коже без первичного очага.

Прогноз при ОНПЛ остается неблагоприятным. Средняя медиана выживаемости составляет 6–12 месяцев, а 5-летняя выживаемость – менее 10%. Однако у пациентов с изолированными лимфатическими метастазами или светлоклеточной морфологией опухоли прогноз может быть лучше.

Факторы, ухудшающие прогноз: Глубокая степень дифференцировки опухоли; высокая экспрессия онкомаркеров; метастазы в печени, костях или мозге.

Опухоли невыявленной первичной локализации представляют собой сложную диагностическую и терапевтическую проблему. Современные методы молекулярной диагностики, в частности NGS, позволяют в ряде случаев выявить возможный первичный очаг. Однако лечение остается эмпирическим и направленным на контроль болезни, а не на полное излечение. Улучшение прогноза возможно за счет внедрения персонализированной терапии, основанной на молекулярных характеристиках опухоли (https://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-1_2-16.pdf).

2) Определение – профилактики или реабилитации.

Профилактическая медицина (ссылка на источник: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%B%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0>

https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F) (профилактикология, греч. Πρόφύλακτικός — «предохранительный» и λόγος — «учение, наука») — наука и практика в медицине, комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения заболеваний и травм, недопущение и устранение факторов риска их развития[46].

Собственно профилактика подразделяется на:

- индивидуальную и общественную (социальную);
- первичную, вторичную и третичную.

В рамках профилактики также существуют специфическая профилактика инфекционных заболеваний и психопрофилактика [47].

Профилактика — основное направление медицины и включает в себя мероприятия государственного, социально-экономического, гигиенического и лечебно-медицинского характера с целью обеспечить высокое состояние здоровья и предупредить возникновение болезней. Подразумевает под собой не только проведение медицинских манипуляций, но и мероприятия законодательного, организационного, экологического, архитектурно-планировочного, санитарно-технического, просветительского по медицинским вопросам населения характера. Основывается на научном статистическом причинно-следственном анализе связи факторов и рисков с заболеваниями[48].

Профилактические мероприятия — важнейшая составляющая системы здравоохранения, направленная на формирование у населения медико-социальной активности и мотивации на здоровый образ жизни.

Используемые профилактические мероприятия стремятся продлить полноценную здоровую жизнь человека, с помощью определения изменений в организме отдельно взятого человека, которые могут привести в дальнейшем к заболеваниям и принять адресные меры, направленные на предотвращение болезней. Подобный индивидуализированный подход к профилактике заболеваний рассматривается превентивной медициной [48].

Медицинская реабилитация (ссылка на источник: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F) (от лат. rehabilitatio, восстановление) — комплекс медицинских, педагогических, психологических и иных видов мероприятий, направленных на максимально возможное восстановление или компенсацию нарушенных или полностью утраченных, в результате болезни или травмы, нормальных психических и физиологических функций (потребностей) человеческого организма, его трудоспособности. Примеры потребностей: быть здоровым, двигательная

активность, свобода передвижения, самостоятельность действий, общение с людьми, получение необходимой информации, самореализация через трудовую и иные виды деятельности [51].

В отличие от лечения, реабилитация проводится во время отсутствия острой фазы патологического процесса в организме [52].

Медицинская реабилитация тесно связана с другими видами реабилитации — физической, психологической, трудовой, социальной, экономической.

3) Виды профилактики или реабилитации.

В зависимости от состояния здоровья, наличия факторов риска заболевания или выраженной патологии можно рассмотреть 3 вида профилактики.

- 1. Первичная профилактика** — система мер предупреждения возникновения и воздействия факторов риска развития заболеваний (дезинсекция, вакцинация, рациональный режим труда и отдыха, рациональное качественное питание, физическая активность, охрана окружающей среды). Ряд мероприятий первичной профилактики может осуществляться в масштабах государства. Предотвращение болезней и создание хорошего самочувствия продлевает продолжительность нашей жизни [50]. Мероприятия по укреплению здоровья не нацелены на конкретное заболевание или состояние, а способствуют укреплению здоровья. С другой стороны, особая защита нацелена на тип или группу заболеваний и дополняет цели укрепления здоровья [50]. Основные принципы первичной профилактики: 1) непрерывность профилактических мероприятий (на протяжении всей жизни, начиная ещё в антенатальном периоде); 2) дифференцированный характер профилактических мероприятий; 3) массовость профилактики; 4) научность профилактики; 5) комплексность профилактических мер (участие в профилактике лечебных учреждений, органов власти, общественных организаций, населения) [49].
- 2. Вторичная профилактика** — комплекс мероприятий, направленных на устранение выраженных факторов риска, которые при определенных условиях (стресс, ослабление иммунитета, чрезмерные нагрузки на любые другие функциональные системы организма) могут привести к возникновению, обострению и рецидиву заболевания. Наиболее эффективным методом вторичной профилактики является диспансеризация как комплексный метод раннего выявления заболеваний, динамического наблюдения, направленного лечения, рационального последовательного оздоровления [49].
- 3. Некоторые специалисты-профилактикологи предлагают термин «третичная профилактика»** как комплекс мероприятий по реабилитации больных, утративших возможность полноценной жизнедеятельности. Третичная

профилактика имеет целью социальную (формирование уверенности в собственной социальной пригодности), трудовую (возможность восстановления трудовых навыков), психологическую (восстановление поведенческой активности) и медицинскую (восстановление функций органов и систем организма) **реабилитацию** [49].

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

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

II 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.

III 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, кабинетах логопеда (учителя-дефектолога), оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в т.ч. в условиях санаторно-курортных организаций).

2. Принципы проведения общественных профилактических мероприятий и индивидуальной профилактики:

Отдельной профилактики ОНПЛ нет. Будем рассматривать профилактику всех онкологических заболеваний.

❖ Профилактика онкологических заболеваний

Профилактика онкологических заболеваний делится на три уровня: **первичная, вторичная, третичная профилактика**, а также включает понятие **скрининга**, как ключевого элемента вторичной профилактики.

◆ Первичная профилактика

Цель: Предотвращение возникновения злокачественных опухолей.

Основные меры:

- 🚭 Отказ от курения и вейпинга
- 🍷 Ограничение употребления алкоголя
- 🍏 Здоровое питание (овощи, фрукты, клетчатка, снижение красного и переработанного мяса)
- 🏃♂️ Регулярная физическая активность
- ⚖️ Поддержание нормального веса
- ☀️ Защита от ультрафиолетового излучения
- 📄 Вакцинация:
 - против ВПЧ (для профилактики рака шейки матки, анального рака)
 - против вируса гепатита В (для профилактики гепатоцеллюлярной карциномы)
- ☢️ Снижение воздействия канцерогенов (например, радон, асбест)

◆ Вторичная профилактика

Цель: Ранняя диагностика предопухолевых состояний и злокачественных новообразований, пока они ещё поддаются эффективному лечению.

Методы:

- 🔍 **Скрининг** — активный поиск болезни у внешне здоровых людей по определённым возрастным группам и рискам (см. ниже)
- 🩺 **Обследования и диагностика при наличии жалоб:** биопсии, КТ, эндоскопии

◆ Скрининг онкологических заболеваний

Скрининг — ключевая часть вторичной профилактики.

Наиболее эффективные и научно обоснованные программы:







Вид рака	Метод скрининга	Рекомендуемый возраст
Рак шейки матки	ПАП-тест / HPV-тест	21–65 лет
Рак молочной железы	Маммография	40–74 года

Колоректальный рак	Колоноскопия / тест кала на кровь	с 45 лет
Рак лёгких	Низкодозовая КТ (у курильщиков)	50–80 лет
Рак предстательной железы	ПСА-тест (индивидуально)	с 50 лет (по показаниям)

◆ Третичная профилактика

Цель: Предотвращение рецидивов, прогрессирования и осложнений у пациентов, перенёсших онкологическое заболевание.

Подходы:

-  Диспансерное наблюдение
-  Индивидуализированная реабилитация
-  Поддерживающая терапия
-  Психологическая и социальная поддержка
-  Контроль за поздними побочными эффектами терапии
-  Плановые обследования для раннего выявления рецидива

📖 Авторитетные источники:

1. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) – <https://www.who.int>
2. Международное агентство по изучению рака (IARC) – <https://www.iarc.who.int>
3. Национальный институт рака США (NCI) – <https://www.cancer.gov>
4. Европейская комиссия, рекомендации по скринингу – <https://health.ec.europa.eu>

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

Профилактика заболевания отсутствует.

- В первые 1–2 года после завершения лечения рекомендуется обследование

пациента проводить каждые 1–3 месяца, однако нет убедительных указаний на необходимый интервал профилактического осмотра после проведенного лечения [1, 7, 13, 15, 16].

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

• Рекомендуется после завершения лечения следующий объем обследования пациента в рамках диспансерного наблюдения [15]:

- Анамнез и физикальное обследование.
- Развернутый клинический и биохимический анализ крови (по клиническим показаниям).
- КТ органов грудной клетки, брюшной полости с в/в контрастированием.
- МРТ органов малого таза с в/в контрастированием.
- УЗИ брюшной полости, малого таза, шейно-надключичных и аксиллярных зон.

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

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

В настоящее время для большинства видов медицинской реабилитации отсутствуют клинические исследования с участием пациентов с злокачественными опухолями неясной первичной локализации. Для данной группы пациентов применимы общие принципы реабилитации в онкологии. Данные рекомендации сделаны на основании того, что во многих исследованиях, в том числе мета-анализах и систематических обзорах [28] 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.

4.1. Пререабилитация

Проведение пререабилитации значительно ускоряет функциональное восстановление, сокращает сроки пребывания в стационаре после операции и снижает частоту развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения онкологического заболевания. Пререабилитация включает в себя физическую подготовку (ЛФК), психологическую и нутритивную поддержку, информирование больных (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23756434/>).

