

Клинические рекомендации

## **Рак легкого**

Кодирование по Международной С34  
статистической классификации  
болезней и проблем, связанных  
со здоровьем:

Возрастная группа: **взрослые**

Год утверждения: **2019**

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация онкологов России
- Российское общество клинической онкологии

## Оглавление

Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	8
1.1. Определение .....	8
1.2. Этиология и патогенез.....	8
1.3. Эпидемиология .....	8
1.4. Кодирование по МКБ-10 .....	8
1.5. Классификация.....	8
1.6. Клиническая картина.....	13
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	13
2.1. Жалобы и анамнез.....	13
2.2. Физикальное обследование.....	15
2.3. Лабораторная диагностика.....	15
2.4. Инструментальная диагностика .....	16
2.5. Иная диагностика.....	20
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	21
3.1. Лечение больных немелкоклеточным раком легкого .....	21
3.1.1. Принципы лечения пациентов с 0–IIA стадиями заболевания.....	22
3.1.2. Принципы лечения пациентов с IIIB стадией заболевания .....	24
3.1.3. Принципы лечения пациентов с IV стадией заболевания.....	25
3.1.3.1. Химиотерапия 1-й линии .....	26
3.1.3.2. Иммунотерапия.....	30
3.1.3.3. Лекарственная терапия 2-й линии .....	31
3.1.3.4. Молекулярно-направленная терапия: <i>EGFR+</i> , <i>ALK/ROS1+</i> , <i>BRAF+</i> .....	33
3.1.3.5. Лечение при метастазировании в головной мозг .....	35
3.1.4. Аспекты хирургического лечения .....	37
3.1.5. Лекарственное противоопухолевое лечение .....	40

3.1.6. Паллиативная, в том числе лучевая, терапия и симптоматическая терапия .....	41
3.2. Лечение больных мелкоклеточным раком легкого .....	41
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации.....	45
4.1. Предреабилитация .....	45
4.2. Хирургическое лечение .....	45
4.2.1. Первый этап реабилитации .....	45
4.2.2. Второй этап реабилитации .....	46
4.2.3. Третий этап реабилитации .....	47
4.3. Химиотерапия .....	47
4.4. Лучевая терапия .....	48
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	49
6. Организация медицинской помощи .....	49
Список литературы.....	56
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	70
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	76
Приложение Б. Информация для пациента.....	79

## Список сокращений

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

МРЛ – мелкоклеточный рак легкого

МРТ – магнитно-резонансная томография

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

ХТ – химиотерапия

ALK – anaplastic lymphoma kinase (киназа анапластической лимфомы)

EGFR – epidermal growth factor receptor (рецептор эпидермального фактора роста)

PD1/PD-L1 – programmed cell death 1/programmed cell death 1 ligand (мембранный белок запрограммированной смерти клеток/его лиганд)

МЕК – mitogen-activated protein kinase (внутриклеточная сигнальная молекула протеинкиназа, также известная как MAPK/ERK-киназа)

SCC – squamous cell carcinoma antigen (антиген плоскоклеточного рака)

ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы)

EUS/EBUS – esophageal/endobronchial ultrasound (трансэзофагеальная/трансбронхиальная сонография)

## Термины и определения

Рак легкого – злокачественное новообразование, берущее начало из эпителиальных клеток легкого.

Компьютерная томография – метод послойной внутренней диагностики.

Магнитно-резонансная томография – метод послойной внутренней диагностики, осуществляемой с помощью эффекта ядерного магнитного резонанса.

Позитронная эмиссионная томография – метод радионуклидной диагностики.

Ультразвуковая доплерография – неинвазивное исследование сосудов с помощью ультразвуковых волн.

Ультразвуковое исследование – неинвазивное исследование организма с помощью ультразвуковых волн.

Anaplastic lymphoma kinase – рецепторная тирозинкиназа из семейства инсулинзависимых рецепторов.

Ген *BRAF* – онкоген, который кодирует серин-треониновую протеинкиназу B-Raf.

CTLA4 – антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4-го типа, также известен как CD152. Выполняет функции рецептора, лигандом служит молекула В7.1 или В7.2.

CYFRA 21-1 – цитокератиновый фрагмент.

Ген *EGFR* – протоонкоген, который кодирует внутриклеточный домен рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

Ген *ROS1* – онкоген, который кодирует рецепторную тирозинкиназу, родственную киназе анапластической лимфомы, а также ряду членов семейства инсулиновых рецепторов.

Блокатор CTLA4 – моноклональное антитело, блокирующее антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4-го типа.

Блокатор PD1 – моноклональное антитело, блокирующее рецептор программируемой смерти 1.

Предреабилитация (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 заболевания.

III этап реабилитации – реабилитация в ранний и поздний реабилитационные периоды, период остаточных явлений 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 том числе в условиях санаторно-курортных организаций).

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

## **1.1. Определение**

**Рак легкого** – собирательное понятие, объединяющее различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные эпителиальные опухоли. Развиваются они из покровного эпителия слизистой оболочки бронхов, бронхиальных слизистых желез бронхиол и легочных альвеол [1, 2].

## **1.2. Этиология и патогенез**

У подавляющего большинства больных раком легкого (85–90 %) развитие заболевания связано с курением, как активным, так и пассивным. Кроме того, к факторам риска можно отнести облучение (проведенную ранее лучевую терапию (ЛТ) по поводу других опухолей внутригрудной локализации), воздействие радона, асбеста, мышьяка [3].

## **1.3. Эпидемиология**

По заболеваемости рак легкого занимает 1-е место среди других злокачественных опухолей у мужчин в России, а по смертности – 1-е место среди мужчин и женщин как в России, так и в мире.

В России в 2015 г. раком легкого заболели 55 157 человек [4]. От рака легкого ежегодно умирает больше больных, чем от рака простаты, молочной железы и толстой кишки вместе взятых [5].

## **1.4. Кодирование по МКБ-10**

### **Злокачественное новообразование бронхов и легкого (C34)**

C34.0 Злокачественное новообразование главных бронхов, килля трахеи, корня легкого

C34.1 Злокачественное новообразование верхней доли, бронхов или легкого

C34.2 Злокачественное новообразование средней доли, бронхов или легкого

C34.3 Злокачественное новообразование нижней доли, бронхов или легкого

C34.8 Поражение бронхов или легкого, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C34.9 Злокачественное новообразование бронхов или легкого неуточненной локализации

## **1.5. Классификация**

**Международная гистологическая классификация (2015) [5]**

8140/3 **Аденокарцинома**

8250/3 со стелющимся типом роста (lepidic) G-I

G1 8551/3 ацинарная G-II

8260/3 папиллярная G-III

8265/3 микропапиллярная

8230/3 солидная

8253/3 инвазивная муцинозная

8254/3 смешанная инвазивная муцинозная и немучинозная

8480/3 коллоидная

8333/3 фетальная

8144/3 кишечного типа

**Минимально-инвазивная аденокарцинома**

8250/2 немучинозная

8250/3 муцинозная

**Преинвазивные опухоли**

8250/0 Атипичная аденоматозная гиперплазия

Аденокарцинома *in situ*

8410/2 немучинозная

8253/2 муцинозная

8070/3 **Плоскоклеточный рак**

8071/3 ороговевающий

8072/3 неороговевающий

8083/3 базалоидный

**Преинвазивные опухоли**

8070/2 Плоскоклеточная карцинома *in situ*

**Нейроэндокринные опухоли**

8041/3 Мелкоклеточный рак

8045/3 Комбинированный мелкоклеточный рак

8013/3 Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома

8013/3 Комбинированная крупноклеточная нейроэндокринная карцинома

**Карциноидные опухоли**

8240/3 Типичный карциноид

8249/3 Атипичный карциноид

**8040/0 Диффузная идиопатическая легочная нейроэндокринная гиперплазия**

**8012/3 Крупноклеточная карцинома**

**8022/3 Плеоморфная карцинома**

**8032/3 Веретенноклеточная карцинома**

**8031/3 Гигантоклеточная карцинома**

**8980/3 Карциносаркома**

**8972/3 Легочная бластома**

**Другие неклассифицируемые опухоли**

8082/3 лимфоэпителиомаподобная карцинома

8023/3 NUT-карцинома

**Опухоли по типу опухолей слюнных желез**

8430/3 Мукоэпидермоидная карцинома

8200/3 Аденокистозный рак

8562/3 Эпителиально-миоэпителиальная карцинома

8940/0 Плеоморфная аденома

### **Клинико-анатомическая классификация**

**Центральный рак легкого** локализуется в бронхах (главном, промежуточном, долевым, сегментарном, субсегментарном). По направлению роста различают экзофитный (эндобронхиальный) рак, при котором опухоль растет в просвет бронха; эндофитный (экзобронхиальный) рак, при котором опухоль растет преимущественно в толщу легочной паренхимы; разветвленный рак с муфтообразным перибронхиальным ростом опухоли вокруг бронхов, а также опухоли со смешанным характером роста с преобладанием того или иного компонента [1, 2].

**Периферический рак легкого** локализуется в периферических отделах легкого.

Различают узловую форму опухоли, пневмониоподобный рак и рак верхушки легкого с синдромом Панкоста [1, 2].

### **Стадирование**

Для определения стадии рака легкого используется **классификация TNM** (8-е издание, 2017) [6, 7] (табл. 1).

**T – первичная опухоль.**

Tx – первичная опухоль не может быть оценена или опухоль верифицирована путем обнаружения злокачественных клеток в мокроте или лаваже, при этом опухоль не визуализируется при бронхоскопии.

T0 – первичная опухоль не определяется.

Tis – карцинома *in situ*.

T1 – опухоль достигает 30 мм в диаметре или менее в наибольшем измерении, окружена легочной паренхимой или висцеральной плеврой, нет признаков инвазии проксимальнее долевого бронха при бронхоскопии (это значит, что опухоль не расположена в главном бронхе).

T1(mi) – минимально инвазивная аденокарцинома

T1a – опухоль 10 мм в диаметре или менее в наибольшем измерении

T1b – опухоль от 10 до 20 мм в диаметре в наибольшем измерении

T1c – опухоль от 20 до 30 мм в диаметре в наибольшем измерении

T2 – опухоль от 31 до 50 мм в диаметре в наибольшем измерении или опухоль в сочетании с вовлечением главного бронха, независимо от расстояния до карины, но без ее поражения; с поражением висцеральной плеврой; с ателектазом или обструктивным пневмонитом, который располагается в прикорневых отделах, вовлекает часть легкого или все легкое

T2a – опухоль от 31 до 40 мм в диаметре в наибольшем измерении или опухоль, размер которой не может быть определен (например, если опухоль неотделима от ателектаза).

T2b – опухоль от 41 до 50 мм в диаметре в наибольшем измерении.

T3 – опухоль от 51 до 70 мм в диаметре в наибольшем измерении или прямая инвазия в грудную стенку (включая париетальную плеврой и опухоли верхней борозды), диафрагмальный нерв, париетальный перикард, а также метастатические узлы (узел) в той же доле.

T4 – опухоль более 70 мм в диаметре в наибольшем измерении или поражение диафрагмы, средостения, сердца, крупных сосудов, трахеи, возвратного гортанного нерва, пищевода, тела позвонка, бифуркации трахеи, висцерального перикарда, а также метастатические узлы (узел) в других ипсилатеральных долях.

#### **N – вовлечение регионарных лимфатических узлов**

Nx – невозможно дать оценку регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.

N1 – метастазы в ипсилатеральных перибронхиальных и/или ипсилатеральных корневых лимфатических узлах или метастазы во внутрилегочных лимфатических узлах, включая прямое поражение лимфатических узлов.

N2 – метастазы в ипсилатеральных медиастинальных и/или субкаринальных лимфатических узлах.

N3 – метастазы в контралатеральных медиастинальных, контралатеральных корневых, ипсилатеральных или контралатеральных любых лестничных или надключичных лимфатических узлах.

**М – отдаленные метастазы.**

M0 – нет отдаленных метастазов.

M1 – отдаленные метастазы есть.

M1a – опухолевые узлы в контралатеральном легком, опухолевое узелковое поражение плевры, метастатический плевральный или перикардальный выпот

M1b – одиночный отдаленный опухолевый узел

M1c – множественные внелегочные метастазы в одном или нескольких органах.

Для уточнения локализации отдаленного метастатического очага (M) применяют дополнительную градацию:

PUL – легкое

PER – брюшная полость

MAR – костный мозг

BRA – головной мозг

OSS – кости

SKI – кожа

PLE – плевра

LYM – лимфатические узлы

ADP – почки

SADP – надпочечники

HEP – печень

OTH – другие

При клинической оценке распространенности опухолевого процесса перед символами TNM ставится «с», а при патогистологической классификации – «р». Требования к определению категории pT, pN, pM аналогичны таковым для категории cT, cN, cM. Символ pN может быть оценен при исследовании не менее 6 лимфатических узлов, 3 из которых средостенные, из них 1 – бифуркационный.

**Таблица 1. Стадирование рака легкого**

Стадия	T	N	M
Оккультная	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IA1	T1mi T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIВ	T1a–c, 2a,b T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T1a–c, 2a,b T3	N2 N1	M0 M0

	T4	N0–1	M0
IIIB	T1a–c, 2a,b T3, T4	N3 N2	M0 M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IV	Любое T	Любое N	M1
IVA	Любое T	Любое N	M1a, M1b
IVB	Любое T	Любое N	M1c

Для мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) также применяется упрощенная классификация по степени распространенности: локализованная форма и распространенная форма. Локализованная форма характеризуется распространенностью опухолевого процесса в одном легком и средостении, в пределах гемиторакса и возможностью облучения одним полем.

### **1.6. Клиническая картина**

Клинические симптомы опухолевого поражения могут сочетаться с симптомами сопутствующих осложнений. Первичные симптомы – кашель, одышка, боль в груди, кровохарканье, общие симптомы – слабость, утомляемость, снижение аппетита. К клиническим проявлениям относятся также паранеопластические синдромы. Возможно и бессимптомное течение рака легкого.

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

### **2.1. Жалобы и анамнез**

*Выраженность клинической симптоматики при раке легкого зависит от клинко-анатомической формы новообразования, его гистологической структуры, локализации, размеров и типа роста опухоли, характера метастазирования, сопутствующих воспалительных изменений в бронхах и легочной ткани [1].*

***Кашель** при центральном раке легкого у большинства больных сухой, временами надсадный. С нарастанием обтурации бронха кашель может сопровождаться мокротой слизистого или слизисто-гнойного характера.*

***Кровохарканье** может проявляться в виде прожилок алой крови в мокроте или в виде диффузно окрашенной мокроты.*

***Одышка** выражена тем ярче, чем крупнее просвет пораженного бронха при центральном раке, или ее выраженность зависит от размера периферической опухоли, т. е. степени сдавления анатомических структур средостения, особенно крупных*

венозных стволов, бронхов и трахеи.

**Боль** в грудной клетке различной интенсивности на стороне поражения может быть обусловлена локализацией новообразования в плащевой зоне легкого, особенно при прорастании опухолью плевры и грудной стенки, а также наличием плеврального выпота или ателектаза легкого с признаками обтурационного пневмонита.

