



Клинические рекомендации

# Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага

МКБ 10: **C76/ C77/ C78/ C79/ C80**

Возрастная категория: **взрослые, дети**

ID: **KP548**

Год утверждения: **2017 (пересмотр каждые 3 года)**

Профессиональные ассоциации:

- **Ассоциация онкологов России**

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации \_\_  
\_\_\_\_\_201\_ г.

Оглавление	
Ключевые слова .....	3
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация .....	6
2. Диагностика .....	9
3. Лечение.....	14
4. Реабилитация .....	17
5. Профилактика .....	17
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	18
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	18
Список литературы.....	18
Приложение А1. Состав рабочей группы .....	20
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	20
Приложение А3. Связанные документы .....	22
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента .....	22
Приложение В. Информация для пациентов .....	23
Приложение Г. ....	24

**Ключевые слова**

- Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага
- Метастазирование
- Системная химиотерапия

## **Список сокращений**

АФП - альфа-фетопротеин

ВПО – выявленный первичный очаг

КТ – компьютерная томография

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

МРТ - магниторезонансная томография

ПСА - простат-специфический антиген

ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ

РЭА - раково-эмбриональный антиген

УЗИ - ультразвуковое исследование

ХГЧ - хорионический гонадотропин человека

## **Термины и определения**

Новые термины и определения в рекомендациях не используются.

## 1. Краткая информация

### 1.1 Определение

**Метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага (ВПО)** – заболевание, проявляющееся метастатическими опухолями, в то время как первичный очаг невозможно установить ни на основании анамнеза, ни при обследовании [13].

### 1.2 Этиология и патогенез

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 [1, 2,3]. В среднем идентификация первичного источника осуществляется при жизни только у 25% больных. В 15-20% случаев первичный очаг не находят даже на аутопсии [4, 5]. Хотя метастазы без ВПО отличаются своим происхождением из разных органов, биологическое поведение их приблизительно одинаково. Зачастую они характеризуются случайной, нетипичной локализацией, (то есть поражением не регионарных лимфатических узлов), а также быстрым прогрессированием процесса на самых ранних этапах развития.

### 1.3 Эпидемиология

По данным различных авторов пациенты с метастазами без ВПО составляют от 3 до 5% онкологических больных, обратившихся за медицинской помощью [6, 7, 8]. Опухоли без ВПО занимают 7 место по частоте встречаемости и 4 место в структуре смертности среди всех злокачественных новообразований [5, 9, 10].

У мужчин и женщин опухоли без ВПО встречаются приблизительно с одинаковой частотой. С увеличением возраста кривая заболеваемости резко поднимается вверх, достигая пика к 65 годам [4, 7, 11].

### 1.4 Кодирование по МКБ 10

**Злокачественные новообразования неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций (С76–С80) :**

**Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций (С76):**

С76.0 — Головы, лица и шеи;

С76.1 — Грудной клетки;

С76.2 — Живота;

C76.3 — Таза;

C76.4 — Верхней конечности;

C76.5 — Нижней конечности;

C76.7 — Других неуточненных локализаций;

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

**Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование лимфатических узлов (C77):**

C77.0 — Лимфатических узлов головы, лица и шеи;

C77.1 — Внутригрудных лимфатических узлов;

C77.2 — 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).**

**1.5 Классификация**

Для всех злокачественных опухолей характерны терминологическая определенность, наличие общепризнанных классификаций - как отечественных, так и по системе TNM. При метастазах без первичного очага аналогичных классификаций нет, так как больные с метастазами без ВПО представляют чрезвычайно «пеструю» группу - как по локализации и распространенности опухолевого процесса, так и по морфологическому строению метастазов.

В соответствии с гистологическим строением опухоли ВПО, согласно рекомендациям ESMO (2015г), целесообразно разделять на следующие группы [12]:

1) высокодифференцированные и умеренно дифференцированные аденокарциномы;



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

### **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 злокачественной опухоли без ВПО в настоящее время не существует.

В зависимости от локализации и распространенности метастатического поражения больных делят на группы [13]:

1. Пациенты с изолированным поражением лимфоузлов (единичным или множественным в пределах одного коллектора) - шейных, подмышечных, паховых, медиастинальных, забрюшинных;
2. Пациенты с изолированным поражением органов и тканей (единичным или множественным) - костей, легких, печени, мягких тканей, головного мозга и др.;
3. Пациенты с поражением нескольких коллекторов лимфоузлов, сочетанное поражение лимфоузлов и/или органов.