Физическая пререабилитация состоит из комбинации аэробной и анаэробной нагрузки. Подобная комбинация улучшает толерантность к физическим нагрузкам, улучшает качество жизни и увеличивает тонус мышц.

Увеличение физической активности за 2 недели до операции улучшает качество жизни в послеоперационном периоде, позволяя вернуться к полноценной повседневной активности уже через 3 недели после операции (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26769776/>).

Повышенный уровень физической активности значительно улучшает качество жизни и выживаемость пациентов с ОНПЛ (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4064800/>).

- Рекомендуется проведение ЛФК на предоперационном этапе с целью уменьшения частоты и вероятности развития послеоперационных осложнений (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26769776/>).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).

- Рекомендуется тренировка дыхательных мышц пациентам в ходе пререабилитации в целях снижения послеоперационных легочных осложнений и продолжительности пребывания в стационаре (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23756434/>).

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

- Рекомендуется психологическая поддержка пациентов в рамках пререабилитации, так как она улучшает настроение, снижает уровень тревоги и депрессии у пациентов. Пациента, прошедшие курс психологической пререабилитации, лучше адаптируются к повседневной жизни после хирургического лечения (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26769776/>).

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 3).

- Рекомендуется в психологической пререабилитации и поддержки пациентов использовать методики, направленные на работу со стрессом (методики релаксации, формирование позитивного настроения), в течение 40–60 минут 6 дней в неделю, которая начинается за 5 дней до операции и продолжается 30 дней после, что значительно улучшает качество жизни пациентов (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25869228/>).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

4.2. I этап реабилитации при хирургическом лечении

- В целях уменьшения длительности пребывания пациентов в стационаре и частоты послеоперационных осложнений рекомендуется проводить реабилитацию пациентов при хирургическом лечении по программе fast track rehabilitation («быстрый путь») и ERAS («early rehabilitation after surgery» – «ранняя реабилитация после операции»), включающую в себя комплексное обезболивание, раннее энтеральное питание, отказ от рутинного применения зондов и дренажей, ранняя мобилизация (активизация и вертикализация) пациентов уже с 1–2 суток после операции не увеличивает риски ранних послеоперационных осложнений, частоту повторных госпитализаций (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30877144/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется в рамках ранней реабилитации пациентов раннее начало выполнения комплекса ЛФК с включением в программу аэробной, силовой нагрузок и упражнений на растяжку в целях повышения физической выносливости пациентов. Раннее начало ЛФК не увеличивает частоту послеоперационных осложнений, улучшая качество жизни (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28981596/>).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Рекомендуется применение побудительной спирометрии, подъем головного конца кровати более чем на 30 градусов, раннее начало дыхательной гимнастики, гигиена полости рта 2 раза в день и ранняя активизация пациентов в целях профилактики застойных явлений в легких и послеоперационной пневмонии в послеоперационном периоде (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20347742/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется профилактика венозной тромбоэмболии (ранняя активизация, назначение антикоагулянтов с профилактической целью и ношение компрессионного трикотажа) у всех пациентов в послеоперационном периоде – более чем у 75% пациентов она выявляется более чем через 7 дней после операции, кроме того пациента с ОНПЛ, длительной госпитализацией и наличием венозной тромбоэмболии в анамнезе имеют повышенный риск ее развития. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21183211/>).

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 3).

- Рекомендуется купирование болевого синдрома в послеоперационном периоде осуществлять с использованием междисциплинарного подхода, а также помимо медикаментозной коррекции использовать следующие методы - физическую реабилитацию (ЛФК), лечение положением, психологические методы

коррекции боли (релаксация), чрескожную электростимуляцию, аккупунктуру (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5915297/>).

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

- Рекомендуется проведение сеансов массажа медицинского, начиная со 2-х суток после операции в целях уменьшения интенсивности болевого синдрома, беспокойства, напряжения, улучшения качества жизни пациента (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30247969/>).

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

- Рекомендовано проведение психологической коррекции и методик релаксации в послеоперационном периоде, что позволяет снизить тревожность, напряжения пациентов, кратность обезболивания и улучшить качество жизни онкогинекологических пациентов (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25012072/>).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

4.3. II этап реабилитации при хирургическом лечении

- Рекомендуется активный образ жизни пациентов после завершения лечения - ожирение и малоподвижный образ жизни после комплексного лечения ОНПЛ являются самостоятельными факторами, ухудшающими качество жизни пациентов, приводя к дистрессу (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4691724/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Всем пациенткам рекомендуется физическая активность - сочетание силовых нагрузок, аэробных, упражнений на растяжку, что значительно улучшает качество жизни пациентов, позволяет контролировать вес (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20559064/>).

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

- Рекомендуется при возникновении лимфедемы нижних конечностей у пациента проводить полную противоотечную терапию, включающую в себя мануальный лимфодренаж, ношение компрессионного трикотажа, выполнение комплекса ЛФК, уход за кожей (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28739682/>).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Рекомендуется при возникновении лимфедемы нижних конечностей у пациента также назначить: - перемежающую пневмокомпрессию конечностей в сочетании с полной противоотечной терапией (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25410402/>).

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

- низкоинтенсивную лазеротерапию в сочетании с полной противоотечной терапией (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6657795/>). Уровень убедительности рекомендаций – 5 (уровень достоверности доказательств – С);

- электротерапию в сочетании с полной противоотечной терапией (https://woundsinternational.com/wp-content/uploads/2023/02/content_11201.pdf). Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2);

- низкочастотную магнитотерапию в сочетании с полной противоотечной терапией. Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5);

- глубокую осцилляцию (массаж переменным электрическим полем) в сочетании с полной противоотечной терапией (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21381006/>). Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациенткам рекомендованы сеансы акупунктуры, так как она значительно уменьшает слабость и улучшает качество жизни (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29128952/>).

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

4.4. III этап реабилитации при хирургическом лечении

Функциональные нарушения органов малого таза в значительной степени затрудняют социальную адаптацию пациентов с опухолями женской репродуктивной системы, приводя их к физической и психологической инвалидизации (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26556768/>).

Здоровый образ жизни, ежедневная физическая нагрузка позволяет контролировать такие клинические проявления менопаузы, как депрессия, слабость, а также проводить профилактику сердечно-сосудистых осложнений и осложнений, связанных с остеопорозом, у пациентов после комбинированного лечения злокачественных новообразований. Повышение уровня физической активности положительно влияет на сексуальную функцию у пациентов с гинекологическим раком (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27678296/>).

- Рекомендованы психологическая поддержка и информирование пациентов – они позволяют улучшить качество жизни на фоне менопаузы у пациентов с гинекологическим раком (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26556768/>).

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

- Рекомендовано проведение периодических курсов медицинского массажа, так как они значительно улучшают качество жизни у онкогинекологических пациентов, уменьшая слабость, депрессию, клинические проявления менопаузы (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26556768/>).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

4.5. Реабилитация при химиотерапии

- Рекомендуется раннее начало физических нагрузок на фоне химиотерапии, что помогает профилактике мышечной слабости, гипотрофии, снижения толерантности к физической нагрузке (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28942909/>).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 3)

- Рекомендуется применение аэробной нагрузки на фоне химиотерапии, что повышает уровень гемоглобина, эритроцитов и снижает длительность лейко- и тромбоцитопении, а также повышает вероятность завершить запланированный курс химиотерапии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22301865/>).

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

- Рекомендуется проведение ЛФК на фоне химиотерапии, что позволяет уменьшать слабость и депрессию. Сочетание ЛФК с психологической поддержкой в лечении слабости и депрессии на фоне химиотерапии более эффективно, чем только медикаментозная коррекция (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28253393/>).

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - 1)

- Рекомендуется индивидуально подбирать объем и интенсивность ЛФК на фоне химиотерапии, исходя из степени слабости (легкая, средняя, тяжелая) и увеличивать интенсивность ЛФК при улучшении общего состояния (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28942909/>).

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

- Рекомендуется сочетание аэробной и силовой нагрузки для управления

побочными эффектами лечения, повышения толерантности к лечению (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28942909/>).

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

- Рекомендовано проведение курса массажа медицинского в течение 6 нед после начала химиотерапии, что уменьшает слабость на фоне комбинированного лечения (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29044466/>).

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

- Рекомендовано проводить упражнения на тренировку баланса, что более эффективно для коррекции полинейропатии, чем сочетание упражнений на выносливость и силовых упражнений (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24927670/>).

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

- Рекомендуются назначать 6-недельный курс спортивной ходьбы пациентам с опухолью средостения и полинейропатией, вызванной токсическим воздействием химиотерапии, как часть общего комплекса реабилитации с целью контроля клинических проявлений полинейропатии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28253393/>).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 2)

- Рекомендуются низкочастотная магнитотерапия в лечении периферической полинейропатии на фоне химиотерапии (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5248614/>).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 2)

- Рекомендуются чрескожная короткоимпульсная электростимуляция в течение 20 мин в день 4 нед для лечения полинейропатии на фоне химиотерапии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24549206/>).

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

- Рекомендуются низкоинтенсивная лазеротерапия в профилактике мукозитов полости рта на фоне химиотерапии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25198431/>).

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - 1)

- Рекомендуются проводить комплекс ЛФК, что снижает частоту развития

кардиальных осложнений на фоне химиотерапии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30701106/>).

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

4.6. Реабилитация после лучевой терапии

- Рекомендуется выполнение комплекса ЛФК (аэробной нагрузки в сочетании с силовой) на фоне лучевой терапии, что позволяет проводить профилактику слабости и улучшает качество жизни на фоне лучевой терапии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29445285/>).

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

- Рекомендуется проведение комплекса ЛФК, что увеличивает плотность костной ткани и выносливость пациента на фоне лучевой терапии, в первую очередь у пациентов с костными метастазами (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24499460/>).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 2)

- Рекомендуется через 3 дня после начала лучевой терапии подключить низкоинтенсивную лазеротерапию на 3 дня в неделю для профилактики лучевого дерматита (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26447605/>).