При наличии периферического рака верхушки легкого может наблюдаться симптомокомплекс, описанный Панкостом (H. Pancoast) в 1924 г. (боль в участке плечевого сустава и плеча, атрофия мышц предплечья, синдром Горнера). Рентгенологическими особенностями этой формы считают локализацию опухолевого узла в области верхушки, сравнительно быстрое прорастание в плевру, деструкцию I–II ребер, а иногда и поперечных отростков позвонков.

**Синдром сдавления верхней полой вены** (цианоз, отек лица, шеи, верхних конечностей, развитые подкожные венозные коллатерали на туловище) наиболее характерен для МРЛ, при котором часто наблюдается массивное поражение лимфатических узлов средостения и, как следствие, сдавление верхней полой вены.

Перечисленные симптомы и синдромы **не патогномоничны** для рака легкого и могут иметь место при неопухолевой легочной и общесоматической внелегочной патологии. Так, кровохарканье может наблюдаться при туберкулезе легкого и декомпенсированной кардиальной патологии, одышка – при хронических обструктивных заболеваниях легких, боли в грудной клетке – при воспалительных плевритах, радикулитах, межреберной невралгии, кашель – при простудных, вирусных инфекциях, туберкулезе и гнойных процессах в легких, а симптомы общей интоксикации присущи большой группе заболеваний.

У некоторых пациентов выявляются **паранеопластические синдромы**, связанные с гиперпродукцией гормонов (синдромы секреции адренокортикотропного, антидиуретического, паратиреоидного гормонов, эстрогенов, серотонина).

Рак легкого может сопровождаться тромбофлебитом, различными вариантами нейро- и миопатии, своеобразными дерматозами, нарушениями жирового и липидного обмена, артралгическими и ревматоидноподобными состояниями. Нередко проявляется остеоартропатией (синдромом Мари–Бамбергера), заключающейся в утолщении и склерозе длинных трубчатых костей голени и предплечий, мелких трубчатых костей кистей и стоп, припухлости суставов (локтевых, голеностопных), колбовидном утолщении концевых фаланг пальцев кистей (синдроме «барабанных палочек») [1]. При периферическом раке верхушки легкого возможно появление синдрома Бернара–Горнера (птоза, миоза, энофтальма) в сочетании с болями в плечевом суставе и плече,

*прогрессирующей атрофией мышц дистальных отделов предплечья, обусловленными непосредственным распространением опухоли через купол плевры на плечевое сплетение, поперечные отростки и дужки нижних шейных позвонков, а также симпатические нервы [2].*

*Возможно бессимптомное развитие заболевания, при котором оно становится случайной рентгенологической находкой.*

- При сборе анамнеза рекомендуется обращать внимание на статус курения, профессиональные вредности [1–3].

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

## **2.2. Физикальное обследование**

- **Рекомендуется** тщательный физикальный осмотр, включающий пальпацию шейно-надключичных зон, оценка нутритивного статуса [1, 2].

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

## **2.3. Лабораторная диагностика**

- **Рекомендуется** в целях дифференциальной диагностики на этапе установки диагноза и в целях оценки эффективности лечения определять уровень следующих онкомаркеров (в зависимости от гистологической структуры рака легкого):
  - нейронспецифической энолазы при МПЛ [1];
  - цитокератинового фрагмента (CYFRA 21-1), маркера плоскоклеточного рака (SCC);
  - ракового эмбрионального антигена, CYFRA 21-1, СА-125 при аденокарциноме [10];
  - CYFRA 21-1, SCC, ракового эмбрионального антигена при крупноклеточном раке [10].

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

- **Рекомендуется** пациенту с подозрением на рак легкого развернутый клинический и биохимический анализы крови, исследование свертывающей системы крови, анализ мочи на наличие системной воспалительной реакции и определение уровня ее выраженности, установление функционального статуса кроветворной, гемостатической, детоксикационной и выделительной систем [8, 10].

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

В настоящее время выделено несколько биомаркеров, которые помогают выделить подгруппу больных со значимым ответом на определённую терапию. Данные биомаркеры включают: ALK, ROS1 транслокацию генов, EGFR, BRAF V600E активирующие мутации и PD-L1 экспрессию.

При выявлении неплоскоклеточного (в том числе, диморфного) рака **рекомендовано** проведение молекулярно-генетических исследований (гистологический или цитологический материал) на наличие активирующих мутаций гена EGFR, BRAF V600E, транслокации генов ALK и ROS1.

При отрицательных или неизвестных данных о наличии мутаций EGFR или транслокаций ALK следует проводить тестирование на PD-L1 экспрессию (проводится для неплоскоклеточного и плоскоклеточного немелкоклеточного рака, только гистологический материал) [9, 10]

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – Ia)**

**Комментарии:** *Молекулярно-генетическое тестирование может быть оправдано и в случаях плоскоклеточного рака или при затруднении (мало материала) в определении гистологического подтипа у некурящих молодых пациентов. [9, 10]*

#### **2.4. Инструментальная диагностика**

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на рак легкого проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки с внутривенным контрастированием от уровня выше верхней апертуры до уровня окончания реберных синусов (включая надпочечники) в целях оценки местной распространенности опухолевого процесса в грудной клетке, а также при динамическом наблюдении пациента после хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения [8, 10].

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

**Комментарии:** *КТ – перспективный метод скрининга рака легкого, основной метод его дифференциальной диагностики и оценки местной распространенности опухолевого процесса в грудной полости. КТ также применяется для оценки динамики опухолевого процесса после хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения [8]. Внутривенное контрастирование повышает результативность КТ, особенно на этапе оценки местной распространенности опухоли и дифференциальной диагностики (исключения неопухолевых процессов).*

*При центральном расположении опухоли КТ позволяет выявить изменения в бронхах до развития воспаления легких и формирования обтурационного ателектаза. В сравнении с фибробронхоскопией точность КТ выше при перибронхиально расположенных образованиях и ниже – при поверхностных эндобронхиальных опухолях.*

*Периферическая опухоль может иметь вид одиночного очага различной плотности, полости распада или участка инфильтрации некруглой формы (пневмониеподобная форма рака). Реже уже на этапе первичной диагностики выявляется, что опухоль растет в грудную стенку (кортикоплевральная форма), в средостение (медиастинальная форма), в верхнюю апертуру (опухоль Панкоста), представляет собой очаговую диссеминацию в легком.*

*В зависимости от плотности очаг периферического рака может быть солидного типа, частично солидного типа или очагом по типу «матового стекла». Сольный очаг чаще имеет бугристые и/или лучистые контуры, стенки дренирующего бронха утолщены, висцеральная плевра втянута в опухоль и локально утолщена.*

*Для дифференциальной диагностики может иметь значение накопление контраста в опухоли (при динамической КТ и КТ-перфузии).*

*Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) как метод выявления солидных очагов оценивается неоднозначно, особенно в странах с высоким бременем туберкулеза. Очаг по типу «матового стекла» характерен для аденокарциномы с поверхностным ростом, в том числе *in situ*. Очаги по типу «матового стекла» увеличиваются медленнее солидных очагов; обычно ПЭТ с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой при таких очагах дает отрицательный результат. Субсолидный очаг имеет центральный солидный компонент и периферическую зону «матового стекла». Сольная часть очага ассоциируется с инвазивным ростом и имеет значение для определения прогноза и оценки T-стадии опухолевого роста.*

*Для определения поражения лимфатических узлов при раке легкого в ходе КТ используется единственный критерий – линейный размер по короткой оси. Лимфатический узел считается неувеличенным при размере <10 мм. Увеличение лимфатического узла может быть обусловлено воспалительной гиперплазией, особенно при центральных формах. В неувеличенных лимфатических узлах могут быть обнаружены микроскопические метастазы, особенно при периферических опухолях. В целом КТ не является методом выявления метастазов в лимфатических узлах, но локализация увеличенных внутригрудных узлов или отсутствие их увеличения при наличии опухоли важны для определения показаний к инвазивным диагностическим процедурам.*

*КТ грудной полости позволяет выявить имеющиеся в зоне сканирования отдаленные*

метастазы (в легких, печени, надпочечниках, почках, костях и др.). КТ головного мозга позволяет выявить метастазы, но информативность исследования уступает МРТ с внутривенным контрастированием.

ПЭТ и ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой имеет большое значение для выявления поражений регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов.

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на рак легкого проведение бронхологического исследования (фибробронхоскопии) при центральном расположении опухолевого узла в легком или периферическом расположении новообразования, но с наличием «дренирующего» бронха с целью оценки локализации, распространенности опухолевого процесса и получения материала для гистологического и/или цитологического исследования [1, 2].

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

**Комментарии:** бронхологическое исследование относят к основным и обязательным методам диагностики рака легкого. Оно позволяет не только визуально исследовать гортань, трахею и все бронхи, непосредственно увидеть локализацию опухоли, определить границы ее распространения, косвенно судить об увеличении лимфатических узлов корня легкого и средостения, но и провести биопсию для гистологического исследования, получить материал (браш-биоптаты, мазки-отпечатки, соскоб или смыв из бронхиального дерева) для цитологического изучения, т. е. морфологически подтвердить диагноз и уточнить гистологическую структуру опухоли.

В последние годы все шире используются диагностические аппараты, объединяющие в себе возможности рентгеноэндоскопии, эндосонографии и флюоресцентной эндоскопии. Наиболее перспективным методом выявления скрытых микроочагов рака слизистой оболочки считается флюоресцентная эндоскопия, которая основана на эффекте аутофлюоресценции и при которой регистрируется концентрация в опухоли эндогенных фотосенсибилизаторов [1, 2].

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на рак легкого проведение трансторакальной пункционной цито- или аппаратной биопсии периферического образования в легком, если совокупность результатов перечисленных выше методов диагностики не позволяет верифицировать процесс, а вероятность злокачественной опухоли остается высокой. В случае неэффективности трансторакальной биопсии может быть использована торакоскопия [8, 10].

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

- При подозрении на метастатическое поражение лимфатических узлов средостения

(N2–3) могут быть использованы трансбронхиальная или трансэзофагеальная пункция, медиастиноскопия, торакоскопия [8, 10].

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

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на рак легкого проведение ПЭТ-КТ для оценки распространенности процесса и уточнения статуса медиастинальных лимфатических узлов при невозможности получения биопсийного материала из лимфатических узлов средостения [8, 10].

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

**Комментарии:** *после интраоперационной торакоскопической ревизии и срочной морфологической диагностики в зависимости от клинической ситуации операцию завершают удалением адекватного объема легочной ткани, а при злокачественном процессе дополняют ее медиастиальной лимфаденэктомией.*

*Диагностическую видеоторакоскопию проводят:*

- *при отсутствии результатов бронхологического и/или других исследований для получения морфологического материала из лимфатических узлов средостения или первичной опухоли у неоперабельных больных;*
  - *с целью дифференциальной диагностики медиастинальной формы рака легкого и опухоли переднего средостения (в случае неинформативности трансторакальной биопсии);*
  - *при экссудативном плеврите неясной этиологии;*
  - *с целью стадирования рака легкого;*
  - *при метастазах опухоли в легком и по плевре (при невозможности применения малоинвазивных методов диагностики).*
- **Рекомендуется** пациенту с подозрением на рак легкого ультразвуковое исследование или КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием для уточнения распространенности заболевания [8, 10].

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

- **Рекомендуется** пациенту с подозрением на рак легкого ультразвуковое исследование шейно-надключичных зон для уточнения распространенности заболевания [8, 10].

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

- **Рекомендуется** пациенту с установленным диагнозом рака легкого выполнение остеосцинтиграфии для уточнения распространенности заболевания и для контроля эффективности лечения [8, 10].

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

- **Рекомендуется** пациенту с установленным диагнозом рака легкого МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием с целью оценки распространенности опухолевого процесса, а также с целью динамического наблюдения пациента после хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения для контроля заболевания [8, 10].

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

- **Рекомендуется** пациенту с установленным диагнозом рака легкого ПЭТ-КТ для уточнения распространенности заболевания, если имеются подозрения на метастазы по данным КТ или МРТ и если подтверждение их наличия принципиально меняет тактику лечения [8, 10].

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

- **Рекомендуется** пациенту с подозрением на рак легкого выполнение электрокардиографии для выявления сопутствующей патологии [8, 10].

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

- **Рекомендуется** при подготовке пациента к хирургическому, лучевому и химиотерапевтическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводить дополнительное обследование: эхокардиографию, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, исследование функции внешнего дыхания, сцинтиграфию легких, ультразвуковую доплерографию сосудов шеи и нижних конечностей, эзофагогастродуоденоскопию, консультации кардиолога, эндокринолога, невропатолога и т. п. [8, 10].

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

### **2.5. Иная диагностика**

- **Рекомендуется** уточнение морфологической формы рака легкого (аденокарцинома или плоскоклеточный рак) путем иммуногистохимического или иммуноцитохимического исследования [8, 10, 11].

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

**Комментарии:** *цитологический метод может рассматриваться как окончательная*

*морфологическая верификация диагноза.*

- **Рекомендуется** проводить гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата с отражением в морфологическом заключении следующих параметров:

- 1) состояние краев резекции;
- 2) гистологическое строение опухоли;
- 3) pT;
- 4) pN (с указанием локализации, общего числа исследованных и пораженных лимфатических узлов) [12, 13].

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

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

#### **3.1. Лечение больных немелкоклеточным раком легкого**

*Один из основных методов лечения рака легкого – хирургический. Объем операции определяется распространенностью опухолевого процесса, гистологической формой опухоли и функциональным состоянием пациента.*

*При карциноидных опухолях хирургический метод является основным. Карциноидные опухоли, особенно типичные формы, характеризуются менее агрессивным местным инфильтративным ростом и отдаленным метастазированием, чем другие (чаще встречающиеся) формы немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) – плоскоклеточный и железистый рак. Карциноиды развиваются чаще в крупных бронхах 1, 2 и 3-го порядка и характеризуются преимущественно экзофитным, внутрипросветным ростом, без распространения опухоли по стенке бронха, что чаще позволяет выполнить органосохраняющую радикальную операцию в объеме лоб-, билобэктомии с использованием резекции и реконструкции бронхов и трахеи или изолированную радикальную резекцию бронхов, трахеи и ее бифуркации с сохранением функции всего легкого. Эндоскопическое, эндобронхиальное удаление карциноидных опухолей может быть проведено у больных без прорастания опухолью всей стенки бронха, у которых по тем или иным причинам нельзя провести радикальную резекцию легкого и бронха открытым способом или через торакоскопический доступ. При обследовании до операции всегда сложно установить истинную глубину поражения опухоли стенки*

бронха [14].

### 3.1.1. Принципы лечения пациентов с 0–IIIА стадиями заболевания

Пациенты 0–IIIА стадиями НМРЛ считаются операбельными с учетом функциональных показателей [1, 2].

- Пациентам с 0–IIIА стадиями НМРЛ **рекомендуется** хирургическое лечение при условии соблюдения требований к радикальной операции [8, 10].

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

**Комментарии:** стандартный объем операции включает анатомическую резекцию легкого (лобэктомия, билобэктомия) с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией.

Торакоскопические операции при клинической I стадии рака легкого могут быть рекомендованы как стандартный вариант хирургического лечения наряду с обычными открытыми вмешательствами [15, 16].