## **2. Диагностика**

*Диагностический алгоритм у больных с метастатическим поражением без ВПО включает четыре направления: предварительная дифференцировка и оценка общего состояния, оценка распространенности опухолевого поражения, получение материала для морфологического исследования, поиск первичного очага.*

*Следует отметить, что важным фактором в выборе диагностической тактики является общее состояние больного. Очевидно, что пациенту в тяжелом состоянии не имеет смысла проводить обследование в полном объеме, так как в большинстве случаев не приходится надеяться на эффективное лечение, а в особо тяжелых случаях следует обсудить вопрос о симптоматической терапии без обследования.*

### **2.1 Жалобы и анамнез**

- Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [6, 7, 12, 13, 17, 24].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - IIb)

### **2.2 Физикальное обследование**

- Рекомендуется выполнять тщательный физикальный осмотр, включающий 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 [6, 13].

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV)

**Комментарии:** при обращении пациентов за медицинской помощью часто встречаются следующие изменения: наличие опухолевого образования, боль, увеличение печени, боли в костях, патологические переломы, респираторные нарушения, потеря веса, неврологические расстройства. Клинические проявления заболевания неспецифичны и зависят от локализации очагов метастатического поражения и распространенности опухолевого процесса. Первым симптомом чаще всего является увеличение размеров периферических лимфатических узлов. Общие проявления: слабость, потливость, похудание, гипертермия более характерны при поражении органов - легких, печени.

### **2.3 Лабораторная диагностика**

- Рекомендуется выполнять развернутые клинический и биохимический анализы крови, исследование свёртывающей системы крови, анализ мочи [7, 13, 18, 20].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств – IIb)

- Рекомендуется выполнять анализы крови на онкомаркеры PSA (мужчины старше 40 лет), СА-125 (женщины), альфа-фетопротеин (АФП), хорионический гонадотропин (ХГЧ), раково-эмбриональный антиген (РЭА), СА 19.9, NCE, S100.

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств – IIb)

**Комментарии:** определение опухолевых маркеров в сыворотке крови в ряде случаев оказывает большую помощь в поиске первичного очага, при этом необходимо определять панель, поскольку отсутствие значения даже одного из опухолевых маркеров может отрицательно повлиять на правильную интерпретацию результатов. Определения практически любого из опухолевых маркеров изолированно не несет точной информации, за исключением случаев с их очень высокими значениями. Так, РЭА, в силу недостаточной специфичности, может быть умеренно повышенным при многих заболеваниях, но, если одновременно повышен уровень СА15.3, можно предположить локализацию первичной опухоли в молочной железе, NCE – в легком, СА 19,9 – в пищеварительном тракте. СА125

может быть связан не только с диагнозом: рак яичников, но и с наличием асцита или гидроторакса любой этиологии. Также специфичными являются PSA - простатический антиген (специфичность 85-90% при раке предстательной железы у мужчин), АФП – маркер неэпителиальных опухолей яичка, герминогенных опухолей, маркер первичного рака печени (высокая репрезентативность – 96% при дифференциальной диагностике между метастатическим поражением печени и гепатоцеллюлярной карциномой), ХГ – хорионический гонадотропин – маркер герминогенных опухолей, S100 - может указывать на возможную метастатическую меланому [14, 15].

#### **2.4 Инструментальная диагностика**

- Рекомендуется выполнить рентгенографию органов грудной клетки [2, 6, 7, 12, 13, 17, 24].

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, периферических лимфатических узлов [6, 7, 12, 13, 17, 20].

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить остеосцинтиграфию при подозрении на метастатическое поражение костей [13, 14, 20].

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить цитологическое исследование пунктатов метастазов

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV)

**Комментарии:** при цитологическом исследовании метастазов без ВПО наиболее часто встречаются: умеренно дифференцированная или высокодифференцированная аденокарцинома в 50% случаях, низкодифференцированная или недифференцированная аденокарцинома или рак в 30%, плоскоклеточный рак у 15% больных и недифференцированная опухоль – 5% [16, 17]. Реже выявляют опухоли с нейроэндокринной дифференцировкой, меланому, лимфомы, герминогенные опухоли, саркомы, эмбриональный рак.