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

4.7. Принципы психологической реабилитации пациентов со злокачественными ОНПЛ

- Рекомендуется выполнять информирование пациентов о заболевании, психических реакциях, зоне ответственности в процессе лечения, способах коммуникации с родственниками, медицинским персоналом, способах получения дополнительной информации о своем заболевании или состоянии, способах получения социальной поддержки, что приводит к улучшению качества жизни и исхода заболевания (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4001992/>).

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

- Рекомендуется добиваться комбинированного эффекта совладающего

поведения и воспринимаемой социальной поддержки, что приводит к меньшему количеству навязчивых и избегающих мыслей до лечения и обеспечивает лучшую психологическую адаптацию через 1 мес после лечения (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12833558/>).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

- Рекомендуются нейропсихологическая реабилитация с проведением клиничко-психологического тренинга (самодиагностика патологических психических реакций; способы совладания со стрессом; отслеживание взаимовлияния психических реакций и физического состояния), что может рассматриваться как основной механизм трансформации стрессовых событий в личный опыт, способствующий социальной и психической адаптации в условиях заболевания и лечения (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3701593/>).

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

Комментарии: чаще всего в научных исследованиях в рамках онкопсихологии встречаются 3 стиля совладания среди пациентов с ОНПЛ:

- 1) активное поведенческое преодоление эмоциональных, физических и социальных трудностей, ассоциированных с заболеванием и лечением;
- 2) активно-познавательное преодоление, включающее в себя отношение, убеждения и размышления о заболевании;
- 3) преодоление избегания, включающее попытки активного избегания проблем или косвенного снижения эмоционального напряжения с помощью отвлечения внимания.

В целом исследования показывают, что пациенты, которые используют активные (проблемно-ориентированные) стратегии выживания, демонстрируют лучшую адаптацию к заболеваниям, чем те, кто использует пассивные или избегающие стили выживания (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2378543/>).

Пациента, которые использовали активно-поведенческие методы преодоления трудностей, сообщали о более высоком уровне самооценки и энергии, меньшем количестве физических симптомов и снижении раздражительности и астенизации (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2378543/>).

5. Этапы и объемы реабилитации:

Пациенты с ОНПЛ должны наблюдаться группой специалистов различного профиля, включающей врача-онколога, медицинского психолога, имеющих опыт работы с больными опухолей средостения. Осмотр пациентов врачом-онкологом

должен проводиться не менее 2-х раз в год; остальными специалистами - по необходимости. Целесообразно проведение диспансеризации пациентов 1 раз в год в специализированном центре онкологии располагающий достаточной клинико-лабораторной базой.

Диспансерное наблюдение за пациентами с ОНПЛ включает: Динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия признаков рецидива или метастазирования заболевания, наличия нежелательных явлений при проведении общеукрепляющей терапии после завершённых циклов операции и/или цитостатической терапии, соблюдать за индивидуальной непереносимостью препарата, изменения психологического или социального статуса пациента, оценка состояния других важных систем.

Лечение осложнений химиолучевой терапии: коррекция показателей крови, гигиена полости рта, лечения осложнений со стороны ЖКТ, ЛОР-органов, патологии сердечно-сосудистой системы и др. и направление к профильным специалистам. Всех пациентов с ОНПЛ рекомендовано регистрировать и наблюдать в специализированном центре онкологии.

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

6. Диагностические мероприятия с указанием уровня медицинской профилактики или реабилитации:

1) Основные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:

- ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
- Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочеви́на, креатинин, моче́вая кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
- КТ органов грудной клетки, брюшной полости с в/в контрастированием.
- МРТ органов малого таза с в/в контрастированием.
- Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек, надпочечников л/узлов, средостения, плевральной полости, перикарда, периферических лимфоузлов);
- Рентген исследование (скопия, графия) грудной клетки;

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2) Дополнительные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:

- МРТ-головного мозга;
- УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
- Рентгеноскопическое исследование ЖКТ (желудка, 12 перстной кишки, тонкого кишечника, ирригоскопия и т.д.);
- Эндоскопические исследования (ЭГДФС, ФБС, колоноскопия, цистоскопия, гистероскопия и т.д.)
- ЭКГ;
- ЭхоКГ;
- Холтеровское – мониторирование ЭКГ;

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Тактика медицинской профилактики или реабилитации с указанием уровня:

1) основные профилактические или реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности:

- Физикальное обследование, в том числе МСКТ грудной клетки, брюшной полости, малого таза с/без в/в контрастированием / УЗИ средостения, брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, периферических лимфоузлов — каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, каждые 6 мес. — в течение 3-го и 4-го года, затем — ежегодно.

- В случае подозрения на рецидив, прогрессирования возможно повторная биопсия с гистологическим исследованием.

- ПЭТ КТ — по показаниям.

- ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить каждые 3 месяца в течение 1-го года жизни, затем каждые 6 месяцев в течении 2-го года и в дальнейшем – один раз в год.

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

2) дополнительные профилактические и реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности:

Дополнительным профилактическим мерам входит приём рекомендованных препаратов для снижения риска рецидива и повышения иммунитета, полноценное питание, исключение вредных привычек и воздействия неблагоприятных внешних

факторов, выполнять рекомендации лечащего врача с учетом состояния своего здоровья.

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

7. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий:

Профилактическая терапия и реабилитация должна контролироваться клинически, лабораторно и инструментальными обследованиями во время посещения на динамический контроль. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий при ОНПЛ следующие:

- отсутствия рецидива заболевания;
- отсутствия метастазирования заболевания;
- отсутствия поздних осложнений хирургической, цитостатической и лучевой терапии;
- полноценное возвращение на исходное положение психического состояния больного и близких родственников пациента;
- отказ пациента от вредных привычек, соблюдение образа здоровой жизни, здорового питания;
- своевременное обращение на динамический контроль пациента;
- своевременное лечение состояний/заболеваний являющиеся фоновым заболеванием или фактором риска опухолей невыявленной первичной локализацией.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ
«ОПУХОЛИ НЕВЫЯВЛЕННОЙ
ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ»**

ТАШКЕНТ – 2025

- Коды МКБ-10:

Злокачественные новообразования неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций (С76–С80)	
Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций (С76):	
Код	Название
С76.0	– Головы, лица и шеи.
С76.1	– Грудной клетки.
С76.2	– Живота.
С76.3	– Таза.
С76.4	– Верхней конечности.
С76.5	– Нижней конечности.
С76.7	– Других неуточненных локализаций.
С76.8	– Поражение других и неточно обозначенных локализаций, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.
Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование лимфатических узлов (С77):	
С77.0	– Лимфатических узлов головы, лица и шеи.
С77.1	– Внутригрудных лимфатических узлов.
С77.2	– Внутрибрюшных лимфатических узлов.
С77.3	– Лимфатических узлов подмышечной впадины и верхней конечности грудных лимфатических узлов.
С77.4	– Лимфатических узлов паховой области и нижней конечности.
С77.5	– Внутритазовых лимфатических узлов.
С77.8	– Лимфатических узлов множественных локализаций.
С77.9	– Лимфатических узлов неуточненной локализации.
Вторичное злокачественное новообразование органов дыхания и пищеварения (С78):	
С78.0	– Вторичное злокачественное новообразование легкого
С78.1	– Вторичное злокачественное новообразование средостения.
С78.2	– Вторичное злокачественное новообразование плевры.
С78.3	– 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 уточненных локализаций.
Злокачественное новообразование без уточнения локализации (C80).	
C80.0	– Злокачественное новообразование, первичная локализация неизвестна.
C80.9	– Злокачественное новообразование неуточненной первичной локализации.
Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1415	

- Коды МКБ-11:

Код	Название
	Новообразования неопределенного характера, кроме новообразований лимфоидной, кроветворной ткани, ткани центральной нервной системы или родственных им тканей

2F70	Новообразования полости рта или органов пищеварения неопределенного характера
2F71	Новообразования среднего уха, дыхательных органов или органов грудной полости неопределенного характера
2F72	Новообразования кожи неопределенного характера
2F73	Новообразования забрюшинного пространства неопределенного характера
2F74	Новообразования брюшины неопределенного характера
2F75	Новообразования молочной железы неопределенного характера
2F76	Новообразования женских половых органов неопределенного характера
2F77	Новообразования неопределенного характера мужских половых органов
2F78	Новообразования неопределенного характера органов мочевыделительной системы
2F79	Новообразования неопределенного характера глаза или придатков глаза
2F7A	Новообразования неопределенного характера эндокринных желез
2F7B	Новообразования кости или суставного хряща неуточненного характера
2F7C	Новообразования неопределенного характера соединительной или другой мягкой ткани
2F7Y	Новообразования неопределенного характера другой уточненной локализации
2F7Z	Новообразования неопределенного характера неуточненной локализации
Новообразования неизвестного характера, кроме новообразований лимфоидной, кроветворной ткани, ткани центральной нервной системы или родственных им тканей	
2F90	Новообразования полости рта или органов пищеварения неизвестного характера
2F91	Новообразования среднего уха, органов дыхания или внутригрудных органов неизвестного характера
2F92	Новообразования кожи неизвестного характера
2F93	Новообразования забрюшинного пространства неизвестного характера
2F94	Новообразования брюшины неизвестного характера
2F95	Новообразования молочной железы неизвестного характера
2F96	Новообразования женских половых органов неизвестного характера
2F97	Новообразования мужских половых органов неизвестного характера
2F98	Новообразования мочевыделительных органов неизвестного характера

2F99	Новообразование неизвестного характера глаза или его придатков
2F9A	Новообразования эндокринных желез неизвестного характера
2F9B	Новообразования неизвестного характера кости или суставного хряща
2F9C	Новообразования неизвестного характера соединительной ткани или других мягких тканей
2F9Y	Новообразования неизвестного характера другой уточненной локализации
2F9Z	Новообразования неизвестного характера неуточненной локализации
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1795904876	

1. Основная часть

- Введение

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].