- **Не рекомендована** адъювантная ХТ и ЛТ пациентам с I стадией [10].

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

- Пациентам с I стадией НМРЛ при функциональной неоперабельности, высоком риске хирургических осложнений или отказе пациента от хирургического лечения **рекомендуется** радикальная ЛТ [8, 10, 17].

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

- Больным группы высокого риска с Ib стадией при размере опухоли >4 см **рекомендована** адъювантная химиотерапия (ХТ) [18].

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

- Пациентам со II стадией НМРЛ в случае невозможности проведения хирургического лечения **рекомендуется** химиолучевая терапия, или ЛТ, или ХТ [8, 10, 17].

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

- Пациентам с НМРЛ II стадии **рекомендована** адъювантная лекарственная противоопухолевая терапия (табл. 2). Предоперационное противоопухолевое лечение данной группе пациентов **не рекомендовано** [18–21].

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

- Пациентам с раком T1–2N0 в случае невозможности проведения хирургического лечения возможно выполнение стереотаксической гипофракционной радиотерапии с

использованием крупных доз за фракцию (РОД 10–18 Гр, СОД 50–54 Гр) [21].

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

**Комментарии:** лечение проводится с использованием методов контроля дыхания.

- ЛТ **рекомендуется** при нерадикальной операции (R+), так как уменьшает риск рецидива [10].

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

- При исходно нерезектабельной опухоли у пациентов в удовлетворительном общем состоянии (0–1 балл по шкале ECOG) при IIIA стадии заболевания на 1-м этапе **рекомендуется** одновременная химиолучевая терапия; у пациентов с оценкой 2 балла по шкале ECOG предпочтительнее последовательное использование двух методов [22].

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

- Пациенты с IIIA стадией считаются потенциально операбельными, им рекомендовано комбинированное лечение с применением ХТ (хирургическое вмешательство + адьювантная ХТ) [23].

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

- Неoadьювантная ХТ (2–4 курса) рекомендуется у операбельных пациентов с IIIA стадией с N2 (доказанной по данным морфологического исследования или ПЭТ-КТ) в качестве этапа комбинированного лечения [24]. Операцию рекомендуется выполнять через 3–8 нед. с момента последнего введения химиопрепаратов.

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

- Адьювантная ХТ рекомендуется во всех случаях N+ при отсутствии противопоказаний [23].

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

- Проведение ЛТ совместно с адьювантной ХТ в послеоперационном периоде возможно у пациентов с pN2. Рекомендуется облучение лимфатических узлов средостения с СОД 50–54 Гр после R0-резекции и с СОД 54–60 Гр при R1-резекции или при прорастании в капсулу лимфатического узла [21].

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

- Послеоперационная ЛТ не является стандартным подходом к лечению. Она показана при резекции R+ и в индивидуальных случаях при высоком риске локального

рецидива (IVC). Следует учитывать ослабленное состояние пациентов после операции [21, 22].

**Таблица 2. Рекомендуемые режимы адьювантной и неадьювантной химиотерапии немелкоклеточного рака легкого**

Винорелбин** 25–30 мг/м <sup>2</sup> в/в (или 60–80 мг/м <sup>2</sup> внутрь) в 1-й и 8-й дни + цисплатин** 75–80 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов [20]
Этопозид** 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1, 2 и 3-й дни + цисплатин** 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 28-дневного цикла; до 4 циклов [20]
Паклитаксел** 175–200 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + карбоплатин** AUC 5–6 в/в в 1-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов [25, 26]
Доцетаксел** 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + цисплатин** 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов [27]
Гемцитабин** 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин** 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов [28]
Пеметрексед** 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного цикла + цисплатин** 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день; до 4 циклов с премедикацией фолиевой кислотой** и витамином В <sub>12</sub> за 5–7 дней до начала каждого цикла (только неплюскоклеточный НМРЛ) [29]

### 3.1.2. Принципы лечения пациентов с ПШВ стадией заболевания

- Пациентам с ПШВ стадией НМРЛ на 1-м этапе **рекомендуется** одновременная химиолучевая терапия [30].

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

**Комментарии:** *планируемая СОД должна составлять не менее 60 Гр. Одновременная химиолучевая терапия дает лучшие результаты по сравнению с последовательной у пациентов с НМРЛ ПШВ стадии, однако она более токсична и рекомендуется только пациентам в удовлетворительном общем состоянии (0–1 балл по шкале ECOG) [31]. При состоянии, оцениваемом в 2 балла по шкале ECOG, рекомендуется последовательное применение ХТ и ЛТ. Порядок применения методов лечения определяется индивидуально на основании клинических показаний и противопоказаний.*

*Дистанционная ЛТ*

**Первичная опухоль, пораженные лимфатические узлы**

*Конформная ЛТ (РОД 2 Гр, СОД 60–66 Гр (КТ, ПЭТ))*

**Регионарные лимфатические узлы**

**Таблица 3. Режимы, часто применяемые в лечении IIIA, IIIB стадий НМРЛ в комбинации с лучевой терапией**

<i>Паклитаксел** 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + карбоплатин** АУС 5 в/в капельно в 1-й день, интервал 3 нед., 3–4 курса [25]</i>
<i>Этопозид** 120 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 2, 3-й дни + цисплатин** 75–80 мг/м<sup>2</sup> (или карбоплатин **АУС 5) в 1-й день в/в каждые 3 нед., 3–4 курса [32]</i>
<i>Пеметрексед** 500 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день + цисплатин** 75 мг/м<sup>2</sup> (или карбоплатин**АУС 5) в/в капельно в 1-й день каждые 3 нед., 3 курса одновременно с ЛТ (при неплоскоклеточном НМРЛ) [33, 34]</i>
<i>Этопозид** 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–5-й, 29–33-й дни + цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 29, 36-й дни одновременно с ЛТ [30, 35]</i>
<i>Паклитаксел** 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 8, 15-й дни + карбоплатин** АУС 2 в/в капельно в 1, 8, 15-й дни одновременно с ЛТ + 2 курса консолидирующей ХТ (паклитаксел 175–200 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + карбоплатин АУС 5–6 в/в капельно в 1-й день, интервал 3 нед.) [36]</i>

- После завершения химиолучевой терапии пациентам, не имеющим признаков прогрессирования болезни (обследование может быть проведено непосредственно после окончания химиолучевой терапии) **рекомендуется** поддерживающая иммунотерапия дурвалумабом\*\* [37]. Препарат назначается в дозе 10 мг/кг в виде 60-минутной внутривенной инфузии каждые 2 нед. в течение не менее 12 мес., или до прогрессирования, или до развития непереносимой токсичности [10, 37].

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

- При противопоказаниях к химиолучевому лечению **рекомендуется** проводить системную ХТ (см. 3.1.3.1 Химиотерапия 1-й линии) [8, 10].

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

**3.1.3. Принципы лечения пациентов с IV стадией заболевания**

- **Рекомендуется** проводить противоопухолевое лекарственное лечение. Лечение пациентов с IV стадией НМРЛ следует расценивать как паллиативное, направленное на увеличение продолжительности жизни, улучшение ее качества и эффективный контроль симптомов болезни. Раннее начало противоопухолевой терапии, поддерживающей и сопроводительной симптоматической терапии увеличивает продолжительность жизни [8, 10].

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

- **Рекомендуется** назначать лечение с учетом предиктивных и прогностических факторов. (табл. 4) [38, 39].

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

- При выявлении активирующих мутаций гена *EGFR* (19 и 21 экзоны) или транслокаций *ALK*, *ROS1*, мутации *BRAF* рекомендуется назначение таргетной терапии [28]. (см. 3.1.3.4 Молекулярно-направленная терапия: *EGFR+*, *ALK/ROS1+*, *BRAF+*). При отсутствии драйверных молекулярно-генетических нарушений рекомендуется ХТ, химиоиммунотерапия или иммунотерапия в зависимости от ряда клинических и лабораторных параметров, в некоторых случаях с учетом уровня экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками (см. 3.1.3.1 Химиотерапия 1-й линии) [53].

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

### **3.1.3.1. Химиотерапия 1-й линии**

**Таблица 4. Активные режимы 1-й линии лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого IV стадии**

<i>Этопозид** 120 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 2, 3-й дни + цисплатин** 75–80 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. [32]</i>
<i>Этопозид** 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни + карбоплатин** AUC 5 в/в в 1-й день каждые 3 нед. [40, 41]</i>
<i>Винорелбин** 25–30 мг/м<sup>2</sup> в/в (или 60–80 мг/м<sup>2</sup> внутрь) в 1-й и 8-й дни + цисплатин** 75–80 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. [27, 42]</i>
<i>Паклитаксел** 175–200 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + карбоплатин** AUC 5–6 в 1-й день каждые 3 нед. ± бевацизумаб** 15 мг/кг 1 раз в 3 нед. до прогрессирования (при аденокарциноме) [43]</i>
<i>Гемцитабин** 1000–1250 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни + цисплатин** 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 нед. [42, 44]</i>

<i>Гемцитабин** 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни + карбоплатин** AUC 5 в 1-й день каждые 3 нед. [45]</i>
<i>Пеметрексед** 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + цисплатин** 75 мг/м<sup>2</sup> (или карбоплатин** AUC 5) в 1-й день каждые 3 нед. с премедикацией фолиевой кислотой** и витамином В<sub>12</sub> за 5–7 дней до начала курса ± бевацизумаб** 7,5 мг/кг 1 раз в 3 нед. до прогрессирования (при аденокарциноме) [46]</i>
<i>Винорелбин** 25–30 мг/м<sup>2</sup> в/в (или 60–80 мг/м<sup>2</sup> внутрь) 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед.</i>
<i>Гемцитабин** 1000–1250 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. [47, 49]</i>
<i>Доцетаксел** 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. [50, 51]</i>
<i>Пеметрексед** 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 нед. с премедикацией фолиевой кислотой** и витамином В<sub>12</sub> за 5–7 дней до начала курса (при неплоскоклеточном НМРЛ) [52]</i>
<i>Пембролизумаб** 200 мг в/в в виде 30-минутной инфузии каждые 3 нед. для пациентов с НМРЛ без активирующих мутаций с экспрессией PD-L1 в ≥50 % опухолевых клеток длительно (до 2 лет) [53]</i>
<i>Пембролизумаб** 200 мг + пеметрексед** 500 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин** 75 мг/м<sup>2</sup> (карбоплатин** AUC 5) в/в капельно 1 раз в 3 нед.; 4 курса, в дальнейшем поддерживающая терапия пембролизумабом** и пеметрекседом** до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (пембролизумабом** до 2 лет) только при неплоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций [54]</i>
<i>Пембролизумаб** 200 мг + паклитаксел** 200 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + карбоплатин** AUC 6 в 1-й день каждые 3 нед.; 4 курса, в дальнейшем поддерживающая терапия пембролизумабом** до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (до 2 лет) при плоскоклеточном НМРЛ [55]</i>
<i>Пембролизумаб** 200 мг в/в в виде 30-минутной инфузии каждые 3 нед. для пациентов с НМРЛ без активирующих мутаций с экспрессией PD-L1 в ≥1 % опухолевых клеток длительно (до 2 лет) [56]</i>
<i>Атезолизумаб** 1200 мг + паклитаксел** 200 мг/м<sup>2</sup> (для пациентов-азиатов – 175 мг/м<sup>2</sup>) + карбоплатин** AUC 6 + бевацизумаб** 15 мг/кг в/в капельно в 1-й день каждые 3 нед.; 4 курса, в дальнейшем поддерживающая терапия атезолизумабом** и бевацизумабом** до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (только при неплоскоклеточном НМРЛ). В случае клинической необходимости перед началом терапии атезолизумабом пациенты с геномной опухолевой мутацией EGFR или ALK должны получить таргетную терапию [57]</i>

<i>Гефитиниб** 250 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активирующих мутаций EGFR до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [58]</i>
<i>Эрлотиниб** 150 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активирующих мутаций EGFR до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [59]</i>
<i>Афатиниб** 40 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активирующих мутаций EGFR до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [60]</i>
<i>Осимертиниб** 80 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активирующих мутаций EGFR до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [61]</i>
<i>Кризотиниб** по 250 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно длительно при транслокации ALK и ROS1 до прогрессирования или развития непереносимой токсичности в 1-й линии терапии [62]</i>
<i>Церитиниб** 450 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (при транслокации ALK) в 1-й линии терапии, после прогрессирования на фоне терапии кризотинибом** или при ее непереносимости [63]</i>
<i>Алектиниб** по 600 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (при транслокации ALK) в 1-й линии терапии; при прогрессировании заболевания на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости [64]</i>
<i>Ингибиторы BRAF/MEK: дабрафениб** по 150 мг 2 раза в сутки внутрь и траметиниб 2 мг/сут внутрь; оба препарата принимаются ежедневно до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (при наличии активирующей мутации BRAF V600E) [65]</i>

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

**Комментарии:** комбинация пеметрекседа\*\* с цисплатином\*\* у больных неплоскоклеточным НМРЛ в рандомизированном исследовании показала преимущество по сравнению с комбинацией с гемцитабином\*\* [66].

- Всем пациентам с IV стадией НМРЛ без активирующих мутаций в состоянии, оцениваемом в 0–2 балла по шкале ECOG, при отсутствии противопоказаний **рекомендуется** проведение комбинированной платиносодержащей ХТ [67–69].

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

**Комментарии:** рекомендуется 4 курса ХТ при контроле роста опухоли (стабилизации, полном или частичном регрессе); число курсов может быть увеличено до 6 при нарастающем объективном эффекте и удовлетворительной переносимости [70]. При неплоскоклеточном РЛ при отсутствии признаков прогрессирования заболевания после

4–6 курсов лечения возможна поддерживающая терапия пеметрекседом\*\*, или бевацизумабом\*\*, или их комбинацией, если эти препараты входили в схему 1-й линии лечения. Рекомендуется для контроля эффективности лечения проводить обследование с использованием методов объективной визуализации (КТ, рентгенографии, МРТ, ПЭТ-КТ, сцинтиграфии скелета) до начала лечения, после каждых 2 курсов ХТ в сроки около 2 нед. от 1-го дня четного курса и далее 1 раз в 6–12 нед. с учетом клинических показаний. Представляется целесообразным применять тот же метод оценки, что и до начала лечения.

- Неплатиновые комбинации в 1-й линии лечения НМРЛ **рекомендуется** использовать в том случае, если назначение производных платины противопоказано [71].

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

**Комментарии:** бевацизумаб\*\* рекомендуется назначать в сочетании с ХТ только пациентам с неплоскоклеточным НМРЛ в удовлетворительном состоянии, не имеющим противопоказаний к его введению (к ним относятся распад опухоли, кровохарканье, неконтролируемая сопутствующая патология). После окончания ХТ при контроле за ростом опухоли и удовлетворительной переносимости бевацизумаб\*\* можно продолжить применять в качестве поддерживающей терапии до прогрессирования болезни [72].