- Рекомендуется выполнить идентификацию гистогенетической принадлежности опухоли путем морфологического исследования материала, полученного при пункции или биопсии.

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств – IIb)

**Комментарии:** морфологическое исследование является наиболее значимым и должно выполняться как можно раньше. Полученные данные позволяют подтвердить

злокачественность процесса, определить гистогенез опухоли, степень дифференцировки клеток, а иногда и предположительную локализацию первичной опухоли, что значительно облегчает поиск первичного очага и сокращает количество диагностических манипуляций. На этом этапе пациенты распределяются на группы: нет признаков злокачественного роста; метастазы рака; лимфома; метастазы меланомы; метастазы злокачественной опухоли без уточнения гистогенеза. Больные первой группы из дальнейшего исследования исключаются. При выявлении лимфомы дальнейшее обследование и лечение проводится гематологом.

В соответствии с гистологическим строением опухоли без ВПО, согласно рекомендациям ESMO (2015г), целесообразно разделять на следующие группы: высокодифференцированные и умеренно дифференцированные аденокарциномы; низкодифференцированные карциномы; плоскоклеточный рак; недифференцированная опухоль; рак с нейроэндокринной дифференцировкой. Подобная дифференцировка пациентов позволяет в последующем выработать оптимальную схему лечения пациента [12].

- Рекомендуется выполнить иммуногистохимический метод [18, 19, 20].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств – IIb)

**Комментарии:** иммуногистохимический метод повышает точность патологоанатомического исследования за счёт более корректного определения или уточнения гистогенеза, направления клеточной дифференцировки и органной принадлежности первичной опухоли. У пациентов с метастазами без чётких морфологических признаков железистой (аденогенной), нейроэндокринной или плоскоклеточной дифференцировки главной задачей дополнительных методов исследования является уточнение гистогенеза опухоли (точнее установление направления дифференцировки опухолевых клеток).

### **2.5 Дополнительная диагностика**

- Рекомендуется выполнить компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным контрастированием [12, 18, 21, 23].

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить КТ/магниторезонансную томографию (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга [12, 17, 24].

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с КТ (ПЭТ-КТ) при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения [21, 22, 23].

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV)

**Комментарии:** применение ПЭТ-КТ при множественных метастазах иногда не дает желаемого результата, так как трудно отличить первичную опухоль от метастазов. Низкая метаболическая активность для 19F-ФДГ характерна также для бронхоальвеолярного рака, гепатоцеллюлярной карциномы, рака почки, карциноида, низкодифференцированных и некоторых других опухолей. По рекомендациям NCCN от 2016 года ПЭТ-КТ не рекомендуется в качестве первичного диагностического теста [18]. 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.

- Рекомендуется выполнить рентгенографию костей в зонах накопления радиофармпрепарата при сканировании [13, 14, 20].

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить маммографию [12, 13, 18].

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить МРТ молочных желез [12, 13, 18].

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить ЛОР обследование [6, 13, 15, 22].

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить эндоскопические исследования: эпифарингоскопию, фибробронхоскопию, фиброэзофагогастродуоденоскопию, фиброколоноскопию [6, 13, 18, 12].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств – IIb)

**Комментарии:** эндоскопические методы исследования выполняются в зависимости от жалоб, симптоматики и результатов лабораторных анализов.

- Рекомендуется выполнить биопсию под контролем УЗИ/КТ при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения [1, 2, 3, 6, 10, 12, 13, 17, 24].

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить видеолапароскопию [6, 13, 18].

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить видеоторакоскопию [6, 13, 18].

### **Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)**

**Комментарии:** *получение материала для морфологического исследования не представляет трудности при поражении периферических лимфатических узлов. В случае поражения медиастинальных или забрюшинных лимфатических узлов выполняется чрезкожная пункция под контролем УЗИ или КТ. Если материала недостаточно для всестороннего гистологического исследования, может обсуждаться вопрос о торакоскопии или лапароскопии с биопсией. Аналогичная тактика оправдана и при поражении органов грудной и брюшной полостей, плевры, брюшины, органов и тканей забрюшинного пространства. Если метастазы локализируются в костях, последовательность диагностических процедур такова: пункция, трепанобиопсия, открытая биопсия пораженной кости.*

### **3. Лечение**

Поскольку первичный очаг остается неизвестным, любое проведенное лечение можно обозначить "радикальным" только условно. Поэтому выбор лечебной тактики у данной категории больных представляет собой проблему, разрешаемую в каждом конкретном случае в индивидуальном порядке. Лечебная тактика определяется, в первую очередь, с учетом общего состояния больного, локализации метастазов, распространенности опухолевого процесса, морфологического строения метастатической опухоли, предполагаемой локализации первичного очага.