- Общая характеристика нозологии (ссылка на использованный источник: https://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-1_2-16.pdf)

В связи с большой гетерогенностью опухоли обычно не удается выделить, какой клон клеток явился источником метастазирования, так как теряется 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.

По данным различных авторов, пациенты с ОНПЛ составляют от 3 до 5% онкологических пациентов, обратившихся за медицинской помощью [7–9]. ОНПЛ 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].

ОНПЛ составляют около 2–5% от всех злокачественных опухолей. Средний возраст пациентов составляет 60–70 лет, причем заболеваемость несколько выше у

мужчин, чем у женщин. Среди всех онкологических заболеваний ОНПЛ занимают седьмое место по распространенности.

Мировая заболеваемость: 7–12 случаев на 100 000 населения в год. Пятилетняя выживаемость: менее 10%, что связано с агрессивностью и поздней диагностикой. Локализация метастазов: Лимфатические узлы (35–40% случаев); Легкие (20–25%); Печень (15–20%); Кости (10–15%); Мозг (5–10%).

ОНПЛ классифицируются на основе гистологического типа и предполагаемой локализации первичного очага. Часто встречаются аденокарциномы (60–70%), недефференцированные карциномы (20–25%), плоскоклеточные карциномы (5–10%), нейроэндокринные опухоли (менее 5%).

При метастазах в лимфатические узлы шеи возможный первичный очаг: носоглотка, миндалины, щитовидная железа. Метастазы в лимфатические узлы надключичной области, возможный очаг: легкие, желудок, поджелудочная железа. Метастазы в брюшной полости, возможный очаг: яичники, желудок, поджелудочная железа. Метастазы в костях или коже без первичного очага.

Прогноз при ОНПЛ остается неблагоприятным. Средняя медиана выживаемости составляет 6–12 месяцев, а 5-летняя выживаемость – менее 10%. Однако у пациентов с изолированными лимфатическими метастазами или светлоклеточной морфологией опухоли прогноз может быть лучше.

Факторы, ухудшающие прогноз: Глубокая степень дифференцировки опухоли; высокая экспрессия онкомаркеров; метастазы в печени, костях или мозге.

Опухоли невыявленной первичной локализации представляют собой сложную диагностическую и терапевтическую проблему. Современные методы молекулярной диагностики, в частности NGS, позволяют в ряде случаев выявить возможный первичный очаг. Однако лечение остается эмпирическим и направленным на контроль болезни, а не на полное излечение. Улучшение прогноза возможно за счет внедрения персонализированной терапии, основанной на молекулярных характеристиках опухоли (https://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-1_2-16.pdf).

2) Клиническая классификация:

Международная гистологическая классификация. В соответствии с гистологическим строением ОНПЛ, согласно рекомендациям ESMO (European Society for Medical Oncology, 2015 г.), целесообразно разделять на следующие группы [13]:

1) высокодифференцированные и умеренно дифференцированные аденокарциномы;

- 2) низкодифференцированные карциномы;
- 3) плоскоклеточный рак;
- 4) недифференцированная опухоль;
- 5) рак с нейроэндокринной дифференцировкой.

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

Стадирование. 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. Более конкретизированного общепринятого стадирования метастазов ОНПЛ в настоящее время не существует.

2. Методы, подходы и процедуры диагностики и лечения:

1) Показания для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- Проведение паллиативной (симптоматической) операции, паллиативных курсов химиотерапии, таргетной терапии, лучевой и иных видов лечения;
- Проведение первичной или повторной биопсии/трепано биопсии опухоли/лимфатического узла;
- Развитие осложнений некорректирующихся проводимой амбулаторной терапией;
- Проведения симптоматической терапии.

2) Условия для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- Наступление срока проведения паллиативных курсов химиотерапии, таргетной терапии, лучевой и иных видов лечения (паллиативного или симптоматического оперативного лечения);
- Наличие жизнеугрожающих состояний;

3. Диагностические критерии (описание достоверных признаков синдрома):

Жалобы и анамнез:

- **Рекомендуется** сбор жалоб и анамнеза у пациента с предполагаемой

опухолью с невыявленной первичной локализацией для выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, включающий выявление информации о ранее

проводимых обследованиях (обязательно включая биопсии), наличие удаленных или регрессировавших очагов [1, 7, 8, 13–15].

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

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 гинекологом (женщины), исследование наружных половых органов, пальпация яичек (мужчины), оценка нутритивного статуса для определения тактики ведения пациента [1, 7].

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

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, 8, 16, 20]:

○ клинический анализ крови;

○ биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, билирубин, креатинин, мочевины, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), кальций, калий, натрий);

○ общий анализ мочи.

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 [13, 15, 19, 22]:

- Определение уровня хорионического гонадотропина (бета-субъединица) (β -ХГЧ), альфа-фетопротеин (АФП) у лиц до 50 лет при наличии увеличенных медиастинальных лимфатических узлов и до 65 лет – при наличии увеличенных забрюшинных лимфатических узлов;

- β -ХГЧ у женщин репродуктивного возраста, имевших хотя бы одну беременность в анамнезе, независимо от ее исхода и давности;

- АФП – при поражении печени;

- Простатспецифический антиген (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) – при подозрении на первичную опухоль колоректальной локализации;

- Цитологическое исследование – при наличии асцита или забрюшинной опухоли.

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

Инструментальные диагностические исследования

- Пациентам с предполагаемой опухолью с невыявленной первичной локализацией

рекомендуется выполнение следующих диагностических процедур:

- Компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием [13, 16–18].

- Магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза с контрастированием [15].

- МРТ шеи [15].

- Сцинтиграфии с туморотропными РФП в режиме "все тело" с последующей рентгенографией очагов накопления радиофармацевтического

препарата (РФП) [1, 19, 20].

- Эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), колоноскопии [1, 7, 13, 16];
- Ультразвукового исследования (УЗИ) органов мошонки у мужчин — при повышении бета-субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГЧ) или альфа-фетопротеина (АФП) [15];
- Маммографии – у женщин с поражением аксиллярных, над-/подключичных, медиастинальных, забрюшинных лимфатических узлов, печени, головного мозга, костей, при множественных очагах поражения [1, 13, 16].
- КТ/МРТ головного мозга с контрастированием – при наличии подозрения на поражение головного мозга [13, 15, 19].
- Позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) или ПЭТ костей, совмещенной с КТ всего тела (ПЭТ-КТ), для выявления первичной опухоли и степени распространения болезни; при выполнении данного исследования проведение сцинтиграфии костей в режиме «все тело» (остеосцинтиграфии) нецелесообразно [17, 18, 21].
- Цистоскопии при подозрении на локализацию первичного очага в мочевом пузыре [15].
- Биопсия (трепанбиопсия) опухолей наружных локализаций, лимфатических узлов под визуальным контролем или (при необходимости) УЗИ навигацией [1, 8, 16, 20]

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

Комментарии: Применение ПЭТ-КТ при множественных метастазах иногда не дает желаемого результата, так как трудно отличить первичную опухоль от метастазов. Низкая метаболическая активность для 18 фтордезоксиглюкозы (18F-ФДГ) характерна также для бронхоальвеолярного рака, гепатоцеллюлярной карциномы, рака почки, карциноида, низкодифференцированных и некоторых других опухолей. По рекомендациям Национальной комплексной сети по борьбе с раком (NCCN) от 2016 года ПЭТ-КТ не рекомендуется в качестве первичного диагностического теста [16]. 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.

Иные диагностические исследования

Патолого-анатомическая и генетическая диагностика

- Рекомендуется пациентам с предполагаемой опухолью с невыявленной первичной локализацией выполнять биопсию опухолевых образований для морфологической верификации диагноза. Предпочтительным методом является трепанбиопсия опухолей наружных локализаций, лимфатических узлов под визуальным контролем [15].

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

- Рекомендуется пациентам с предполагаемой опухолью с невыявленной первичной локализацией выполнять патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала пораженного органа с применением иммуногистохимических методов (ИГХ) с определением уровня рецепторов стероидных гормонов (рецепторы эстрогена (РЭ), рецепторы прогестерона (РП)), HER2 и других маркёров рака молочной железы у женщин с поражением аксиллярных, над-/подключичных, медиастинальных, забрюшинных лимфатических узлов, печени, брюшины и/или асцитом, плевры, головного мозга, костей, множественных очагах поражения для определения типа опухоли и попытки определения первичного очага [13, 15, 19, 22].

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

Комментарий: Определение ИГХ панели проводится с учетом морфологической картины при окраске гематоксилином и эозином и клинических данных (локализация очага, предположения о локализации первичной опухоли). При недостаточном количестве материала возможно использование иммуноцитохимического исследования биологического материала (ИЦХ).

- Пациентам с предполагаемой опухолью с невыявленной первичной локализацией **рекомендуется** выполнять молекулярно-генетическое исследование мутаций в биопсийном (операционном) материале для выявления первичного опухолевого очага, уточнения лечебной тактики, а также идентификации мутаций, определяющих чувствительность опухоли к таргетным препаратам [15]:

- При аденокарциноме: молекулярно-генетические исследования мутаций в генах EGFR, KRAS, NRAS, BRAF в биопсийном (операционном) материале и молекулярно-генетическое исследование транслокаций гена ALK ; оценка экспрессии TS, молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене TP53 в крови, определение полиморфизма гена DPD, молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене BRCA1 в крови, β-тубулина, патолого-анатомическое исследование белка к рецепторам HER2/neu с применением иммуногистохимических методов).

○ При семейном онкологическом анамнезе: тесты на наследственные мутации.