- **Рекомендовано** рассмотреть возможность проведения монокимиотерапии для лечения пожилых пациентов или пациентов, состояние которых оценивается в 2 балла по шкале ECOG; в качестве минимального варианта лечения рассматривается терапия этопозидом\*, винорелбином\*\* (прием внутрь или внутривенное введение), пеметрекседом\*\* (при неплоскоклеточном НМРЛ), таксанами\*\*, гемцитабином\*\*, или моноиммунотерапия пембролизумабом\*\* при уровне экспрессии PD-L1 >50 % [58], а также при PD-L1 >1 %, если ХТ непереносима [73], или комбинация этих препаратов с производными платины (предпочтительно с карбоплатином) [74].

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

- **Рекомендовано** в случае метастатического поражения костей (литического и смешанного характера) назначать бисфосфонаты или деносумаб\*\* (оптимально) [75, 76].

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

- **Рекомендована** при угрозе перелома либо с обезболивающей целью паллиативная ЛТ на область симптомного метастатического поражения костей [77].

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

### **3.1.3.2. Иммуноterapia**

*Новым направлением в лекарственном лечении больных диссеминированным НМРЛ стала иммуноterapia, в частности терапия ингибиторами контрольных точек иммунного надзора.*

- **Рекомендуется** в качестве иммунотерапии 1-й линии при отсутствии мутаций в генах *EGFR* или транслокации *ALK/ROS1* при распространенном НМРЛ с экспрессией PD-L1 в  $\geq 50$  % опухолевых клеток, оцененный АТ 22С3 пембролизумаб\*. Пембролизумаб\*\* назначается в дозе 200 мг внутривенно, введение 30 мин. каждые 3 нед. [56].

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

- При непереносимости ХТ в качестве иммунотерапии 1-й линии при распространенном НМРЛ с экспрессией PD-L1 в  $\geq 1$  % опухолевых клеток при отсутствии мутаций в генах *EGFR* или транслокации *ALK/ROS1* рекомендуется пембролизумаб\*\* в дозе 200 мг внутривенно, введение 30 мин. каждые 3 нед. [56].

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

- **Рекомендуется** комбинация иммунотерапии с ХТ больным с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 в одном из двух режимов:
  - пембролизумаб\*\* 200 мг + пеметрексед\*\* 500 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин\*\* 75 мг/м<sup>2</sup> (карбоплатин\*\* АUC 5) в/в капельно 1 раз в 3 нед.; 4 курса, в дальнейшем поддерживающая терапия пембролизумабом\*\* и пеметрекседом\*\* до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (пембролизумабом\*\* до 2 лет) только при неплоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций [78];
  - атезолизумаб\*\* 1200 мг + паклитаксел\*\* 200 мг/м<sup>2</sup> (для пациентов монголоидной расы – 175 мг/м<sup>2</sup>) + карбоплатин\*\* АUC 6 + бевацизумаб\*\* 15 мг/кг в/в капельно в 1-й день каждые 3 нед.; 4 курса, в дальнейшем поддерживающая терапия атезолизумабом\*\* и бевацизумабом\*\* в прежних дозах до прогрессирования или развития непереносимой токсичности только при неплоскоклеточном НМРЛ. Перед началом применения данной комбинации пациенты с геномной мутацией *EGFR* или *ALK* должны получить таргетную терапию [57].

- Больным распространенным плоскоклеточным раком легкого с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 может быть рекомендована комбинация иммунотерапии с ХТ в следующем режиме: пембролизумаб\*\* 200 мг + паклитаксел\*\* 200 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + карбоплатин\*\* АУС 6 в 1-й день каждые 3 нед., 4 курса, в дальнейшем поддерживающая терапия пембролизумабом\*\* до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (пембролизумабом\*\* до 2 лет) [79].

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

**Комментарии:** повторное назначение препаратов этого класса возможно во 2-й и 3-й линиях если 1-я линия иммунотерапии была завершена без признаков прогрессирования опухоли и/или без явлений непереносимой токсичности. Лечение проводится непрерывно до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

### 3.1.3.3. Лекарственная терапия 2-й линии

*Химиотерапия 2-й линии может уменьшать выраженность симптомов рака легкого и увеличивать продолжительность жизни отдельных пациентов.*

- Вторая линия ХТ **рекомендуется** только при прогрессировании опухолевого процесса. При выборе варианта лечения следует учитывать возможное влияние на качество жизни с учетом сопутствующих заболеваний [50, 52, 80].

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

- После 1-й линии ХТ **рекомендуется** иммунотерапия ингибиторами контрольных точек иммунитета – моноклональными антителами к PD-(L)1, если они не назначались в 1-й линии: ниволумабом\* [81, 82], или атезолизумабом [83] (независимо от уровня PD-L1)\*, или пембролизумабом\* при экспрессии PD-L1 в  $\geq 1$  % опухолевых клеток [84]. Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета возрастает (по сравнению с ХТ) с увеличением уровня экспрессии.

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

- **Рекомендуется** ниволумаб\*\* у больных плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1 в виде 60-минутной инфузии в одном из трех дозовых режимов [81, 82]:
  - 3 мг/кг каждые 2 нед.;
  - 240 мг каждые 2 нед.;
  - 480 мг каждые 4 нед.

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

- **Рекомендуется** пембролизумаб\*\* в дозе 200 мг каждые 3 нед. у пациентов с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ с экспрессией PD-L1 в  $\geq 1$  % опухолевых клеток [85].

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

- Атезолизумаб\*\* **рекомендуется** для лечения больных плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1 [83] в одном из трех дозовых режимов:
  - 1200 мг в/в каждые 3 нед.;
  - 840 мг в/в каждые 2 нед.;
  - 1680 мг в/в каждые 4 нед.

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

**Комментарии:** *при отсутствии прямых сравнительных исследований по данным показаниям режимы лечения считаются клинически равноэффективными.*

- У пациентов с аденокарциномой с прогрессированием в течение 6 мес. от начала ХТ 1-й линии предпочтительным является назначение доцетаксела\*\* (если он не применялся ранее) в комбинации с нинтеданибом в следующем режиме: доцетаксел\*\* 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + нинтеданиб\*\* по 200 мг 2 раза в сутки во 2–21-й дни; цикл 21 день [86].

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

**Комментарии:** *в отдельных случаях после отмены доцетаксела\*\* из-за побочных эффектов только в случае объективного ответа или стабилизации болезни возможно продолжить нинтеданиб (до прогрессирования).*

- **Рекомендуется** назначение платиновых комбинаций пациентам в общем удовлетворительном состоянии (0–1 балл по шкале ECOG) при исчерпанных возможностях таргетного лечения при известных активирующих мутациях, без активирующих мутаций при длительным интервале без прогрессирования после 1-й платиносодержащей линии лечения [8, 10].

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

- **Рекомендуется** монотерапия пеметрекседом\*\*, или доцетакселом\*\*, или гемцитабином\*\*, или винорелбином\*\*, или иммунотерапия [50, 52, 87] ослабленным пациентам (в состоянии, оцениваемом в 2 балла по шкале ECOG) до клинического прогрессирования, если эти препараты не использовались в 1-й линии.

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

- Назначение 3-й и последующих линий терапии **рекомендовано** пациентам в удовлетворительном общем состоянии (0–1 балл по шкале ECOG) при наличии не использованных ранее вместе опций терапии с принципиально другим механизмом противоопухолевого эффекта [8, 10].

**Уровень достоверности доказательств – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- Могут быть рекомендованы эрлотиниб или афатиниб пациентам без активирующих мутаций в гене *EGFR*, если имеются противопоказания к иммунотерапии и ХТ [88–91].

**Уровень достоверности доказательств – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### **3.1.3.4. Молекулярно-направленная терапия: *EGFR+*, *ALK/ROS1+*, *BRAF+***

- **Рекомендуется** молекулярно-направленная терапия всем пациентам, имеющим в опухоли соответствующую молекулярную мишень для ее применения [91].

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

- **Рекомендовано** непрерывное проведение молекулярно-направленной (таргетной) терапии до появления клинических признаков прогрессирования процесса, однако при локальном прогрессировании (олигометастатический процесс, например, в головном мозге) рекомендуется продолжение лечения ингибиторами тирозинкиназ с одновременной ЛТ (стереотаксической или на весь объем головного мозга) или хирургическим удалением солитарного очага [8, 10].

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

- **Рекомендован** регулярный контроль эффективности лечения – 1 раз в 2–3 мес. или по клиническим показаниям [92–94].

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

- **Рекомендуются** пациентам с мутациями гена *EGFR* в 19 или 21 экзонах в качестве терапии 1-й линии ингибиторы тирозинкиназы EGFR: гефитиниб\*\*, эрлотиниб\*\*, афатиниб\*\*, осимертиниб\*\* [95, 96].

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

**Комментарии:** при выявлении мутации *EGFR* в 19(Del) экзоне назначение афатиниба в 1-й линии лечения позволяет увеличить общую выживаемость в сравнении с ХТ [60].

*Афатиниб* и *осимертиниб\*\** являются препаратами выбора при редких мутациях в гене

*EGFR.*

*При выявлении мутации EGFR ( 19,21 экзоне)назначение осимертиниба в I линии лечения позволяет увеличить общую выживаемость в сравнении с гефитинибом и эрлотинибом.[157]*

*Если мутация EGFR выявлена после начала XT 1-й линии, XT рекомендуется завершить (при эффективности – после 4 курсов) и перейти на ингибиторы тирозинкиназы EGFR.*

- При системном прогрессировании опухоли с мутацией EGFR на фоне 1-й линии таргетной терапии **рекомендуется** оценить возможность робиопсии или исследования плазмы с целью уточнения механизма резистентности для определения дальнейшей тактики лечения. При выявлении мутации EGFR T790M рекомендовано назначение осимертиниба\*\* [60, 97].

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

**Комментарии:** *в качестве альтернативы (при невозможности своевременного назначения осимертиниба\*\*, а также при отсутствии мутации T790M) рекомендуется проведение XT с включением платиносодержащих дуплетов (см. 1-ю линию XT) или химиотерапии (атезолизумаб\*\* 1200 мг + паклитаксел\*\* 200 мг/м<sup>2</sup> (для пациентов монголоидной расы – 175 мг/м<sup>2</sup>) + карбоплатин\*\* AUC 6 + бевацизумаб\*\* 15 мг/кг в/в капельно в 1-й день каждые 3 нед., 4 курса, в дальнейшем поддерживающая терапия атезолизумабом\*\* и бевацизумабом\*\* в прежних дозах до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [38, 39].*

*У пациентов с активирующими мутациями EGFR назначение во 2-й линии ингибиторов контрольных точек иммунитета не увеличивает общую выживаемость по сравнению с доцетакселом\*\*, однако эти данные получены при подгрупповом анализе, включавшем небольшое число пациентов; иммунотерапия анти-PD-1-препаратами не уступает монотерапии доцетакселом по эффективности и имеет преимущества по переносимости в этой подгруппе. Таким образом, ингибиторы контрольных точек иммунитета могут быть рекомендованы для 3-й и 4-й линий терапии.*

- При выявлении транслокации ALK в опухоли в качестве 1-й линии лечения НМРЛ **рекомендуется** один из трех препаратов: алектиниб\*\*, или церитиниб, или кризотиниб\*\*. Лечение проводится до клинического прогрессирования или развития непереносимой токсичности [8, 62–64, 98].

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

- кризотиниб\*\* по 250 мг 2 раза в сутки;
- алектиниб\*\* по 600 мг 2 раза в сутки;
- церитиниб\*\* 450 мг/сут.

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

**Комментарии:** при выявлении транслокации *ALK* после начала 1-й линии ХТ рекомендовано завершить запланированный объем лечения (если нет прогрессирования) и перейти на таргетную терапию.

- **Рекомендуется** пациентам с транслокацией *ALK* при прогрессировании на фоне терапии кризотинибом 2-я линия таргетной терапии церитинибом\*\* или алектинибом\*\* [8, 63, 64].

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

**Комментарии:** в качестве альтернативы при невозможности своевременного назначения ингибиторов *ALK* 2-го поколения показана ХТ.

Если в 1-й линии лечения применялся церитиниб\*\*, показана ХТ или алектиниб\*\*.

- **Рекомендована** таргетная терапия кризотинибом\*\* при выявлении транслокации в гене *ROS1* [8, 99].

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

- При прогрессировании на таргетной терапии кризотинибом\*\* может быть рекомендована платиносодержащая ХТ [8, 10] или таргетная терапия *ROS1*-ингибиторами последующих поколений.

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

- При мутации *BRAF V600E* возможным режимом 1-й линии является комбинация *BRAF/MEK*-ингибиторов: дабрафениба\*\* 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно и траметиниба\*\* 2 мг/сут внутрь ежедневно до клинического прогрессирования или развития непереносимой токсичности [92].
- При выявлении мутации *BRAF V600E* после начала 1-й линии ХТ целесообразно ее продолжение до 4 циклов, при прогрессировании возможно назначить соответствующую таргетную терапию.

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

**Комментарии:** в отдельных случаях при невозможности определения активирующих мутаций гена *EGFR* в опухоли или в плазме как при аденокарциноме, так и плоскоклеточном раке легкого может быть рекомендована молекулярно-направленная терапия эрлотинибом\*\* [90]. При эффективности/стабилизации рекомендуется продолжение лечения до клинического прогрессирования.

### **3.1.3.5. Лечение при метастазировании в головной мозг**

*Это частое проявление прогрессирования рака легкого, в основном аденокарциномы (до 30 %) [35, 52, 70, 71, 99].*

- **Рекомендуется** локальное лечение при выявлении в головном мозге единичных метастазов без выраженных клинических проявлений: оперативное удаление и/или стереотаксическая радиотерапия/радиохирургия [100, 101].

**Комментарий:** *добавление к локальному лечению ЛТ на весь объем головного мозга улучшает интракраниальный контроль [102].*

- При множественном церебральном метастатическом поражении **рекомендуется** ЛТ на весь объем головного мозга (РОД 2,5 Гр, СОД 37,5 Гр; РОД 3 Гр, СОД 30 Гр) [103].

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

- При бессимптомном метастатическом поражении вещества головного мозга у пациентов с высоким (более 50 %) уровнем экспрессии PD-L1 в 1-й линии терапии **рекомендуется** применение пембролизумаба [8, 10].

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

- При бессимптомном метастатическом поражении вещества головного мозга у пациентов с активирующими мутациями *EGFR*, транслокации *ALK*, *ROSI* **рекомендуется** начинать лечение с ингибиторов тирозинкиназ [8, 10].

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

**Комментарий:** *в 1-й линии терапии осимертиниб\*\*, алектиниб, церитиниб обладают преимуществом в отношении интракраниального контроля и выживаемости без прогрессирования по сравнению с ингибиторами тирозинкиназ 1-го поколения при классических мутациях. Афатиниб\*\* продемонстрировал эффективность в том числе при редких мутациях EGFR с метастазами в головном мозге.*

- При симптомных метастазах в головном мозге рекомендуется назначение высоких доз глюкокортикостероидов (дексаметазона\*\* до 24 мг/сут) для уменьшения отека вещества мозга; при неэффективности глюкокортикостероидов в рекомендованной дозе дальнейшее повышение дозы не рекомендуется; это свидетельствует о неблагоприятном прогнозе [104, 105].