В последнее время осуществляются программы по выработке лечебной тактики не на основании предполагаемой локализации первичного очага, а на основании биологических характеристик опухоли, что позволит индивидуализировать лечение и шире использовать таргетную терапию. Доказано, что средняя продолжительность жизни пациентов, получавших специальное лечение, достоверно выше, чем у лиц, лечение которых ограничилось симптоматической терапией. Лучшие результаты пятилетней выживаемости отмечены у больных с изолированными метастазами в паховых, подмышечных, шейных лимфатических узлах, получавших специальное лечение.

Хирургический метод лечения у больных с метастазами злокачественной опухоли без 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 ЛТ и с симптоматической целью.

Так как опухоль невыясненной первичной локализации предполагает диссеминированный процесс, основным методом лечения является лекарственная терапия. Лечение осуществляется персонализировано на основе всех имеющихся клинико-морфологических данных. Решающее значение имеют морфологические характеристики опухоли и потенциальная чувствительность к тем или иным препаратам. При выявлении в опухоли соответствующих мутаций возможно применение таргетной терапии. В случаях изолированного поражения комбинация химиотерапии с хирургическим и лучевым методами позволяет добиться достоверно лучших результатов.

В рекомендациях Российского профессионального общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) в каждом конкретном случае предлагается определить пациента в ту или иную группу в зависимости от распространенности опухолевого поражения и морфологической структуры опухоли, которые соответствуют заболеванию с известной локализацией первичной опухоли [12,24].

### **3.1 Метастазы плоскоклеточного рака в лимфатических узлах головы и шеи без выявленного первичного очага**

- Рекомендована в случае локального поражения лимфатических узлов лимфаденэктомия с последующей химиотерапией в соответствии со стандартами для лечения плоскоклеточного рака с локализацией первичного очага в органах и тканях головы и шеи (паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1, цисплатин 100мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1, фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-5 дни или доцетаксел 75 мг/ м<sup>2</sup> внутривенно в день 1, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день, фторурацил 750 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-5дни) [6, 13, 24].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - Па)

- Рекомендована при невозможности «радикального» удаления пораженных метастазами лимфоузлов химиолучевая терапия [6, 12, 13, 18, 24].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - Па)

### **3.2 Метастазы рака в подмышечных лимфатических узлах у женщин**

- Рекомендована подмышечная лимфаденэктомия [6, 7, 13, 18, 20, 24].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - Па)

- Рекомендована лучевая терапия [6, 12, 13, 18, 24].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - Па)

**Комментарии:** при сомнительной радикальности лимфаденэктомии или невозможности её выполнения из-за распространенности опухолевого поражения показана лучевая терапия на аксиллярную и шейно-над-подключичную зоны.

### **3.3 Канцероматоз брюшины у женщин**

- Рекомендована терапия согласно алгоритмам лечения рака яичников поздних стадий [6, 13, 18, 24]:
- циторедуктивные операции;
- химиотерапия: паклитаксел + карбоплатин ± бевацизумаб ± в/брюшинная химиотерапия.

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - Па)

**Комментарии:** как правило, течение заболевания соответствует раку яичников, поэтому лекарственное лечение проводится по аналогичным схемам.

### **3.4 Метастазы недифференцированной/низкодифференцированной карциномы с преимущественным поражением лимфатических узлов осевой локализации (шейные, медиастинальные, забрюшинные)**

- Рекомендована терапия согласно алгоритмам лечения герминогенных опухолей – химиотерапия на основе препаратов платины [12, 18].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - Пб)

**Комментарии:** заболевание по течению соответствует герминогенным опухолям. Необходимо обратить внимание на уровни АФП, ХГЧ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

### **3.5 Метастазы низкодифференцированной нейроэндокринной карциномы**

*Течение заболевания у пациентов этой группы соответствует мелкоклеточному раку легкого.*

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - Пб)

### **3.6 Метастазы высокодифференцированной нейроэндокринной карциномы с низкой пролиферативной активностью**

- Рекомендована терапия согласно алгоритмам лечения нейроэндокринного рака [18].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - Пб)

**Комментарии:** заболевание по течению наиболее соответствует нейроэндокринным опухолям желудочно-кишечного тракта, поэтому лечение проводится по аналогичным схемам, предложенным для терапии больных опухолями этой локализации.