○ При плоскоклеточном раке: оценка экспрессии TS, TP, определение полиморфизма гена DPD, β-тубулина, определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР;

○ При опухолях мезенхимального происхождения: транслокации, специфические для различных разновидностей сарком.

○ Для оценки целесообразности иммунотерапии (пембролизумабом): 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).

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

• Пациентам с предполагаемой опухолью с невыявленной первичной локализацией **рекомендуется** выполнять молекулярно-генетические обследования для подтверждения диагноза и выбора алгоритма дальнейшего обследования [15]:

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

Комментарии: Целесообразность, спектр и последовательность молекулярно-генетических тестов в каждом конкретном случае желательно обсуждать со специалистами по молекулярной генетике, которые будут выполнять данный анализ. Патолого-анатомическое исследование является основой для установления диагноза злокачественной опухоли и выбора алгоритма дальнейшего обследования. Молекулярно-генетическое исследование является дополнительным и может помочь в выборе лечебной тактики и индивидуализации лечения пациента. Кроме того, отдельные мутации могут помочь в определении характера первичного очага. Данный перечень генетических тестов основан на возможности использования лекарственных средств у пациентов с разными первичными формами злокачественных опухолей, которые могут быть источниками опухолей неясной первичной локализации, для которых выявление или невыявление соответствующего изменения может повлиять на выбор лекарственных средств для лечения конкретного пациента.

4. Цели оказания паллиативной медицинской помощи.

- ✓ Предотвратить и устранить боль, одышку, кашель, нехватки воздуха, кровохарканья и другие мучительные симптомы, облегчение страданий пациента;
- ✓ Замедлить прогрессирование рака и продлить жизнь больного;
- ✓ Улучшить самочувствие, повысить качество жизни;
- ✓ Обеспечить психологическую, социальную, духовную поддержку, поддержка психосоматического состояния;
- ✓ Справиться с побочными эффектами противоопухолевого лечения;

5. Тактика оказания паллиативной медицинской помощи.

- уменьшение опухолевых очагов и метастазов;
- достижение частичной регрессии и стабилизации опухолевого процесса;
- улучшение качества жизни пациента;
- увеличение продолжительности жизни.

1) Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: нет.

2) Паллиативное немедикаментозное лечение:

- Двигательные режимы, используемые в больницах и госпиталях, делятся на: I – строгий постельный, II – постельный, III – палатный (полупостельный) и IV – свободный (общий).
- При проведении паллиативной химиотерапии - режим III (палатный).
- В раннем послеоперационном периоде - режим II (постельный), с дальнейшим его расширением до III, IV по мере улучшения состояния и заживления швов.
- Диета. Для больных в раннем послеоперационном периоде – голод, с переходом на стол №15. Для пациентов, получающих химиотерапию стол - №15. Больные с сахарным диабетом – стол №9. Больные после операции в ЖКТ – стол №1.

Паллиативная лучевая терапия.

Показания к паллиативную лучевой терапии:

- При олигометастатической болезни (до 3 очагов) возможна стереотаксическая

аблативная ЛТ очагов поражения (SABR).

• У больных, не относящихся к группам, указанным в разделах 6.3–6.12., при изолированном поражении лимфатических узлов после лимфодиссекции рекомендуется рассмотреть возможность проведения адьювантной ЛТ в следующих случаях:

- поражение лимфоузлов одной зоны с экстранодальным распространением;
- при подтверждении метастатического поражения нескольких лимфатических узлов. При метастазах в костях возможно проведение ЛТ с обезболивающей целью.

Противопоказания к лучевой терапии

Абсолютные противопоказания:

- психическая неадекватность больного;
- лучевая болезнь;
- гипертермия >38 градусов;
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше

Относительные противопоказания:

- беременность;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, печени, почек);
- сепсис;
- активный туберкулез легких;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

Способы лучевой терапии:

- Дистанционная ЛТ:

- 2-х мерная конвенциональная (стандартная) лучевая терапия (2D RT);
- 3-х мерная конформная лучевая терапия (3D CRT);
- интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT);
- лучевая терапия, управляемая по изображениям (IGRT);
- лучевая терапия, синхронизированная с дыханием (4D RT);

- стереотаксическая радиохирургия (SRS);
- стереотаксическая радиотерапия (SRT);
- томотерапия на томоаппаратах
- Интраоперационная лучевая терапия (IORT);
- Брахитерапия.

Оборудование для лучевой терапии:

- рентгеновский симулятор;
- компьютерный томограф с функцией виртуальной симуляции (плоская дека стола, система наружных лазеров и т.п.);
- магнитно-резонансный томограф с функцией виртуальной симуляции (плоская дека стола, система наружных лазеров и т.п.);
- аппарат для дистанционной гамма терапии на Co-60;
- низкоэнергетический линейный ускоритель с граничной энергией 4-6 Мэв;
- высокоэнергетический линейный ускоритель с граничной энергией 6-15-18 Мэв;
- аппарат для интраоперационной лучевой терапии;
- аппарат для брахитерапии с ионизирующими источниками излучения Co-60 или Ir-192;

Лучевая терапия при метастазах в головной мозг.

5. Тотальное облучение головного мозга до С1 шейного позвонка:

- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-40 Гр;
- РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-35 Гр;
- РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-33 Гр;
- РОД 4,0 Гр 5 фракций СОД 20 Гр.

6. Локальное облучение головного мозга

- стереотаксическая радиохирургия (SRS) - РОД 10,0 – 30,0 Гр 1 фракция при размерах метастаза не более 3 см в диаметре;
- стереотаксическая радиотерапия (SRT) – РОД 6,0-10,0 Гр 3-5 фракций при размерах метастаза от 3,0 до 6,0 см;
- локальное облучение метастазов РОД 2,0-3,0 до СОД 20-60 Гр.

Лучевая терапия при метастазах в кости скелета.

- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 40-50 Гр;

- РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 40-50 Гр;
- РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 39-45 Гр;
- РОД 4,0 Гр 3-5 фракций в неделю СОД 20-40 Гр;
- РОД 8,0 Гр 1-2 фракции

Трансфузионная поддержка.

Показания к проведению трансфузионной терапии определяются в первую очередь клиническими проявлениями индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, переносимости химиотерапии и развития осложнений на предыдущих этапах лечения.

Лабораторные показатели для определения показаний имеют вспомогательное значение, в основном для оценки необходимости профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов.

Показания к трансфузиям также зависят от времени, после проведения курса химиотерапии – принимаются во внимание, прогнозируемое снижение показателей в ближайшие несколько дней.

Эритроцитарная масса/взвесь (УДД):

- Уровень гемоглобина не нужно повышать, пока обычные резервы и компенсационные механизмы достаточны для удовлетворения потребностей тканей в кислороде;
- Существует только одно показание для трансфузий эритроцитсодержащих сред при хронических анемиях – симптомная анемия (проявляющаяся тахикардией, одышкой, стенокардией, синкопе, de novo депрессией или элевацией ST);
- Уровень гемоглобина менее 30 г/л является абсолютным показанием для трансфузии эритроцитов;
- При отсутствии декомпенсированных заболеваний сердечно-сосудистой системы и легких показаниями для профилактической трансфузии эритроцитов при хронических анемиях могут быть уровни гемоглобина:

– Возраст (лет)	– Триггерный уровень Hb (г/л)
– <25	– 35-45
– 25-50	– 40-50
– 50-70	– 55

– >70	– 60
-------	------

Концентрат тромбоцитов (УДД):

- При снижении уровня тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ или появлении геморрагических высыпаний на коже (петехии, синячки) проводится профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов;
- Профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов у пациентов с лихорадкой, пациентам, которым планируется инвазивное вмешательство может проводиться при более высоком уровне – $20 \times 10^9/\text{л}$;
- При наличии геморрагического синдрома петехиально-пятнистого типа (носовые, десневые кровотечения, мено-, метроррагии, кровотечения других локализаций) трансфузия концентрата тромбоцитов проводится с лечебной целью.

Свежезамороженная плазма (УДД):

- Трансфузии СЗП проводятся у пациентов с кровотечением или перед проведением инвазивных вмешательств
- Пациенты с $\text{MHO} \geq 2.0$ (при нейрохирургических вмешательствах ≥ 1.5) рассматриваются как кандидаты для трансфузии СЗП при планировании инвазивных процедур. При плановых вмешательствах возможно назначение не менее, чем за 3 дня до вмешательства фитоменадиона не менее 30 мг/сут внутривенно или внутрь.

3) Паллиативное медикаментозное лечение

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

Паллиативная химиотерапия.

Химиотерапия – это медикаментозное лечение злокачественных раковых опухолей, направленное на уничтожение или замедление роста раковых клеток с помощью специальных препаратов, цитостатиков. Лечение рака химиотерапией происходит систематически по определенной схеме, которая подбирается индивидуально. Как правило, схемы химиотерапии опухолей состоят из нескольких курсов приема определенных комбинаций препаратов с паузами между приемами, для восстановления поврежденных тканей организма.

Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения. При распространенных формах применяется **паллиативная химиотерапия**.

Паллиативная химиотерапия назначается для уменьшения основной опухоли и метастатических раковых опухолей.

В зависимости от локализации и вида опухоли химиотерапия назначается по разным схемам и имеет свои особенности.

Показания к паллиативной химиотерапии:

- гистологически верифицированный Опухоли невыявленной первичной локализации;
- при лечении нерезектабельных опухолей;
- отдаленные метастазы или отдаленных лимфатических узлах;
- рецидив опухоли;
- удовлетворительная картина крови у пациента: нормальные показатели гемоглобина и гемокрита;
- сохраненная функция печени, почек, дыхательной системы и ССС;
- отказ пациента от операции;

Противопоказания к паллиативной химиотерапии:

Противопоказания к химиотерапии можно разделить на две группы: абсолютные и относительные.