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

**Принципы лечения олигометастатического НМРЛ**

*Под олигометастатической болезнью понимают выявление 1 отдаленного метастаза НМРЛ легкого (до 3 в головном мозге) в процессе обследования по поводу первичного опухолевого процесса (синхронное выявление) или при динамическом наблюдении после завершения лечения (метахронное выявление).*

- При синхронном выявлении **рекомендуется** оценить возможности локального воздействия на первичную опухоль. При распространенности первичной опухоли T1–3N0–1 применяют локальные методы лечения (назначают операцию или ЛТ) как в отношении первичного очага, так и солитарных метастазов. При невозможности использования локальных методов рекомендуют лекарственную терапию, принципы которой изложены выше. При выявлении метастазов в лимфатических узлах средостения (N2+) и их морфологическом подтверждении одним из вышеуказанных способов (путем биопсии под контролем EBUS/EUS, медиастиноскопии, торакоскопии), больным рекомендуется проведение лекарственной противоопухолевой терапии независимо от индекса T (см. 3.1.3 Принципы лечения пациентов с IV стадией заболевания) [8, 10].

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

- При метахронном выявлении олигометастазов и отсутствии признаков рецидива первичной опухоли **рекомендуется** проведение хирургического лечения или ЛТ (стереотаксической) в соответствии с общими принципами. Удаление солитарного метастаза может быть рекомендовано при его локализации в головном мозге, надпочечнике, оперированном или противоположном легком, грудной стенке. При невозможности локального воздействия **рекомендуется** проведение лекарственного противоопухолевого лечения с учетом гистологического подтипа и молекулярно-биологических характеристик опухоли (см. 3.1.3 Принципы лечения пациентов с IV стадией заболевания) [8, 10].

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

#### **3.1.4. Аспекты хирургического лечения**

*Хирургическое лечение больных раком легкого в радикальном варианте подразумевает удаление органа (пневмонэктомию) или его анатомическую резекцию (билобэктомию, лобэктомию, сегментэктомию) с очагом болезни, внутрилегочными, корневыми и средостенными лимфатическими узлами (систематическую ипсилатеральную медиастинальную лимфодиссекцию). При типичных центральных карциноидных опухолях возможно проведение изолированной резекции и реконструкции*

бронха с полным сохранением функции легких [1, 2].

Медиастиальная лимфодиссекция (удаление клетчатки с лимфатическими узлами регионарных зон метастазирования) является обязательным этапом операции независимо от объема удаляемой легочной ткани [1]. Цель медиастиальной лимфодиссекции – превентивное удаление клетчатки и лимфатических узлов средостения. Операция должна выполняться острым способом, возможно применение современных коагуляционных технологий.

Стандартным объемом операции на лимфатических путях средостения следует считать систематическую медиастиальную ипсилатеральную лимфодиссекцию, выполняемую вне зависимости от объема удаления легочной паренхимы и величины лимфатических узлов [1].

В процессе операции справа широко открывается правый отдел средостения, обнажается правая и передняя поверхность трахеи (в том числе в области бифуркации трахеи с визуализацией левого главного бронха), для этого верхняя полая вена отводится кнутри. Верхней границей является обнаженный брахиоцефальный артериальный ствол аорты, левой – правая полуокружность восходящей аорты, нижней – трахеобронхиальный угол. Следует сохранить основной ствол блуждающего нерва. Обязательно удаляется клетчатка переднего средостения и визуализируется проксимальный отдел левой брахиоцефальной вены.

Операция слева подразумевает удаление парааортальных, субаортальных, левых нижних паратрахеальных лимфатических узлов, обнажение верхней полуокружности аорты и удаление клетчатки по ходу начальных отделов общей сонной и подключичной артерий. При наличии показаний перевязка (пересечение) связки боталлова протока позволяет удалить претрахеальные лимфатические узлы, выполнить частичную ревизию правой паратрахеальной области. Возможно широкое рассечение медиастиальной плевры и удаление клетчатки переднего средостения с визуализацией левой брахиоцефальной вены на всем протяжении.

Независимо от стороны операции удаляют бифуркационные, параэзофагеальные и лимфатические узлы легочной связки соответствующих сторон.

Сверхраширенная медиастиальная лимфодиссекция (систематическая), т. е. операция, объем которой больше описанного (стандартного), подразумевает использование трансстернального доступа с удалением паратрахеальной клетчатки справа и слева, в том числе выше слияния правой и левой брахиоцефальных вен и надключичных областей. Такая операция не может быть рекомендована к широкому применению в практике, ее целесообразность требует специального обсуждения [1].

По характеру выполнения операции подразделяют на радикальные и паллиативные. Под радикальной операцией (R0) подразумевают онкологически обоснованное удаление пораженного органа или его резекцию в пределах здоровых тканей с клетчаткой и лимфатическими узлами зон регионарного метастазирования, включая средостенные [1, 2].

Радикальность вмешательства подтверждают интраоперационно результатами срочного и планового морфологического исследований тканей по краю резекции.

Операцию считают паллиативной при микроскопическом (R1) выявлении опухолевых клеток по линии резекции бронха, сосудов, легочной ткани, дополнительно резецированных структур и органов, а также визуально (R2) определяемой опухоли в оставшейся части легкого, органах и структурах средостения, плевре, при опухолевом плеврите или перикардите, неполном удалении метастатических внутригрудных лимфатических узлов [1, 2, 12, 15, 16, 106–108].

В последние годы широкое применение при клинической I стадии болезни получили анатомические резекции легкого с медиастинальной лимфодиссекцией с использованием малоинвазивных хирургических доступов. Непосредственные результаты таких вмешательств превосходят результаты торакотомических операций, а онкологические результаты не уступают результатам вмешательств с использованием открытых доступов [15, 16, 107, 108].

Рекомендации по определению объема хирургического вмешательства представлены ниже.

- Минимальным онкологически обоснованным объемом операции **рекомендовано** считать лобэктомия, билобэктомия или пневмонэктомию с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией.

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

- При периферических опухолях размером до 2 см и низких функциональных кардиореспираторных резервах рекомендуется выполнение анатомической сегментэктомии.

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

- Сублобарные резекции (атипичная резекция, сегментэктомия) **не рекомендуются** [109].

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

- Исключение составляют больные с типичными карциноидными опухолями легких и

бронхов. Биологические особенности этих редких опухолей, их преимущественно эндобронхиальный рост позволяют проводить органосохраняющие операции в объеме лобэктомии или сегментэктомии с резекцией и реконструкцией бронхов, изолированные резекции бронхов или бифуркации трахеи с сохранением всей функционирующей ткани легких и удовлетворительными отдаленными результатами [14].

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

### **3.1.5. Лекарственное противоопухолевое лечение**

#### **Адьювантная терапия**

*Адьювантная ХТ проводится в дополнение к локальным (хирургическому и лучевому) методам лечения и позволяет снизить риск рецидива болезни. При планировании адьювантной ХТ необходимо оценить стадию заболевания, прогноз, ожидаемую пользу, наличие сопутствующих заболеваний, возможные осложнения и их влияние на качество жизни, а также учесть предпочтения пациента. Возраст сам по себе не является ограничением при отсутствии противопоказаний, связанных с наличием сопутствующих заболеваний.*

*При опухолях небольших размеров и отсутствии регионарных метастазов, что является прогностически благоприятным, адьювантная ХТ обладает минимальной эффективностью.*

*При проведении адьювантной ХТ следует использовать стандартные режимы с соблюдением оптимальной дозовой интенсивности, по возможности избегать необоснованных редуций доз препаратов, увеличения интервалов между курсами, уменьшения числа курсов.*

- Адьювантную ХТ **рекомендовано** начинать не позднее 8 нед. после операции при восстановлении пациента (при состоянии, оцениваемом в 0–1 балла по шкале ECOG). **Рекомендуется** использовать любые платиносодержащие комбинации с включением химиопрепаратов 3-го поколения или этопозиды, всего проводится 4 цикла лечения (см. табл. 2). Наиболее изученными и часто применяемыми комбинациями являются сочетания винорелбина\*\* и цисплатина\*\*, гемцитабина\*\* и цисплатина\*\*, паклитаксела\*\* и карбоплатина\*\*.

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

- При неплоскоклеточном НМРЛ **рекомендовано** применение следующего режима: пеметрексед\*\* + цисплатин\*\*. При противопоказаниях к назначению цисплатина\*\*

**рекомендовано** использовать карбоплатин\*\*.

- Таргетная терапия в адъювантном режиме **не рекомендуется**.

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

- В случае невозможности проведения хирургического лечения и/или ЛТ или отказа пациента от нее паллиативную ХТ **рекомендуется** применять как самостоятельный метод (см. 3.1.3 Принципы лечения пациентов с IV стадией заболевания).

### **3.1.6. Паллиативная, в том числе лучевая, терапия и симптоматическая терапия**

- Паллиативная ЛТ **рекомендуется** на любых этапах заболевания для локального контроля солитарных метастазов, для симптоматического лечения (устранения болевого синдрома, кровохарканья, обструкции) [8, 10].

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

- При экссудативном плеврите и/или перикардите с клинически значимым ухудшением состояния пациента **рекомендуется** проведение плевро- или перикардиоцентеза [8, 10].

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

- При легочном кровотечении **рекомендуется** рассмотреть вопрос о паллиативном хирургическом лечении; при невозможности его выполнения **рекомендуется** консервативная гемостатическая терапия [1, 2].

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

- При массивном распаде опухоли, вторичной пневмонии **рекомендуется** рассмотреть вопрос о паллиативной операции [1, 2].

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

- **Рекомендуется** адекватное медикаментозное обезболивание [8, 10].

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

**Комментарии:** целью так называемой «наилучшей поддерживающей терапии» (*best supportive care*) является профилактика возникновения, облегчение симптомов заболевания и поддержание качества жизни пациентов и их близких независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии.

## **3.2. Лечение больных мелкоклочечным раком легкого**

- Оперативное лечение больных МРЛ **рекомендуется** лишь при I стадии (IA и IB) и в отдельных случаях при II стадии с обязательной адъювантной ХТ по следующей схеме: этопозид + цисплатин (или этопозид + карбоплатин), 4 курса с интервалом в 3–4 нед. [110, 111].

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

**Комментарии:** после хирургического лечения (лобэктомии) рекомендуется профилактическое облучение головного мозга; суммарная доза – 25 Гр (10 фракций по 2,5 Гр) [112].

- При локализованном МРЛ (не выходящем за пределы одной половины грудной клетки) в качестве стандарта лечения **рекомендуется** химиолучевая терапия [113].

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

**Комментарии:** существуют 2 варианта химиолучевой терапии: 1-й вариант – одновременное применение ХТ и ЛТ, при котором лечение начинается с ХТ по схеме этопозид + цисплатин, а ЛТ на область опухоли и средостения присоединяется не позднее 2-го курса ХТ («ранняя» ЛТ) или после 3-го («поздняя» ЛТ). Отмечено недостоверное преимущество «ранней» ЛТ над «поздней» [113]. При 2-м варианте применяют ХТ и ЛТ последовательно: проводят 2–4 курса ХТ, а после их окончания начинают ЛТ.

ЛТ проводится в дозе 2 Гр 5 дней в неделю. В объем облучения включают опухоль, пораженные лимфатические узлы средостения, а также весь объем средостения до контралатерального корня. Надключичные области включаются в объем облучения только при наличии метастазов. СОД – 60 Гр на опухоль и 46 Гр на средостение. Возможно гиперфракционирование ЛТ – облучение 2 раза в день с интервалом 4–6 ч между фракциями по 1,5 Гр до СОД 45 Гр, которое незначительно увеличило выживаемость ценою значительного увеличения числа эзофагитов III–IV степени [114].

- При распространенной стадии МРЛ применяется системное лекарственное лечение (табл. 5). В качестве стандарта 1-й линии ХТ пациентов в объективном состоянии, оцениваемом в 0–2 балла по шкале ECOG, используется режим этопозид + цисплатин и альтернативная схема (иринотекан + цисплатин) [115].

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

**Комментарии:** режимы ХТ этопозид + цисплатин и иринотекан + цисплатин демонстрируют равную непосредственную эффективность и одинаковые отдаленные результаты. При использовании режима иринотекан + цисплатин чаще отмечается диарея (15,4 % против 0,5 %) и рвота (10,9 % против 4,4 %), при использовании режима этопозид + цисплатин чаще отмечается нейтропения (59,6 % против 38,1 %) [115]. При

наличии противопоказаний цисплатин заменяется на карбоплатин [116].

- При отсутствии противопоказаний к иммунотерапии у пациентов в удовлетворительном состоянии (0–1 балл по шкале ECOG) **рекомендована** химиоиммунотерапия: этопозид + карбоплатин в комбинации с атезолизумабом и последующей поддерживающей терапией атезолизумабом [117].

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

**Комментарии:** режим химиоиммунотерапии обладает достоверным преимуществом в отношении общей выживаемости по сравнению с ХТ. При этом на основании подгруппового анализа установлено, что назначение данной схемы нежелательно при метастатическом поражении головного мозга и множественных метастазах в печени. Обычно проводится 4–6 циклов ХТ 1-й линии с интервалами 3 нед. между циклами. Введение атезолизумаба начинается с 1-м циклом ХТ по схеме этопозид + карбоплатин и продолжается после завершения ХТ каждые 3 нед. до прогрессирования болезни.

- В случае необходимости оказания «срочной» помощи пациенту с выраженным синдромом сдавления верхней полой вены **рекомендуется** применение схемы САV в 1-й линии лечения.
- **Рекомендуется** проведение консолидирующего курса ЛТ на область первичной опухоли и лимфатические узлы средостения (РОД 3 Гр, СОД 30 Гр) после завершения любой схемы ХТ при достижении полной регрессии при диссеминированном МРЛ [118].

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

**Таблица 5. Рекомендуемые режимы химиотерапии при мелкоклеточном раке легкого**

<i>Режим</i>	<i>Схема</i>
<b>1-я линия</b>	
<i>ЕС + атезолизумаб**</i>	<i>Этопозид** 100 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й дни, карбоплатин** АУС 5 в 1-й день, атезолизумаб** 1200 мг в 1-й день. Цикл 21 день; до 4 циклов. Далее поддерживающая терапия атезолизумабом в 1200 мг каждые 3 нед. [117]</i>
<i>ЕР</i>	<i>Этопозид** 120 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й дни, цисплатин** 60–80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день. Цикл 21 день [115]</i>
<i>ЕС</i>	<i>Этопозид** 100 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й дни,</i>

	карбоплатин** AUC 5 в 1-й день. Цикл 21 день [116]
IP	Иринотекан** 60–65 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й дни, цисплатин** 60–75 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день. Цикл 21 день [115]
<b>2-я линия</b>	
CAV	Циклофосфамид** 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, доксорубицин** 50 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, винкристин** 1,5 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день. Цикл 21 день [119]
Топотекан**	1,5 мг/м <sup>2</sup> в 1–5-й дни. Цикл 21 день [119, 120]
<b>Схемы резерва (для 2-й и 3-й линий)</b>	
Иринотекан**	125 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8, 15, 22-й дни; цикл 28 дней или 350 мг/м <sup>2</sup> каждые 3 нед. [119]
Паклитаксел**	80 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни; цикл 28 дней или 175 мг/м <sup>2</sup> каждые 3 нед. [121]
Ниволумаб** (3-я линия)	3 мг/кг в/в капельно каждые 2 нед., или 240 мг в/в капельно каждые 2 нед., или 480 мг в/в каждые 4 нед. [122]

- Профилактическое облучение мозга, ввиду высокого риска появления метастазов в мозге (до 70 %), **рекомендуется** пациентам после оперативного лечения, после достижения полной или частичной ремиссии при локализованном процессе и полной ремиссии при распространенном МРЛ после завершения основного лечения [123, 124]. Суммарная доза профилактического облучения мозга – 25 Гр (10 сеансов по 2,5 Гр в день). Профилактическое облучение мозга увеличивает продолжительность жизни больных МРЛ.