### **3.7 Остеобластические метастазы аденокарциномы в скелет у мужчин**



- Рекомендована терапия согласно алгоритмам лечения диссеминированного рака предстательной железы [18].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - IIb)

### **3.8 Метастатическое поражение, не соответствующее вышеперечисленным группам**

*Как правило, речь идет о диссеминированном опухолевом процессе.*

*Назначение лекарственного лечения возможно пациентам в удовлетворительном состоянии.*

- Рекомендовано применение наименее токсичных, легко переносимых схем химиотерапии. Выбор препаратов основан на предполагаемой у данного пациента локализации первичного очага либо на наиболее часто встречающихся скрытых локализациях первичной опухоли в легких и органах желудочно-кишечного тракта. Целесообразна симптоматическая терапия [6, 12, 13, 18, 24].

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV)

**Комментарии:** *во всех группах оценка эффективности лечения проводится через 6-8 недель. Терапия продолжается до достижения максимального эффекта плюс 2 закрепляющих эффекта цикла. Лучевое воздействие у больных без ВПО может быть применено при невозможности радикального хирургического удаления опухоли или конгломерата лимфатических узлов с паллиативной или радикальной целью с применением стандартной или стереотаксической лучевой терапии.*

## **4. Реабилитация**

- Рекомендуется проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после проведенных хирургических вмешательств и/или химиотерапии [6, 18].

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

## **5. Профилактика**

- Больным с метастазами злокачественной опухоли без АПО рекомендовано диспансерное наблюдение с периодичностью в 3 - 6 месяцев. При динамическом наблюдении возможно выявление первичной опухоли, что позволит более целенаправленно проводить лечебные мероприятия [6, 12, 13, 18, 24]. Объем обследования:
  1. Анамнез и физикальное обследование;
  2. Анализ крови на онкомаркеры (если были повышены исходно) каждые 3 месяца первые 2 года и далее каждые 6 месяцев в последующие 3 года;
  3. УЗИ органов брюшной полости и малого таза каждые 3-6 месяцев в зависимости от риска прогрессирования;

4. Рентгенография органов грудной клетки каждые 6 месяцев;
5. КТ органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием каждые 6 месяцев.

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - Па)

**Комментарии:** задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью раннего начала химиотерапии или хирургического лечения резектабельных метастатических очагов и рецидивных опухолей, а также выявление первичного очага.

**6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**

**Критерии оценки качества медицинской помощи**

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнено хирургическое вмешательство	IV	C
2.	Выполнена анестезия в соответствии с объемом оперативного вмешательства и тяжестью состояния пациента	IV	C
3.	Отсутствие повторных хирургических вмешательств в период госпитализации	IV	C
4.	Выполнено морфологическое исследование препарата удаленных тканей (при хирургическом вмешательстве)	IV	C
5.	Выполнена периоперационная антибиотикопрофилактики (у больных, кому выполнено хирургическое лечение)	Ia	A
6.	Отсутствие тромбоэмболических осложнений в период госпитализации (при хирургическом вмешательстве)	Ia	A
7.	Отсутствие кровотечения в раннем послеоперационном периоде (при хирургическом вмешательстве)	IV	C
8.	Выполнен 1 курс адъювантной химиотерапии не позднее 28 дня от момента хирургического и при отсутствии медицинских противопоказаний	IIb	B

**Список литературы**

1. 1. Abelloff MD, Armitage JO, Lichter AS et al. Unknown primary in clinical oncology. Churchill Livingstone. NY 1995; p1833-1845;