Абсолютные противопоказания:

- гипертермия >38 градусов;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы печени, почек);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- психические заболевания;
- неэффективность данного вида лечения, подтвержденная одним или несколькими специалистами;
- распад опухоли (угроза кровотечения);

- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше (смотри приложение).

Относительные противопоказания:

- беременность до 16-18 недель;
- интоксикация организма;
- активный туберкулез легких;
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

6. Паллиативное медикаментозное лечение:

Учитывая первичную распространенность опухолей невыявленной первичной локализации (IV стадия) лечение является изначально паллиативной. В связи с чем, смотрите в раздел протокола “НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «ОПУХОЛИ НЕВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ»” лучевая терапия, химиотерапия и хирургическое лечение опухолей невыявленной первичной локализации.

7. Сопроводительная паллиативная терапия:

Антиэметическая терапия

Тошнота и рвота являются одним из наиболее частых побочных эффектов химиотерапии (ХТ) и существенно ухудшают качество жизни больных.

Тошнота и рвота, сопутствующие химиотерапии, относятся к числу наиболее неприятных аспектов этого вида лечения (1,2). Не будучи самым серьезным побочным эффектом химиотерапии, рвота, тем не менее, сильно ухудшает качество жизни и снижает ощущение благополучия (1,3). В некоторых случаях пациенты откладывают или полностью прекращают химиотерапию из-за непереносимой тошноты и рвоты (1).

Кроме того, рвота, как таковая, может представлять угрозу здоровью, поскольку неконтролируемая рвота приводит к обезвоживанию, нарушению баланса метаболитов и к анорексии (4,5).

Факторы, связанные с терапией:

Высокая эметогенная способность некоторых препаратов, Комбинированная терапия

Режим и способ введения препаратов

Высокие дозы химиотерапевтических препаратов (6).

Под уровнем эметогенности понимается риск развития рвоты у больных, получающих тот или иной цитостатик в монорежиме без противорвотной терапии. Например, высокий уровень эметогенности означает, что после введения препарата рвота будет развиваться более чем у 90 % больных. Классификация противоопухолевых препаратов в зависимости от уровня эметогенности по рекомендациям MASCC / ESMO представлена в табл. 8.

Таблица 10. Классификация противоопухолевых препаратов в зависимости от уровня эметогенности по рекомендациям MASCC / ESMO.

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приема per os
Высокий (рвота у 90% больных и более)	Цисплатин Мехлорэтамин Стрептозоцин Циклофосфан ≥ 1500 мг / м ² Кармустин (BCNU) Дакарбазин Схема «АС»: • эпирубицин 100 мг / м ² или • доксорубицин 60 мг / м ² + – циклофосфамид 600 мг / м ² . 2) Режимы на основе карбоплатина	Гексаметилмеламин Прокарбазин
Умеренный (рвота у 30–90 % больных)	Оксалиплатин Цитарабин > 1 г / м ² Карбоплатин Ифосфамид Циклофосфамид < 1500 мг / м ² Доксорубицин Даунорубицин Эпирубицин Идарубицин	Циклофосфамид Темозоломид Винорельбин Иматиниб Кризотиниб Церитиниб Босутиниб

	Иринотекан Азацитидин Бендамустиин Клофарабин Алемтузумаб Трабектидин Ромидепсин Тиотепа	
Низкий (рвота у 10– 30 %)	(Nab-) Паклитаксел Доцетаксел Митоксантрон Доксорубицин липосомальный Иксабепилон Топотекан Этопозид Пеметрексед Метотрексат Митомицин Гемцитабин Цитарабин ≤ 1000 мг / м ² 5-фторурацил Винфлунин Темсиролимус Бортезомиб Цетуксимаб Трастузумаб(-эмтанзин) Панитумумаб Катумаксумаб Пертузумаб Афлиберцепт Ипилимумаб	Капецитабин Тегафур Флюдарабин Этопозид Сунитиниб Эверолимус Лапатиниб Леналидомид Талидомид Афатиниб Дабрафениб Дазатиниб Ибрутиниб Олапариб Нилотиниб Пвзопаниб Регорафениб Вандетаниб Вариностаг
Минимальный (< 10% больных)	Блеомицин Бусульфан 2- Хлордеоксиаденозин Флюдарабин	Хлорамбуцил Гидроксиуреа L-фенилаланин мустанд
	Винбластин Винкристин Винорельбин	6-тиогуанин Метотрексат Гефитиниб

	Бевацизумаб Офатумумаб Ниволумаб Пембролизумаб Пискантрон Пралатрексат	Эрлотиниб Сорафениб Мелфалан Вемурафениб Помалидомид Руксолитинб Висмодегиб
--	---	---

ТИПЫ ТОШНОТЫ И РВОТЫ

По срокам и механизму развития выделяют 3 основных типа тошноты и рвоты, вызванной цитостатиками: острую, отсроченную и условно-рефлекторную (anticipatory – переводят также как «предшествующую», «преждевременную», «рвоту ожидания»), дополнительно выделяют неконтролируемую (breakthrough – «прорывную») и рефрактерную (7, 8).

Острая рвота развивается в первые 24 ч после химиотерапии, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой.

Отсроченная рвота развивается на 2-е–5-е сутки после начала химиотерапии, менее интенсивна, чем острая, и, как правило, сопровождается постоянной тошнотой. Механизмы развития остаются неясными. Ведущая роль отводится субстанции P, серотонин имеет меньшее значение.

Условно-рефлекторная рвота представляет собой классический условный рефлекс на химиотерапию и / или сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку. Формируется в тех случаях, когда противоопухолевая терапия сопровождается тошнотой и рвотой. Риск ее развития увеличивается пропорционально числу проведенных курсов и может сохраняться в течение длительного времени после окончания химиотерапии. Ведущую роль в формировании условного рефлекса играет многодневная умеренная или тяжелая тошнота. Лучшим методом профилактики условно-рефлекторной тошноты и рвоты является адекватная антиэметическая защита пациента уже с первого курса химиотерапии.

Неконтролируемая (breakthrough – «прорывная») тошнота и рвота развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции. Рефрактерная рвота возникает на последующих циклах химиотерапии при неэффективности противорвотной профилактики и / или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения.

ПРИНЦИПЫ СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВОРВОТНОЙ ТЕРАПИИ

1. Обязательность проведения, начиная с первого курса химиотерапии.
2. Введение антиэметиков до начала введения первого цитостатика.
3. Применение наиболее эффективных стандартных противорвотных комбинаций.
4. Применение каждого антиэметика, входящего в комбинацию, в адекватных дозах.
5. Соблюдение адекватной продолжительности противорвотной терапии.
6. Соблюдение необходимых для сохранения эффективной концентрации интервалов между приемами антиэметиков.

Критерием эффективности противорвотной терапии является полное отсутствие (полный контроль) рвоты и тошноты в течение 24 часов (период развития острой рвоты) с момента введения противоопухолевых препаратов.

Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты

1. Определить эметогенный потенциал назначенного режима ХТ.
2. Назначить профилактическую терапию, исходя из эметогенности режима ХТ.
3. Назначить лечение в случае развития тошноты и рвоты на фоне профилактической терапии.
4. Внести изменения в профилактическую терапию тошноты / рвоты на последующих циклах ХТ.

Антиэметики:

I. Антагонисты серотониновых рецепторов (5-НТ3):

- Ондансетрон (УД - С)
- Гранисетрон (УД - С)
- Трописетрон (УД - С)
- Палонсетрон (УД - С)

II. Кортикостероиды: Дексаметазон (УД - С)

III. Антагонисты рецепторов NK1 :

- Апрепитант (УД - С)

- Фосапрепитант (УД - С)
- Ролапитант (УД - С)

IV. Антипсихотическое средство (нейролептик):

- Оланзапин (УД - С) (проявляет антагонизм в отношении серотониновых 5-НТ-, допаминовых и холинорецепторов).

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при высокоэметогенной однодневной химиотерапии и при умеренно эметогенной однодневной химиотерапии.

В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией при **высокоэметогенной однодневной химиотерапии** является комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонистов NK1-рецепторов + антагонистов рецепторов серотонина (5-НТ3) + дексаметазон.

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии с **умеренно эметогенным потенциалом**, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии. Наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонистов рецепторов серотонина (5-НТ3) + дексаметазон.

Таблица 11. Обновленные рекомендации MASCC/ESMO 2016 ТРВХ. Острая тошнота и рвота.

Группы эметогенного риска	Антиэметики
Высокий (не АС)	5-НТ3 + DEX + NK 1
Высокий (АС)	5-НТ3 + DEX + NK 1
Карбоплатин	5-НТ3 + DEX + NK 1
Умеренный (кроме карбоплатина)	5-НТ3 + DEX
Низкий	5-НТ3 или DEX или DOP
Минимальный	Нет рутинной профилактики

ТРВХ – тошноты и рвота, вызванная химиотерапией

MASCC - Multinational Association of Supportive Care in Cancer; **ESMO** – European Society for Medical Oncology

5-НТ3 - антагонисты серотониновых рецепторов

DEX - дексаметазон

NK 1 - антагонисты рецепторов нейрокина такие как Апрепитант или Фосапрепитант или Ролапитант.

DOP - антагонист допаминовых рецепторов

ВНИМАНИЕ: Если антагонисты NK1 рецепторов недоступны при использовании схемы AC, палonosетрон является предпочтительным антагонистом 5-HT3 рецепторов.

**Таблица 12. Обновленные рекомендации MASCC/ESMO 2016 TPBX.
Отсроченная тошнота и рвота.**

Группы эметогенного риска	Антиэметики
Высокий (не AC)	DEX или (если APR 125мг для острой: (MCP+DEX) или (DEX+APR))
Высокий (AC)	Нет или (если APR 125мг для острой: APR+DEX)
Карбоплатин	Нет или (если APR 125мг для острой: APR)
Средний (не карбоплатин)	DEX можно использовать
Низкий	Профилактика не предусмотрена
Минимальный	Профилактика не предусмотрена

DEX - дексаметазон

APR - апрепитант

MCP - метоклопромид

Ключевые обновления в рекомендациях по контролю TPBX, NCCN 2017:

Карбоплатин категоризируется как высокоэметогенный препарат при введении с площадью под кривой (ППК) ≥ 4 , при введении с ППК < 4 , является умеренноэметогенным препаратом.