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

- При дальнейшем прогрессировании заболевания или плохой переносимости 1-й линии терапии **рекомендуются** к использованию схемы 2-й и 3-й линий (CAV или топотекан\*\* [119, 120]), а также паллиативная ЛТ. Альтернативные схемы 2-й и 3-й линий – иринотекан\*\* [119], или паклитаксел\*\* [121], или ниволумаб\*\* [122] в монорежиме.

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

- При наличии метастазов в головном мозге **рекомендуется** проведение ЛТ на весь мозг в СД – 30–40 Гр [125].

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

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

### **4.1. Предреабилитация**

- **Рекомендуется** проведение предреабилитации, которая значительно улучшает функциональное состояние дыхательной мускулатуры и биомеханику дыхания, что увеличивает вентиляционную способность легких, повышает бронхиальную проходимость, ускоряет функциональное восстановление дыхательной системы, значительно сокращает сроки пребывания в стационаре после операции, а также снижает частоту развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения онкологического заболевания. Предреабилитация включает, кроме физической подготовки (лечебной физкультуры), психологическую и нутритивную поддержку, информационное сопровождение больных [126].

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

**Комментарий:** *аэробная направленность физической предреабилитации улучшает крово- и лимфообращение, вентиляционную активность легких, повышает толерантность к физическим нагрузкам, а также качество жизни [127].*

- **Рекомендуется** выполнение комплекса физических упражнений на этапе предреабилитации 5–7 дней в неделю в течение 1–10 нед., что достоверно увеличивает жизненную емкость легких на 630 мл и объем форсированного выдоха на 420 мл, а также сокращает продолжительность госпитального лечения на 4,83 дня и риск развития послеоперационных осложнений на 45 % [128].

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

**Комментарий:** *эффективное применение дыхательной гимнастики в ходе предреабилитации снижает частоту послеоперационных легочных осложнений и сокращает срок пребывания в стационаре [129].*

### **4.2. Хирургическое лечение**

#### **4.2.1. Первый этап реабилитации**

- **Рекомендуется** использовать тактику fast track rehabilitation («быстрый путь») и ERAS (early rehabilitation after surgery – ранняя реабилитация после операции), включающую комплексное обезболивание, раннее энтеральное питание, отказ от рутинного применения зондов и дренажей, раннюю активизацию и вертикализацию пациентов в 1-е сутки после операции [130].

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

**Комментарий:** данная тактика снижает риск ранних послеоперационных осложнений, уменьшает длительность пребывания в стационаре и частоту повторных госпитализаций [131]. Кроме того, ранняя активизация в комплексе с применением антикоагулянтов и эластической компрессии нижних конечностей способствует профилактике тромбэмболических осложнений в послеоперационном периоде [132].

- **Рекомендовано** рассматривать возможность кинезиологического тейпирования после лобэктомии, которое достоверно снижает интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде [133].

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

**Комментарий:** глубокая высокочастотная осцилляция и вибрационный массаж грудной клетки, проводимые в раннем послеоперационном периоде, увеличивают объем форсированного выдоха в раннем послеоперационном периоде, что приводит к возрастанию парциального давления кислорода в артериальной крови [134].

- **Рекомендуется** массаж верхних и нижних конечностей начиная с 1–2-х суток после операции, что уменьшает вероятность развития тромбоза и лимфостаза, снижает беспокойство и психологическое напряжение пациента [135].

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

- Проведение занятий по психологической коррекции и релаксации в послеоперационном периоде позволяет снизить кратность обезболивания [136].

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

#### **4.2.2. Второй этап реабилитации**

*Достаточная физическая активность, чередование аэробных и анаэробных нагрузок, сочетание дыхательных статических и динамических упражнений не только значительно улучшают показатели внешнего дыхания, но и повышают общую физическую работоспособность, расширяют адаптивные возможности организма, улучшают качество жизни пациентов после завершения лечения по поводу рака легкого [137].*

- **Рекомендуется** объяснять пациентам целесообразность регулярных занятий лечебной физкультурой, которая положительно влияет на психологический статус пациента, уменьшает выраженность тревожности и депрессии, слабости, болевого синдрома, улучшает настроение [138].

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

**Комментарии:** *работа с психологом, методики релаксации, гипнотерапия улучшают качество жизни пациенток после комбинированного лечения злокачественных новообразований [139].*

- **Рекомендуется** применение гелийсодержащих газовых микстур, что приводит к повышению сатурации в сравнении с оксигенотерапией, улучшению физической работоспособности и снижению выраженности одышки [140].

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

#### **4.2.3. Третий этап реабилитации**

*Необходимо объяснять пациентам, что курение и малоподвижный образ жизни после комплексного лечения рака легких являются факторами, ухудшающими качество жизни, приводящими к формированию хронического стрессорного состояния [141]. Здоровый образ жизни, ежедневная физическая нагрузка, правильное питание позволяют повысить качество проводимого лечения, а также являются мерой профилактики сердечно-сосудистых и легочных осложнений у больных раком легкого [142].*

- **Рекомендуется** лечебная физкультура и повышение физической активности, что сопровождается уменьшением слабости, повышением мобильности пациента, снижает уровень депрессии и улучшает качество жизни [143].

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

**Комментарий:** *применение методик аудиовизуальной релаксации достоверно уменьшает выраженность болевого синдрома, усталости, тревожности, улучшает качество жизни [144].*

#### **4.3. Химиотерапия**

- **Рекомендовано** проведение сеансов акупунктуры во время ХТ, которая увеличивает уровни ИЛ-2, CD3+ и CD4+, уменьшает супрессию костного мозга, а также снижает слабость и тошноту, улучшает показатели качества жизни [145].

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

**Комментарий:** *упражнения на тренировку баланса более эффективны для коррекции полинейропатии, чем сочетание упражнений на выносливость и силовых упражнений [146].*

- **Рекомендуется** выполнять физические упражнения, практиковать спортивную ходьбу, что помогает контролировать клинические проявления полинейропатии [147].

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

- **Рекомендуется** применение низкоинтенсивной лазеротерапии в лечении периферической полинейропатии на фоне ХТ [148].

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

- **Рекомендована** низкочастотная магнитотерапия в лечении периферической полинейропатии на фоне ХТ [149].

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

- **Рекомендована** чрескожная электростимуляция для лечения полинейропатии на фоне ХТ [150].

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

- **Рекомендована** низкоинтенсивная лазеротерапия для профилактики мукозита полости рта на фоне ХТ [151].

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

- **Рекомендовано** применение систем охлаждения кожи головы, что позволяет проводить профилактику алопеции на фоне ХТ [152].

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

**Комментарий:** *выполнение комплекса лечебной физкультуры снижает частоту развития кардиальных осложнений на фоне ХТ [153].*

#### **4.4. Лучевая терапия**

*Занятия лечебной физкультурой (аэробная нагрузка в сочетании с силовой) на фоне ЛТ увеличивает сатурацию, уменьшает слабость, улучшает качество жизни [154, 155].*

- **Рекомендовано** проводить низкоинтенсивную лазеротерапию для профилактики лучевого дерматита [156].

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

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

- **Рекомендуется** соблюдать следующую периодичность наблюдения пациентов в удовлетворительном состоянии после радикального лечения рака легкого: каждые 3 мес. в течение первых 3 лет и каждые 6 мес. в течение 4-го и 5-го года. **Рекомендуется** применять следующие методы наблюдения: физикальный осмотр, ультразвуковое исследование и рентгенография грудной клетки или КТ. **Рекомендуется** проведение МРТ головного мозга, остеосцинтиграфии 1 раз в год. Через 5 лет после операции обследование проводится 1 раз в год.

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

*Комментарии: задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью раннего начала ХТ или хирургического удаления резектабельных метастатических очагов, рецидивных опухолей.*

## **6. Организация медицинской помощи**

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

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

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

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

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

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

Срок выполнения патолого-анатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественного новообразования, не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патолого-анатомическое бюро (отделение).

При выявлении у больного онкологического заболевания или появлении подозрений на него в ходе оказания скорой медицинской помощи больного переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения) направляет больного в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую

помощь больным с онкологическими заболеваниями, для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания, врачом-онкологом центра амбулаторной онкологической помощи, первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

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

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

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

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

Показаниями к госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме являются:

- 1) наличии осложнений онкологического заболевания, требующих оказания пациенту специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
- 2) наличие осложнений лечения (хирургического вмешательства, ЛТ, лекарственной терапии и т. д.) онкологического заболевания.

Показаниями к госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются:

- 1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
- 2) наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическому вмешательству, ЛТ, в том числе контактной, дистанционной и других видов, лекарственной терапии и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показаниями к выписке пациента из медицинской организации являются:

- 1) завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
- 2) отказ больного или его законного представителя от оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь, при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
- 3) необходимость перевода больного в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

Заключение о целесообразности перевода больного в профильную медицинскую организацию выносится после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра больного специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

## **Критерии оценки качества медицинской помощи**

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (при установлении диагноза)	1	А
2.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства	3	С
3.	Выполнена компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства и/или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства (при установлении диагноза)	2	В
4.	Выполнено ультразвуковое исследование шейных и надключичных лимфатических узлов (при установлении диагноза)	4	С
5.	Выполнено радиоизотопное исследование скелета (при установлении диагноза)	2а	В
6.	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием и/или компьютерная томография головного мозга с внутривенным контрастированием (при установлении диагноза)	2а	В
7.	Выполнена бронхоскопия (при установлении диагноза)	1	А
8.	При подозрении на метастатическое поражение медиастинальных лимфатических узлов проведена морфологическая верификация и/или позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией	4	С
9.	Проведена морфологическая верификация, при необходимости выполнено иммуноморфологическое исследование (при установлении диагноза) материала, полученного при биопсии/пункции опухоли и/или заборе материала при бронхоскопии, трансбронхиальной пункции (лаважа, отпечатков, соскоба, биоптата)	1	А
10.	Выполнено молекулярно-генетическое исследование образца опухоли или плазмы неоперабельного пациента с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого для определения активирующих	1	А

	мутаций <i>EGFR</i> , транслокаций <i>ALK</i> и <i>ROS1</i> , мутации <i>BRAF</i>		
11.	Выполнен иммуногистохимический тест на определение уровня экспрессии PD-L1 в гистологическом образце опухоли у неоперабельного пациента с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого при выборе 1-й линии терапии и при назначении пембролизумаба во 2-й линии	1	A
12.	Проведена оценка функционального статуса пациента (ECOG) до выбора тактики лечения	1	A
13.	Проведено хирургическое лечение операбельного рака легкого. Минимальный объем – лобэктомия (при низких функциональных показателях и/или опухолях размером до 2 см допускается выполнение анатомической сегментэктомии). Выполнена ипсилатеральная медиастинальная лимфодиссекция	1	A
14.	Проведена профилактика инфекционных осложнений антибактериальными лекарственными препаратами при хирургическом вмешательстве (при отсутствии медицинских противопоказаний)	2b	B
15.	Выполнено морфологическое, при показаниях иммуногистохимическое исследование препарата удаленных тканей (при хирургическом вмешательстве)	2a	A
16.	Проведена адьювантная полихимиотерапия у пациента с метастазами уровня N1	3	A
17.	Проведена неадьювантная и/или адьювантная полихимиотерапия у пациента с IIIa стадией	3	A
18.	Проведена химиолучевая терапия у неоперабельного пациента с III стадией	1	A
19.	Проведена химиотерапия, и/или иммунотерапия, или химиоиммунотерапии при наличии клинических показаний	1	A
20.	Проведена таргетная терапия при наличии выявленной активирующей мутации ( <i>EGFR</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> , <i>BRAF</i> )	1	A
21.	Выполнен общий (клинический) развернутый анализ крови не более чем за 5 дней до начала курса	1	A

	химиотерапии, и/или таргетной терапии, и/или иммунотерапии, и/или лучевой терапии		
22	Проведена лучевая терапия при наличии клинических показаний	1	A
23.	Выполнена дозиметрическая верификация рассчитанного плана лучевой терапии	1	A
24	Проведена паллиативная и симптоматическая терапия	2a	B
25	Проведены регулярные плановые обследования после радикального лечения и в процессе лекарственной терапии	2a	B

## Список литературы

1. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого. М.: Радикс, 1994. 206 с.
2. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.:Гэотар-медиа, 2000. 600 с.
3. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Available at: <https://www.hhs.gov/surgeongeneral/reports-and-publications/tobacco/consequences-smoking-factsheet/index.html>.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. Доступно по: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2017.pdf>
5. Stahel R., Peters S., Garassino M. Thoracic tumours essentials for clinicians. ESMO Press, 2014.
6. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart 2015.
7. The AJCC Cancer staging manual. Eight ed. Springer, 2017.
8. NCCN Guidelines. Non-small cell lung cancer, version 7.2019. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf).
9. Grunnet M., Sorensen J.B., Carcinoembryonic antigen (CEA) as a tumor marker in lung cancer. Lung Cancer 2012;76:138–43.
10. Planchard D., Popat S, Kerr R et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncology 29 (Supplement 4):192-234, 2018
11. Travis D.W., Brambilla E., Burke A.P. et al. Classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC Press, 2015.
12. Lung cancer. Ed. by F.V. Fossella, J.B. Putnam, R. Komaki. M.D. NewYork: Springer, 2003. 316 p.
13. Schrump D.S., Carter D., Kelsey C.R. et al. Non-small cell lung cancer. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg cancer; principles and practice of oncology. Ed. by V.T. DeVita Jr, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg et al. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2011.
14. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., Франк Г.А. Нейроэндокринные опухоли легких. М.: Практическая медицина, 2012. 200 с.