2. Leonard RJ, Nystrom JS. Diagnostic evaluation of patients with carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol* 1993; 20:244-250;
3. Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J. Metastatic and histologic presentation in unknown primary cancer. *Semin Oncol* 1997;4:53-58
4. Hillen HF. Unknown primary tumours review. *Postgrad Med J* 2000; 76: 690-3.
5. Pentheroudakis G, Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology. *Oncologist* 2007; 12:418-425
6. Рак без выявленного первичного очага. – В кн.: Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Москва 2010, Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, с 348-353
7. Bugat R, Bataillard A, Lesimple T et al. Summary of the standards, options and recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site (2002). *Br J Cancer* 2003; 89 (Suppl 1): S59–S66
8. Blaszyk H, Hartmann A, Bjornsson J. Cancer of unknown primary: clinicopathologic correlations. *APMIS* 2003;111:1089-1094.
9. Pavlidis N, Fizazi K. Carcinoma of unknown primary. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69:271-278
10. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site: 20 questions to be answered. *Ann Oncol* 2010; 21(7):303-307
11. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
12. Fizazi K., Greco F. A., Pavlidis N., Daugaard G., K. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2015) 26 (suppl 5): v133-v138.
13. Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага Вкн.: Онкология: справочник практического врача. Под ред. И.В. Поддубной М.: МЕДпресс-информ, 2009, с750-757
14. Foggi P. Cancer of unknown primary site//*Clin. Ter.*, 1999, № 50, P.301-306
15. Haskell C.M., Cochran A.J., Barsky S.H., Steckel R.J. Metastasis of unknown origin. //*Curr. Probl. Cancer*, 1999, № 12, P.5-58.
16. Chorost MI, Lee MC, Yeoh CB. Unknown primary. *J Surg Oncol* 2004;87:191-203
17. Varadachary GR, Abbruzzese JL, Lenz R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer* 2004; 100:1776-1785
18. Ettinger DS, Varadhary GR, Bowles DW. Occult Primary (Cancer of unknown primary). Version 1.2017- September 21, 2016. NCCN. Org.
19. Bender RA, Erlander MG. Molecular classification of unknown primary cancer. *Semin Oncol* 2009;36:38-43.
20. Varadhachary GR, Raber MN. Cancer of unknown primary site. *N Engl J Med* 2014; 371:757-765.
21. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2009;19:731-744.
22. Zhu L, Wang N. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: a meta-analysis. *Surg Oncol* 2013;22:190-194.
23. Ambrosini V, Nanni C, Rubello D, et al. 18F-FDG PET/CT in the assessment of carcinoma of unknown primary origin. *Radiol Med* 2006;111:1146-1155.

24. Опухоли невыявленной первичной локализации - В кн.: Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей RUSSCO 2013 с185-192

**Приложение А1. Состав рабочей группы**

1. **Комаров И.Г.**, профессор, д.м.н., главный научный сотрудник отделения хирургического N2 диагностики опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
2. **Комов Д.В.**, профессор, д.м.н., руководитель отделения хирургического N2 диагностики опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
3. **Слегина С.Ю.**, к.м.н., врач-хирург отделения хирургического N2 диагностики опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
4. **Гуторов С.Л.**, д.м.н. ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
5. **Трофимова О.П.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник радиологического отделения радиационной онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врачи –онкологи;
2. Врачи-хирурги;
3. Врачи-радиологи;
4. Врачи-химиотерапевты;
5. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме РБ в РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

**Таблица III – Уровни достоверности доказательств в соответствии с классификацией Агентства по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР, 1992)**

<b>Уровни достоверности доказательств</b>	<b>Описание</b>
Ia	Доказательность, основанная на мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований
Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном

Уровни достоверности доказательств	Описание
IIa	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании
IIb	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном
III	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном, типа сравнительных исследований, корреляционных исследований исследований случай-контроль
IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов

**Таблица П2** – Уровни убедительности рекомендаций в соответствии с классификацией Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (AHRQ, 1994)

Уровень убедительности рекомендации	Уровни достоверности доказательств	Описание
A	Ia, Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
B	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях
C	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций** – консенсус экспертов.