Инъекция подкожного гранисетрона пролонгированного действия теперь включена в рекомендации по профилактике тошноты и рвоты при высокоэметогенной и умеренноэметогенной ХТ.

Новая схема профилактики TPBX из четырех препаратов теперь включена в рекомендации по профилактике TPBX при высокоэметогенной ХТ (11, 12).

Ключевые обновления в рекомендациях по контролю TPBX, ASCO 2017:

пациентам, получающим высокоэметогенную химиотерапию цисплатином, либо комбинацией циклофосфамидов и антрациклина, к стандартному антиэметическому режиму (комбинация антагонистов рецепторов 5-HT3 + антагонисты рецепторов NK1 + dex) следует добавить оланзапин.

пациентам, получающим карбоплатин содержащую химиотерапию, получающим

высокоэметогенную химиотерапию, антагонисты рецепторов NK1 должны быть добавлены к стандартному антиэметическому режиму (комбинация антагонистов рецепторов 5-HT3 + dex).

Если пациенты получают комбинацию антрациклина и циклофосфамида, прием дексаметазона можно ограничить с первым днем химиотерапии.

рекомендуется начинать антиэметическую терапию с самой эффективной схемы, подходящей к химио- и радиотерапии, вместо того чтобы оценивать эметический ответ пациента на менее эффективную антиэметическую терапию (13).

Таблица 13. Обновленные рекомендации ASCO 2017. Взрослые пациенты.

Группы эметогенного риска	Антиэметики
Высокий (не AC)	5-HT3 + DEX* + NK 1+Olanzapine*
Высокий (AC)	5-HT3 + DEX* + NK 1+Olanzapine*
Карбоплатин	5-HT3 + DEX + NK 1
Умеренный (кроме карбоплатина)	5-HT3 + DEX
Низкий	5-HT3 или DEX или DOP
Минимальный	Нет рутинной профилактики

* - дексаметазон и оланзапин нужно продолжать на 2-4 день

Таблица 14. Рекомендуемые дозы антагонистов серотониновых рецепторов (5-HT) для острой тошноты и рвоты.

Препарат	Путь введения	Доза
Ондансетрон	в/в	8мг или 0,15мг/кг
	пероральный	16мг*
Гранисетрон	в/в	1 мг или 0,01мг/кг
	пероральный	2мг (или 1мг**)
Трописетрон	в/в	5мг
	пероральный	5мг
Палонсетрон	в/в	0,25мг
	пероральный	0,5мг

* В рандомизированных исследованиях был протестирован режим 8 мг два раза в день.

** Некоторыми панелистами доза 1 мг более предпочтительна

Таблица 15. Рекомендуемые дозы кортикостероидов (дексаметазон)*

Дексаметазон		Дозы и Кратность
Высокий риск	Острая рвота	20мг однократно (12мг когда используется апрепитант)**
	Отсроченная рвота	8мг в течение 3-4 дней (8мг один раз в день когда используется апрепитант)
Умеренный риск	Острая рвота	8 мг однократно
	Отсроченная рвота	8 мг ежедневно в течение 2-3 дней
Низкий риск	Острая рвота	4-8 мг один раз в день

* Несмотря на то, что другие кортикостероиды также являются эффективными антиэметиками, режим дозирования для дексаметазона, как препарата выбора, основан на широком распространении препарата, с несколькими формами дозирования

** Только 12 мг дексаметазона было исследовано с (фос) апрепитантами в рандомизированных исследованиях

Таблица 16. Рекомендуемые дозы антагонистов NK1 рецепторов.

Антагонисты NK1 Рецепторов	Дозы и кратность
Апрепитант* и фосапрепитант <i>острая рвота</i>	Апрепитант 125мг внутрь однократно в день химиотерапии* -или- Фосапрепитант 150 в/в, однократно в день химиотерапии
Апрепитант* и фосапрепитант <i>отсроченная рвота</i>	Апрепитант 80мг внутрь однократно в течении 2-х дней после химиотерапии
Ролапитант	180мг внутрь однократно в день химиотерапии

* Апрепитант 165 мг, одна доза перед химиотерапией (не применяется на 2-3 день). Рекомендовано ЕМА и другими органами.

Рекомендации по профилактики преждевременной тошноты и рвоты

Наилучший подход для профилактики преждевременной рвоты это наилучший контроль над острой и отсроченной рвотой.

Психотерапия, особенно прогрессивное обучение мышечной релаксации, систематическая десенситизация и гипноз, могут быть использованы для лечения преждевременной тошноты и рвоты.

Только бензодиазепины уменьшают частоту преждевременной тошноты и рвоты,

но их эффективность имеет тенденцию к снижению при продолжающейся химиотерапии.

Колонистимулирующая терапия:

Целесообразность назначения Г-КСФ для стимуляции кроветворения и преодоления миелосупрессии при фебрильной нейтропении (ФН) изучалась в нескольких рандомизированных исследованиях. На основании имеющихся данных сделаны следующие выводы относительно роли Г-КСФ в период ФН:

- Г-КСФ статистически значимо снижает длительность нейтропении на 1– 2 дня;
- Г-КСФ не сокращает продолжительность лихорадки и длительность антибактериальной (АБ) терапии в случае развития ФН;
- Г-КСФ не снижает стоимости лечения одного эпизода ФН.

Г-КСФ могут применяться в случае высокого риска ФН при состояниях, сопровождающихся повышенной смертностью, таких как гипотония, сепсис, пневмония, инфекции тканей, системная грибковая инфекция, длительная нейтропении (>7 дней) или глубокой нейтропении.

Большинство медицинских онкологических сообществ (NCCN, ASCO, EORTC, RUSSCO) рекомендуют использовать следующие Г-КСФ: липэгфилграстим, эмпэгфилграстим, пэгфилграстим (филграстим, соединенный с полиэтиленгликолем), филграстим (негликозилированный Г-КСФ), ленограстим (гликозилированный Г-КСФ). Липэгфилграстим, эмпэгфилграстим и пэгфилграстим представляют собой препараты пролонгированного действия и вводятся однократно после курса ХТ. Пролонгированное действие обусловлено тем, что препарат не выводится с мочой и дольше циркулирует в крови.

Таблица 17. Перечень препаратов Г-КСФ

МНН	Группа КСФ	Режим введения
Филграстим	Рекомбинантный человеческий негликозилированный Г-КСФ	5 мкг/кг массы тела 1 раз/сут. п/к или в/в ежедневно через 24–72 часа после последнего дня ХТ до необходимого стабильного АЧН

Пэгфилграстим	Рекомбинантный пегилированный Г-КСФ (филграстим), конъюгированный с полиэтиленгликолем, пролонгированного действия	6 мг (без учета массы тела) однократно п/к не ранее чем через 24 часа и не позднее 14-ых сут. после курса ХТ
Липэгфилграстим	Гликопегилированный Г-КСФ пролонгированного действия	100 мкг/кг или 6 мг (без учета массы тела) п/к однократно через 24 ч после окончания цикла ХТ
Эмпэгфилграстим	Ковалентный конъюгат филграстима с одной молекулой полиэтиленгликоля, пролонгированного действия	7,5 мг (без учета массы тела) п/к однократно не ранее чем через 24 часа и не позднее 14-ых сут. после курса ХТ
Ленограстим	Рекомбинантный человеческий гликолизированный Г-КСФ	19,2 млн. МЕ (или 150 мкг) на м ² поверхности тела (0,64 млн. МЕ или 5 мкг на кг массы тела) в день п/к или в/в ежедневно через 24–72 часа после последнего дня ХТ до достижения необходимого стабильного АЧН

Таблица 18. Показания для назначения колониестимулирующих факторов

Первичная профилактика	Вторичная профилактика
<ul style="list-style-type: none"> ➤ при режимах ХТ с высоким риском ФН ($\geq 20\%$); ➤ в других ситуациях, ассоциирующихся с высоким риском ФН: <ul style="list-style-type: none"> ➤ – небольшой резерв костного мозга (АЧН $< 1,5 \times 10^9$ /л), например, при облучении более 20% костного мозга; ➤ – ВИЧ-инфекция; ➤ – пациенты в возрасте ≥ 65 лет, получающие ХТ с целью излечения; ➤ - для обеспечения 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Вероятность возникновения жизнеугрожающей инфекции во время следующего курса ХТ; ➤ невозможность изменить протокол лечения (редукция доз цитостатиков ниже порогового уровня или увеличение интервала между курсами ХТ); ➤ нейтропения, не позволяющая начать ХТ; ➤ модификация режима лечения (интервал, дозы) может привести к уменьшению эффективности (частоты эффектов, времени без прогрессирования и

<p>оптимальной интенсивности лечения в тех случаях, когда редукция доз цитостатиков может негативно влиять на сроки жизни.</p>	<p>общей выживаемости). ➤ на фоне ЛТ; показано только при вероятном или очевидном риске смерти пациента из-за угнетения функции костного мозга на фоне ЛТ, при этом РОД от 3 до 10 Гр.</p>
<p><i>!!! Первичная профилактика Г-КСФ не показана во время ХЛТ на область грудной клетки, так как увеличивает частоту миелосупрессии и риск осложнений и смерти.</i></p>	

Коррекция анемии:

Анемия при новообразованиях (В63.0 код по МКБ 10) определяется как снижение концентрации Нв ниже нормального значения (обычно 120 г/л) и может быть обусловлена как наличием самой опухоли, так и ее лечением. Слабая степень анемии представляет собой снижение концентрации Нв в диапазоне от 100 до 119 г/л, анемия средней степени – концентрация Нв от 80 до 99 г/л, тяжелая анемия – концентрация Нв ниже 80 г/л.