15. Аллаxвердиев А.К., Давыдов М.М. Торакоскопическая лобэктомия с медиастиальной лимфодиссекцией стандарт в хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого T1–2N0M0. Вопросы онкологии 2015;61(3):413–7.
16. Higuchi M., Yaginuma H., Yonechi A. et al. Long-term outcomes after video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy versus lobectomy via open thoracotomy for clinical stage Ia non-small cell lung cancer. J Cardiothorac Surg 2014;9:88–92.
17. Lindberg K., Nyman J., Riesenfeld Kallskog V. et al. Long-term of a results of prospective trial phase II of medically inoperable stage I NSCLC treated with SBRT – the Nordic experience. Acta Oncol 2015;54:1096–104.
18. Arriagada R., Bergman B., Dunant A. et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2004;350:351–60.
19. Winton T., Livingston R., Johnson D. et al. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005;352:2589–97.
20. Douillard J.Y., Rosell R., De Lena M. et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (ANITA): a randomized controlled trial. Lancet Oncol 2006;7:719–27.
21. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. Lancet 2010;375(9722):1267–77.
22. Aureperin A., Le Pechoux C., Rolland E. et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:2181–90.
23. Tsitsias T., Boulemden A., Ang K. et al. The N2 paradox: similar outcomes of pre- and postoperatively identified single-zone N2a positive non-small-cell lung cancer. J Eur Cardiothorac Surg 2014;45:882–7.
24. Scagliotti G.V., Pastorino U., Vansteenkiste J.F. et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIa non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2012;30:172–8.
25. Strauss G.M., Herndon III J.E., Maddaus M.A. et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. J Clin Oncol 2008;26:5043–51.
26. Usami N., Yokoi K., Hasegawa Y. et al. Phase II study of carboplatin and gemcitabine as adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer:

- a report from the Central Japan Lung Study Group, CJLSG 0503 trial. *Int J Clin Oncol* 2010;15:583–7.
27. Fossella F., Pereira J.R., von Pawel J. et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21:3016–24.
  28. Pérol M., Chouaid C., Pérol D. et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3516–24.
  29. Kreuter M., Vansteenkiste J., Fishcer J.R. et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. *Ann Oncol* 2013;24:986–92.
  30. Curran W.J., Paulus R., Langer C.J. et al. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small-cell lung cancer randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1452–60.
  31. Pignon J.P., Tribodet H., Scagliotti G.V. et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3552–9.
  32. Cardenal F., Lopez-Cabrerizo M.P., Anton A. et al. Randomized phase III study of gemcitabine- cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:12–8.
  33. Choy H., Gerber D.E., Bradley J.D. et al. Concurrent pemetrexed and radiation therapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: a systematic review of completed and ongoing studies. *Lung Cancer* 2015;87:232–40.
  34. Senan S., Brade A., Wang L.H. et al. PROCLAIM: randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:953–62.
  35. Albain K.S., Crowley J.J., Turrisi A.T. III et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Phase II Study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;20:3454–60.
  36. Bradley J.D., Paulus R., Komaki R. et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:187–99.

37. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D. et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377(20):1919–29.
38. Masters G.A., Temin S., Azzoli C.G. et al. Systemic therapy for stage IV non-small cell lung cancer. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2015;33:3488–515.
39. Kerr K.M., Bubendorf L., Edelman M.J. et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014;25:1681–90.
40. Klastersky J., Sculier J.P., Lacroix H. et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol* 1990;8:1556–62.
41. Frasci G., Comella P., Panza N. et al. Carboplatin-oral etoposide personalized dosing in elderly non-small cell lung cancer patients. Gruppo Oncologico Cooperativo Sud-Italia. *Eur J Cancer* 1998;34:1710–4.
42. Ohe Y., Ohashi Y., Kubota K. et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18:317–23.
43. Sandler A., Gray R., Perry M.C. et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542–50.
44. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J. et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage NSCLC. *J Clin Oncol* 2008;26:3543–51.
45. Danson S., Middleton M.R., O’Byrne K.J. et al. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2003;98:542–53.
46. Barlesi F., Scherpereel A., Rittmeyer A. et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer: AVAPERL. *J Clin Oncol* 2013;31:3004–11.
47. Zatloukal P., Kanitz E., Magyar P. et al. Gemcitabine in locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: the Central European phase II study. *Lung Cancer* 1998;22:243–50.

48. Sederholm C., Hillerdal G., Lamberg K. et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study group. *J Clin Oncol* 2005;23:8380–88.
49. Perol M., Chouaid C., Perol D. et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3516–24.
50. Fossella F.V., DeVore R., Kerr R.N. et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2354–62.
51. Fidias P.M., Dakhil S.R., Lyss A.P. et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:591–8.
52. Hanna N.H., Sheperd F.A., Fossella F.V. et al. Randomized phase III study of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589–97.
53. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823–33.
54. Langer C.J., Gadgeel S.M., Borghaei H. et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1497–508.
55. Lopes G., Wu Y.-L., Kudaba I. et al. Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score  $\geq 1\%$ : open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol* 2018;36(18 Suppl).
56. Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F. et al. Atezolizumab in first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288–301.
57. Inoue A., Kobayashi K., Usui K. et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:1394–400.
58. Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell

- lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239–46.
59. Yang J.C., Wu Y.I., Shuler M. et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR-mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomized, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16:141–51.
  60. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J. et al. Osimertinib in untreated EGFR mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113–25.
  61. Solomon B.J., Mok T., Kim D.W. et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;371:2167–77.
  62. Soria J.C., Tan D.S.W., Chiari R. et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND 4): a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389:917–29.
  63. Camidge D.R. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX global study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *J Clin Oncol* 2018;35(Suppl):9064.
  64. Planchard D., Smit E.F., Groen H.J.M. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1307–16.
  65. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311:899–909.
  66. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4617–25.
  67. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(5):CD007309.
  68. Azzolic G., Temin S., Aliff T. et al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update of chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3825–31.
  69. D’Addario G., Pintile M., Leighi N.B. et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of published literature. *J Clin Oncol* 2005;23:2926–36.

70. Zukin M., Barrios C.H., Pereira J.R. et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013;31:2849–53.
71. Sandler A., Yi J., Dahlberg S. et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacisumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:1416–23.
72. Gridelli C., Perrone F., Gallo C. et al. Chemotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:362–72.
73. Corre R., Greillier L., Le Caer H. et al. Use of a comprehensive geriatric assessment for the management of elderly patients with advanced nonsmall-cell lung cancer: the phase III randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 study. *J Clin Oncol* 2016;34:1476–83.
74. Henry H.D., Costa I., Goldwasser F. et al. Randomised, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment skeletal metastases in patients with advanced cancer (excluded breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J ClinOncol* 2011;29:1125–32.
75. Rosen L.S., Gordon D., Tchekmedyian N.S. et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non-small-cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;100:2613–21.
76. Chow E., Zeng L., Salvo N. et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:112–24.
77. Gandhi I., Rodriguez-Abreu D., Gadgeel S. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078–92.
78. Paz-Ares L., Luft A., Vicente D. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379(21):2040–51.
79. Sheperd F.A., Dancey J., Ramlau R. et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum –based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095–103.
80. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P. et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123–35.
81. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627–39.

82. Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255–65.
83. Herbst R., Garon E., Kim D.-W. et al. OA03.07 KEYNOTE-010: durable clinical benefit in patients with previously treated, PD-L1-expressing NSCLC who completed pembrolizumab. *J Thoracic Oncol* 2017;12:S254–5.
84. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540–50.
85. Novello S., Kaiser R., Mellengaard A. et al. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung I trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled. Phase III study of second line nintedanib in patients non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:317–26.
86. Sculier J.P., Lafitte J.J., Berghmans T. et al. A phase II trial testing gemcitabine as second-line chemotherapy for non-small-cell lung cancer. The European Lung Cancer Working Party. *Lung Cancer* 2000;29:67–73.
87. Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T. et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123–32.
88. Ciuleanu T., Stelmakh L., Cicens S. et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:300–8.
89. Karampeazis A., Voutsina A., Souglakos J. et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. *Cancer* 2013;119:2754–64.
90. Soria J.C., Felip E., Cobo M. et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:897–907.
91. Planchard D., Popat S., Kerr K. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv192–237.
92. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47.
93. Miller A.B., Hoogstraten B., Staquet M., Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47(1):207–14.

94. Burroto M., Manasanch E.E., Wilkerson J., Fojo T. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *Oncologist* 2015;20:400–10.
95. Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327–34.
96. Cross D.A., Ashton S.E., Ghiorghiu S. et al. AZD9291 irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2014;4:1046–61.
97. Cho B.C., Kim D.W., Bearz A. et al. ASCEND-8 – a randomized phase I study ceritinib 450 mg or 600 mg taken with a low-fat meal versus 750 mg in fasted state in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearranged metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2017;12:1357–67.
98. Shaw A.T., Yeap B.Y., Solomon B.J. et al. Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive NSCLC compared with historical controls [abstract]. *J Clin. Oncol* 2011;29(Suppl 15):7507.
99. Yang B., Lee H., Um S.W. et al. Incidence of brain metastasis in lung adenocarcinoma at initial diagnosis on the basis of stage and genetic alterations. *Lung Cancer* 2019;129:28–34.
100. Patchell R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W. et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *New Engl J Med* 1990;322:494–500.
101. Noordijk E.M., Vecht C.J., Haaxma-Reiche H. et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:711–7.
102. Sahgal A., Aoyama H., Kocher M. et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data of meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:710–7.
103. Priestman T.J., Dunn J., Brada M. et al. Final results of the Royal College of Radiologists’ Trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases. *Clin Oncol* 1996;8:308–15.
104. Batchelor T., DeAngelis L.M. Medical management of cerebral metastases. *Neurosurg Clin North Am* 1996;7:435–46.
105. Vecht C.J., Hovestadt A., Verbiest H.B. et al. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 1994;44:675–80.

106. Naruke T. Lymph node metastasis of lung cancer and associated surgery. *Asian Med J* 1990;33(12):668–77.
107. Paul S., Altorki N.K., Sheng S. et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:366–78.
108. Scott W.J., Allen M.S., Darling G. et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomised clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:976–81.
109. Ginsberg R.J., Rubinstein L.V. Randomised trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615–22.
110. Schreiber D., Rineer J., Weedon J. et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer* 2010;116(5):1350–7.
111. Мелкоклеточный рак легкого. Под ред. М.Б. Бычкова. М., 2013.
112. Bloom B.C., Augustyn A., Sepesi B. et al. Prophylactic cranial irradiation following surgical resection of early-stage small-cell lung cancer: a review of the literature. *Front Oncol* 2017;7:228.
113. De Ruyscher D., Pijls-Johannesma M., Vansteenkiste J. et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17:543–52.
114. Turrisi A.T., Kim K., Blum R. et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340:265–71.
115. Zatloukal P., Cardenal F., Szczesna A. et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. *Ann Oncol* 2010;21(9):1810–6.
116. Rossi A., Di Maio M, Chiodini P et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012;30(14):1692–8.
117. Horn L., Mansfield A.S., Szczesna A. et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2220–9.

118. Slotman B.J., van Tinteren H., Praag J.O. et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:36–42.
119. Von Pawel J., Schiller J.H., Shepherd F.A., Fields S.Z. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(2):658–67.
120. O'Brien M.E., Ciuleanu T.E., Tsekov H. et al Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5441–7.
121. Smit E.F., Fokkema E., Biesma B. et al. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1998;77(2):347–51.
122. Antonia S.J., Lopez-Martin J.A., Bendell J. et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):883–95.
123. Slotman B., Faivre-Finn C., Kramer G. et al. EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357(7):664–72.
124. Van Der Linden Y.M., Van Kempen M.L., Van Der Tweel I. et al. Prophylactic cranial irradiation in limited disease small-cell lung cancer in complete remission: a retrospective analysis. *Respir Med* 2001;95(3):235–6.
125. Kepka L., Cieslak E., Bujko K., Wierzchowski M. Results of the whole-brain radiotherapy for patients with brain metastases from lung cancer: the RTOG RPA intra-classes analysis. *Acta Oncol* 2005;44:389–98.
126. Sommer M.S., Trier K., Vibe-Petersen J. et al. Perioperative rehabilitation in operation for lung cancer (PROLUCA) – rationale and design. *BMC Cancer* 2014;14:404.
127. Sebio R., Yáñez-Brage M.I., Giménez-Moolhuyzen E. et al. Impact of a pre-operative pulmonary rehabilitation program on functional performance in patients undergoing video-assisted thoracic surgery for lung cancer. *Arch Bronconeumol* 2016;52(5):231–2.
128. Sebio Garcia R., Yáñez Brage M.I., Giménez Moolhuyzen E. et al. Functional and postoperative outcomes after preoperative exercise training in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23(3):486–97.
129. Barassi G., Bellomo R.G., Di Iulio A. et al. Preoperative rehabilitation in lung cancer patients: yoga approach. *Adv Exp Med Biol* 2018;1096:19–29.
130. Krebber A.H., van Uden-Kraan C.F., Melissant H.C. et al. A guided self-help intervention targeting psychological distress among head and neck cancer and lung cancer patients:

- motivation to start, experiences and perceived outcomes. *Support Care Cancer* 2017;25(1):127–35.
131. Kushalnagar P., Engelman A., Sadler G. Deaf patient-provider communication and lung cancer screening: Health Information National Trends survey in American Sign Language (HINTS-ASL). *Patient Educ Couns* 2018;101(7):1232–9.
  132. Deng G.E., Rausch S.M., Jones L.W. et al. complementary therapies and integrative medicine in lung cancer. diagnosis and management of lung cancer, 3<sup>rd</sup> ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e420S–36S.
  133. Imperatori A., Grande A., Castiglioni M. et al. Chest pain control with kinesiology taping after lobectomy for lung cancer: initial results of a randomized placebo-controlled study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23:223–30.
  134. Park H., Park J., Woo S.Y. et al. Effect of high-frequency chest wall oscillation on pulmonary function after pulmonary lobectomy for non-small cell lung cancer. *Crit Care Med* 2012;40(9):2583–9.
  135. Dhillon H.M., van der Ploeg H.P., Bell M.L. et al. The impact of physical activity on fatigue and quality of life in lung cancer patients: a randomised controlled trial protocol. *BMC Cancer* 2012;12:572.
  136. Sun V., Raz D.J., Ruel N. et al. A multimedia self-management intervention to prepare cancer patients and family caregivers for lung surgery and postoperative recovery. *Clin Lung Cancer* 2017;18(3):e151–9.
  137. Schmitz K.H., Courneya K.S., Matthews C. et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:1409–26.
  138. Batty G.D., Russ T.C., Stamatakis E., Kivimäki M. Psychological distress in relation to site specific cancer mortality: pooling of unpublished data from 16 prospective cohort studies. *BMJ* 2017;356:j108.
  139. Luszczynska A., Pawłowska I., Cieslak R. et al. Social support and quality of life among lung cancer patients: a systematic review. *Psychooncology* 2013;22(10):2160–8.
  140. Ahmedzai S.H., Laude E., Robertson A. et al. A double-blind, randomised, controlled phase II trial of Heliox28 gas mixture in lung cancer patients with dyspnoea on exertion. *Br J Cancer* 2004;90:366–71.
  141. Janssen S.M., Abbink J.J., Lindeboom R., Vliet Vlieland T.P. Outcomes of pulmonary rehabilitation after treatment for non-small cell lung cancer stages I to IIIa: an observational study. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2017;37(1):65–71.