**Экономический анализ**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Метод валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

**Описание метода валидации рекомендаций:**

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

Получены комментарии со стороны врачей-детских онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

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

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

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

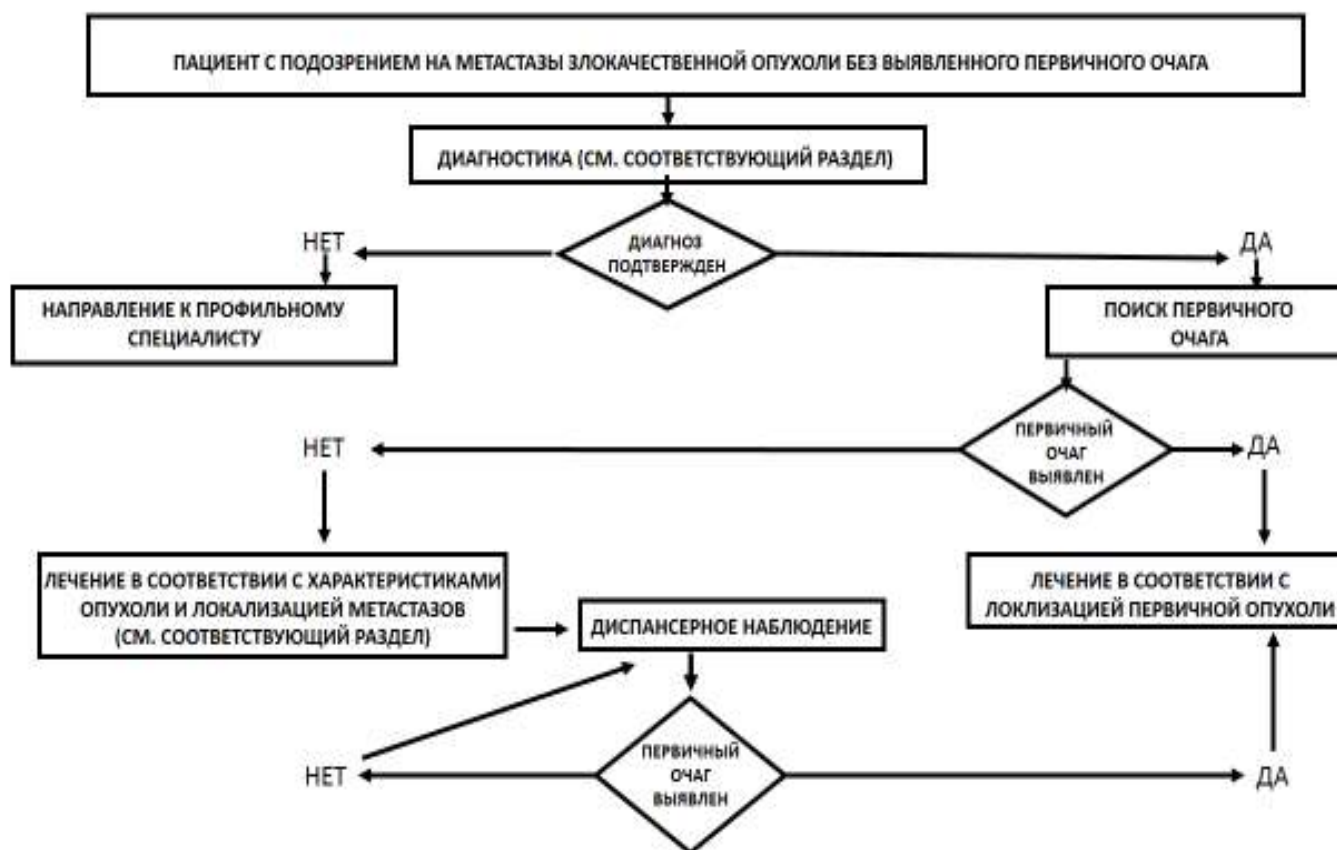
Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем один раз в три года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с РБ. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

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

### **Приложение А3. Связанные документы**

### **Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента**

- **Схема 1. Блок-схема диагностики и лечения больного с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага**



## Приложение В. Информация для пациентов

### Рекомендации при осложнениях химиотерапии - связаться с химиотерапевтом.

#### 1) При повышении температуры тела 38°C и выше:

- Начать прием антибиотиков: по рекомендации химиотерапевта.

#### 2) При стоматите

- Диета – механическое, термическое щажение;
- Частое полоскание рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей, смазывать рот облепиховым (персиковым) маслом;
- Обращаться к полости рта по рекомендации химиотерапевта.

#### 3) При диарее

- Диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку. Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье;
- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта.

#### 4) При тошноте

- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта.

**Приложение Г.**