Таблица 19. Препараты рекомендованные для лечения анемии у онкологических больных

Группа препарата	Препарат, рекомендованная доза
<p>Эритропозстимулирующие препараты</p>	<p>Эпоэтин альфа 150 МЕ/кг × 3 раза в нед. п/к 12 000 МЕ × 3 раза в нед. п/к 40 000 МЕ × 1 раз в нед. п/к</p>
	<p>Эпоэтин бета 30 000 МЕ × 1 раз в нед. п/к</p>
	<p>Эпоэтин тета 20 000 МЕ × 1 раз в нед. п/к</p>
	<p>Дарбэпоэтин альфа 2,25 мкг/кг × 1 раз в нед. п/к 500 мкг × 1 раз в 3 нед. п/к</p>
	<p>Препараты железа</p>
<p>Железа карбоксимальтозат 200 мг железа × 3 раза в нед. в/в струйно 20 мг максимального железа/кг массы тела в однократной дозе не более 1000 мг, в/в капельно не</p>	

	менее 15 мин.
	Железа [III] гидроксид декстран 100–200 мг × 2–3 раза в нед. в/в струйно 20 мг/кг железа в/в инфузия 4–6 часов
Витамины	Цианкобаламин (Витамин В12) 0,5 мг/мл – 1,0 мл, п/к через день
	Фолиевая кислота 2 мг/сут. внутрь

8. Дальнейшее ведение:

Взрослым пациентам, при наличии противопоказаний на продолжения паллиативных курсов химио терапии ОНПЛ, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога и проведение обезболивающей (при необходимости наркотической), симптоматической терапии [3].

ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить при необходимости или при наличии признаков дисфункции внутренних органов.

Рентген исследование грудной клетки, УЗИ периферических лимфоузлов, средостения, ОБП, ПМТ, МСКТ грудной клетки, МСКТ/МРТ ОБП, таза с контрастированием проводится по клиническим показаниям. ПЭТ/КТ проводится в случае если после паллиативной терапии отмечена ремиссия заболевания и в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания [6].

Диспансерное наблюдение за больными в ремиссии:

- 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 [1, 7, 13, 15, 16].

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

- Рекомендуется после завершения лечения следующий объем обследования пациента в рамках диспансерного наблюдения [15]:

- Анамнез и физикальное обследование.
- Развернутый клинический и биохимический анализ крови (по клиническим показаниям).

- КТ органов грудной клетки, брюшной полости с в/в контрастированием.
- МРТ органов малого таза с в/в контрастированием.
- УЗИ брюшной полости, малого таза, шейно-надключичных и аксиллярных зон.

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

9. Индикаторы эффективности паллиативного лечения:

- «ответ опухоли» – регрессия опухоли после проведенного лечения;
- безрецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

Эффект от проведенного лечения оценивается по критериям классификации RECIST:

- **полный эффект** – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4-х недель;
- **частичный эффект** – уменьшение очагов на 30% и более;
- **прогрессирование** – увеличение очага на 20%, или появление новых очагов;
- **стабилизация** – нет уменьшения опухоли менее чем 30%, и увеличение более чем на 20%.

10. Приложения

Приложение 1

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://ecogacrin.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:

Б а л л	О п и с а н и е
0	П а ц и е н т п о л н о с т ь ю а к т и в е н , с п о с о б е н в ы п о л н я т ь в с е , к а к и д о з а б о л е в а н и я (9 0 - 1 0 0 % п о ш к а л е К а р н о в с к о г о)
1	П а ц и е н т н е с п о с о б е н в ы п о л н я т ь т я ж е л у ю , н о м о ж е т в ы п о л н я т ь л е г к у ю и л и с и д я ч у ю р а б о т у (н а п р и м е р , л е г к у ю д о м а ш н ю ю и л и к а н ц е л я р с к у ю р а б о т у , 7 0 - 8 0 % п о ш к а л е К а р н о в с к о г о)
2	П а ц и е н т л е ч и т с я а м б у л а т о р н о , с п о с о б е н к с а м о о б с л у ж и в а н и ю , н о н е м о ж е т в ы п о л н я т ь р а б о т у . Б о л е е 5 0 % в р е м е н и б о д р с т в о в а н и я п р о в о д и т а к т и в н о - в в е р т и к а л ь н о м п о л о ж е н и и (5 0 - 6 0 % п о ш к а л е К а р н о в с к о г о)

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)

Шкала Карновского

Оригинальное название (если есть): KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Karnofsky DA, Burchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. edn. Edited by MacLeod C. New York: Columbia University Press; 1949: 191-205.

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 (шаблон):

Шкала Карновского

100— Состояние нормальное, жалоб нет

90— Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания.

80— Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания.

70— Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе.

60— Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей.

50— Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании.

40— Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской.

30— Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает.

20 — Тяжелый пациент. Необходимы госпитализация и активное лечение.

10— Умиравший.

0— Смерть.

11. Список использованной 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. 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.
14. Varadhachary G.R., Abbruzzese J.L., Lenzi R. Diagnostic Strategies for Unknown Primary Cancer. Cancer 2004;100(9):1776–1785.
15. Опухоли невыявленной первичной локализации. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей 2018; 250–259.
16. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи, стр. 88 (<https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-05.pdf>)

17. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы, стр.128-163 (<https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-08.pdf>)

18. Radiation Therapy for Breast Cancer in Men
<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer-in-men/treating/radiation-therapy.html>

19. Практические рекомендации по лечению герминогенных опухолей у мужчин, стр.533-556 (<https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-33.pdf>)

20. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого, стр.32-48
(<https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-01.pdf>)

21. Практические рекомендации по лекарственному лечению мелкоклеточного рака легкого, стр. 49-54 (<https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-02.pdf>)

22. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и других локализаций, стр. 486-497
(<https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-29.pdf>)

23. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб, стр. 164-176
(<https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-09.pdf>)

24. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы, стр. 519-532
(<https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-32.pdf>)

25. Практические рекомендации по лекарственному лечению сарком мягких тканей, стр. 272-282 (<https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-17.pdf>)

26. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи, стр. 423- 258 (<https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-15.pdf>)

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

28. 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 колониестимулирующим факторами 2019; 21–32.
<http://rassc.org/ru/recommendations>.

29. Bond T.C, Mueller U., Barnes G. et al. Meta-analysis and indirect treatment

comparison of lipegfilgrastim for the reduction of chemotherapy-induced neutropenia. *Value Health* 2015 Nov;18(7):A434. DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.1041.

30. Likhun Z., Xiang J., Xin D., Tao Z.L. A Systematic Review and Meta-Analysis of Intravenous Palonosetron in the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Adults. *The Oncologist* 2011;16:207–216

31. 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.

32. 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 2019; 89–103. <http://rassc.org/ru/recommendations>.

33. 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).

34. 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 2019; 110–117. <http://rassc.org/ru/recommendations>.

35. 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

36. 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 2019; 11–21. <http://rassc.org/ru/recommendations>.

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 коррекции осложнений, возникающих при лечении ингибиторами CDK4/6 2019; 209–221. <http://rassc.org/ru/recommendations>.

38. 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.

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 иммуноопосредованных нежелательных явлений 2019; 171–209. <http://rassc.org/ru/recommendations>.

40. 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.

41. 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 2019; 55-70. <http://rassc.org/ru/recommendations>.

42. Клинические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru>.

43. Bosaeus I. Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia. *Support Care Cancer* 2008;16:447–51.

44. 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.

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. Протокол коррекции нутритивной недостаточности 2019; 70-87. <http://rassc.org/ru/recommendations>.

46. ↑ Профилактика (в медицине) // [Большая советская энциклопедия](#). — М. : Советская энциклопедия, 1969—1978. — ([Большая советская энциклопедия](#) : [в 30 т.] / гл. ред. [А. М. Прохоров](#) ; 1969—1978).

47. ↑ [Перейти обратно:¹ ² Профилактика](#) : [арх. 19 октября 2022] // [Большая российская энциклопедия](#) : [в 35 т.] / гл. ред. [Ю. С. Осипов](#). — М. : Большая российская энциклопедия, 2004—2017.

48. ↑ [Социальная гигиена](#) // [Большая медицинская энциклопедия](#) : в 30 т. / гл. ред. [Б. В. Петровский](#). — 3-е изд. — М. : [Советская энциклопедия](#), 1985. — Т. 24 : Сосудистый шов — Тениоз. — 544 с. : ил.

49. ↑ [Перейти обратно:¹ ²](#) Алексеев С. Н., Дробот Е. В. Профилактика заболеваний // М.: Академия Естествознания, 2015. — 449 с. ISBN 978-5-91327-352-9. ([Текст в электронном виде](#) [Архивная копия](#) от 26 января 2021 на [Wayback Machine](#) на сайте *monographies.ru*)

50. ↑ [Перейти обратно:¹ ²](#) Katz. D., Ater. A. "[«Preventive medicine, integrative medicine and the health of the population»](#)" (PDF). [Архивировано](#) (PDF) 27 августа 2010. Дата обращения: 20 июля 2020.

51. ↑ [Реабилитация больных и инвалидов](#) : [арх. 25 сентября 2022] // [Большая российская энциклопедия](#) [Электронный ресурс]. — 2017. ([Реабилитация больных и инвалидов](#) // Пустырник — Румчерод. — М. : Большая российская энциклопедия, 2015. — С. 277-278. — ([Большая российская энциклопедия](#) : [в 35 т.] / гл. ред. Ю. С. Осипов ; 2004—2017, т. 28). — ISBN 978-5-85270-365-1.).

52. ↑ Статья 40 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 03.10.2016).

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.