142. Rivas-Perez H., Nana-Sinkam P. et al. Integrating pulmonary rehabilitation into the multidisciplinary management of lung cancer: a review. *Respir Med* 2015;109(4):437–42.
143. Andrea L., Kollasch J., Vandenberg J. et al. A home-based exercise program to improve function, fatigue, and sleep quality in patients with stage IV lung and colorectal cancer: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2013;45:811–21.
144. Hilliard R.E. Music therapy in hospice and palliative care: a review of the empirical data. *Evid Based Complement Alternat Med* 2005;2(2):173–8.
145. Chen H.Y., Li S.G., Cho W.C.S., Zhang Z.J. The role of acupoint stimulation as an adjunct therapy for lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med* 2013;13:362.
146. Streckmann F., Zopf E.M., Lehmann H.C. et al: Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. *Sports Med* 2014;44:1289–304.
147. Kleckner I.R., Kamen C., Gewandter J.S. et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2018;26:1019–28.
148. Muzi J.L., Look R.M., Turner C. et al. Low-level laser therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Clin Oncol* 2012;30(15 Suppl):9019.
149. Rick O., von Hehn U., Mikus E. et al. Magnetic field therapy in patients with cytostatics-induced polyneuropathy: A prospective randomized placebo-controlled phase-III study. *Bioelectromagnetics* 2016;38(2):85–94.
150. Kılınç M., Livanelioğlu A., Yıldırım S.A., Tan E. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with peripheral and central neuropathic pain. *J Rehabil Med* 2014;46(5):454–60.
151. Oberoi S., Zamperlini-Netto G., Beyene J. et al. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(9):e107418.
152. Ross M., Fischer-Carlidge E. Scalp cooling: a literature review of efficacy, safety, and tolerability for chemotherapy-induced alopecia. *Clin J Oncol Nurs* 2017;21(2):226–33.
153. Spence R.R., Heesch K.C., Brown W.J. et al. Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2010;36(2):185–94.
154. Bade B.C., Thomas D.D., Scott J.B., Silvestri G.A. Increasing physical activity and exercise in lung cancer. reviewing safety, benefits, and application. *J Thorac Oncol* 2015;10(6):861–71.

155. Cormie P., Zopf E.M., Zhang X., Schmitz K.H. The impact of exercise on cancer mortality, recurrence, and treatment-related adverse effects. *Epidemiol Rev* 2017;39(1):71–92.
156. Bensadoun R.J., Nair R.G. Low-level laser therapy in the management of mucositis and dermatitis induced by cancer therapy. *Photomed Laser Surg* 2015;33(10):487–91.
157. LBA5\_PR ‘Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis’ will be presented by Suresh S. Ramalingam during the Presidential Symposium I on Saturday, 28 September, 16:30 to 18:20 (CEST) in Barcelona Auditorium (Hall 2). *Annals of Oncology*, Volume 30, Supplement 5, October 2019

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

1. **Лактионов Константин Константинович** – д.м.н., заведующий отделением лекарственных методов лечения (химиотерапии) № 17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
2. **Артамонова Елена Владимировна** – д.м.н., заведующая отделением лекарственных методов лечения (химиотерапии) № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
3. **Борисова Татьяна Николаевна** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
4. **Бредер Валерий Владимирович** – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапии) № 17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
5. **Бычков Юрий Маркович** – к.м.н., врач-онколог, заведующий дневным стационаром клиники радиотерапии (Центра лучевой терапии и комбинированных методов лечения).
6. **Владимирова Любовь Юрьевна** – д.м.н., профессор, руководитель отдела противоопухолевой лекарственной терапии.
7. **Волков Никита Михайлович** – к.м.н., врач-онколог, начальник отделений химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля.
8. **Ергнян Степан Мкртычевич** – к.м.н., старший научный сотрудник научного отделения торакальной онкологии, врач-онколог хирургического торакального отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, член Европейского сообщества хирургической онкологии (ESSO), Ассоциации торакальных хирургов России, Ассоциации онкологов Северо-Запада.
9. **Жабина Альбина Сергеевна** – к.м.н., врач-онколог онкологического химиотерапевтического (противоопухолевой лекарственной терапии) отделения биотерапии.
10. **Кононец Павел Вячеславович** – директор НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) и

Международного общества по миниинвазивной кардиоторакальной хирургии (ISMICS).

11. **Кузьминов Александр Евгеньевич** – к.м.н., научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапии) № 17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
12. **Левченко Евгений Владимирович** – д.м.н., заведующий научным отделением, ведущий научный сотрудник научного отделения торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, член правления Мультидисциплинарного общества торакоабдоминальных онкологов, член правления Ассоциации торакальных хирургов России, член Международной ассоциации по изучению рака легкого (IASLC), Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS), Европейского сообщества хирургической онкологии (ESSO), Ассоциации торакальных хирургов России, Ассоциации онкологов России, Ассоциации онкологов Северо-Запада.
13. **Малихова Ольга Александровна** – д.м.н., профессор, заведующая отделением эндоскопии НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
14. **Маринов Димитр Тодорович** – ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
15. **Миллер Сергей Викторович** – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения торакальной онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», специализация – рак легкого.
16. **Моисеенко Федор Владимирович** – д.м.н., заведующий отделением биотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»
17. **Мочальникова Валерия Васильевна** – врач-патологоанатом отдела патологоанатомической анатомии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
18. **Новиков Сергей Николаевич** – д.м.н., заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, член Российской ассоциации терапевтических радиоонкологов (РАТО), Европейской ассоциации терапевтических онкологов (ESTRO), Европейского общества специалистов по ядерной медицине (EANM).

19. **Пикин Олег Валентинович** – д.м.н., руководитель отделения торакальной хирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, член Ассоциации онкологов России, IASLC, специальность – торакальная хирургия, онкология.
20. **Реутова Елена Валерьевна** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапии) № 17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
21. **Родионов Евгений Олегович** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», член RUSSCO, специализация – рак легкого.
22. **Сакаева Дина Дамировна** – д.м.н., заместитель главного врача ГБУЗ РКОД МЗ РБ по химиотерапии.
23. **Семенова Анна Игоревна** – к.м.н., старший научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отделения химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, член RUSSCO, ESMO.
24. **Смолин Алексей Владимирович** – к.м.н., начальник центра радиологии ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко».
25. **Сотников Владимир Михайлович** – д.м.н., профессор, врач-радиотерапевт, заведующий отделом Методического аккредитационно-симуляционного центра по специальности «радиотерапия».
26. **Тузиков Сергей Александрович** – д.м.н., профессор, заведующий отделением торакальной онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», член RUSSCO, специализация – рак легкого.
27. **Туркин Игорь Николаевич** – д.м.н., профессор, заведующий отделением торакальной хирургии ФГБУ РНИОИ Минздрава России.
28. **Тюрин Игорь Евгеньевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, вице-президент Российского общества рентгенологов и радиологов.
29. **Чхиквадзе Владимир Давидович** – д.м.н., профессор, хирург-онколог, заведующий научно-исследовательским отделом хирургии и хирургических технологий в онкологии, заведующий хирургической клиникой (Центра хирургических методов лечения).

#### **Блок по организации медицинской помощи:**

1. **Невольских Алексей Алексеевич** – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
2. **Иванов Сергей Анатольевич** – профессор РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
3. **Хайлова Жанна Владимировна** – к.м.н, заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
4. **Геворкян Тигран Гагикович** – заместитель директора НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

#### **Блок по медицинской реабилитации:**

1. **Бутенко Алексей Владимирович** – д.м.н., профессор, главный врач НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, председатель Ассоциации специалистов по онкологической реабилитации.
2. **Гильмутдинова Ильмира Ринатовна** – к.м.н., заведующая отделом биомедицинских технологий и лабораторией клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ реабилитации и курортологии» Минздрава России, врач-трансфузиолог, дерматовенеролог, специалист в области клеточных технологий.
3. **Гриднева Ирина Валерьяновна** – к.м.н., доцент кафедры физической культуры и медицинской реабилитации Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, врач лечебной физкультуры и спортивной медицины.
4. **Еремушкин Михаил Анатольевич** – д.м.н., профессор, заведующий отделением ЛФК и клинической биомеханики ФГБУ «НМИЦ реабилитации и курортологии» Минздрава России.
5. **Зернова Маргарита Александровна** – инструктор-методист по лечебной физкультуре ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
6. **Каспаров Борис Сергеевич** – к.м.н, заместитель главного врача по амбулаторной помощи заведующий клинико-диагностическим отделением ФГБУ «НМИЦ

- онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
7. **Ковлен Денис Викторович** – д.м.н., доцент кафедры курортологии и физиотерапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России.
  8. **Кондратьева Кристина Орхановна** – медицинский психолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
  9. **Кончугова Татьяна Венедиктовна** – д.м.н., профессор, заведующая отделом преформированных физических факторов ФГБУ «НМИЦ реабилитации и курортологии» Минздрава России, врач-физиотерапевт.
  10. **Короткова Светлана Борисовна** – д.м.н., заведующая кафедрой физической культуры и медицинской реабилитации Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, врач лечебной физкультуры и спортивной медицины.
  11. **Крутов Антон Андреевич** – врач-онколог клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
  12. **Обухова Ольга Аркадьевна** – к.м.н., заведующий отделением реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, врач-физиотерапевт, член Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания (ESPEN), Российской ассоциации парентерального и энтерального питания (RESPEN).
  13. **Пономаренко Геннадий Николаевич** – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта» Минтруда России, заведующий кафедрой курортологии и физиотерапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России.
  14. **Семиглазова Татьяна Юрьевна** – д.м.н., доцент, заведующая отделом, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.
  15. **Степанова Александра Михайловна** – к.м.н., заместитель директора по науке, заведующая отделением реабилитации частного многопрофильного диагностического и реабилитационного центра «Восстановление», член Союза реабилитологов России, Российского общества онкологов, Международной академии K-Taping.
  16. **Ткаченко Галина Андреевна** – психолог отделения реабилитации ФГБУ «НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

17. **Филоненко Елена Вячеславовна** – д.м.н., профессор, заведующая центром лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, врач-онколог.
18. **Хуламханова Марина Муратовна** – врач-физиотерапевт, врач-онколог отделения реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Конфликта интересов нет.**

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- 1) врачи-онкологи;
- 2) врачи-хирурги;
- 3) врачи-радиологи;
- 4) врачи-химиотерапевты;
- 5) врачи-генетики;
- 6) студенты медицинских вузов, ординаторы и аспиранты.

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

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

<b>Уровни достоверности доказательств</b>	<b>Описание</b>
1a	Доказательность, основанная на метаанализе рандомизированных контролируемых исследований
1b	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
2a	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании
2b	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном
3	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном, типа сравнительных исследований, корреляционных исследований и исследований типа случай–контроль
4	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов

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

<b>Уровень убедительности рекомендации</b>	<b>Уровни достоверности доказательств</b>	<b>Описание</b>
A	1a, 1b	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
B	2a, 2b, 3	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях
C	4	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества

**Метод, использованный для формулирования рекомендаций** – консенсус экспертов.

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

**Методы 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-онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценка важности рекомендаций как рабочего инструмента для повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения 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, насколько доходчива и точна интерпретация 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 1 раз в 3 года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов. Решение об обновлении принимает Министерство здравоохранения России на основании предложений, внесенных 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, 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 Б. Информация для пациента

Рекомендации при осложнениях химиотерапии – связаться с химиотерапевтом.

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

- начать прием антибиотиков по рекомендации химиотерапевта;
- клинический анализ крови.

### 2. При стоматите:

- механически, термически щадящая диета;
- частое (каждый час) полоскание рта отварами ромашки, шалфея, коры дуба, смазывание рта облепиховым (персиковым) маслом;
- обработка полости рта по рекомендации химиотерапевта.

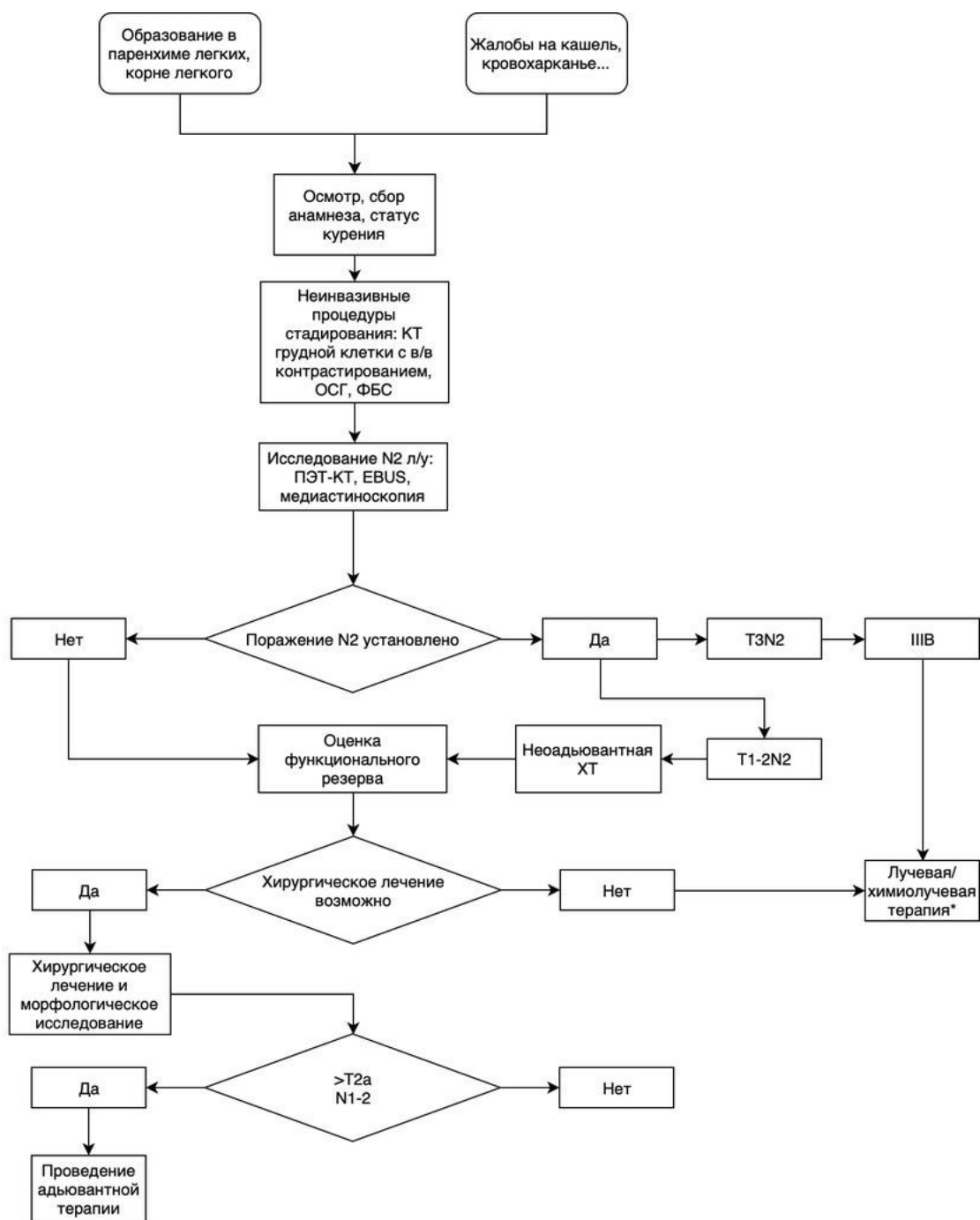
### 3. При диарее:

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

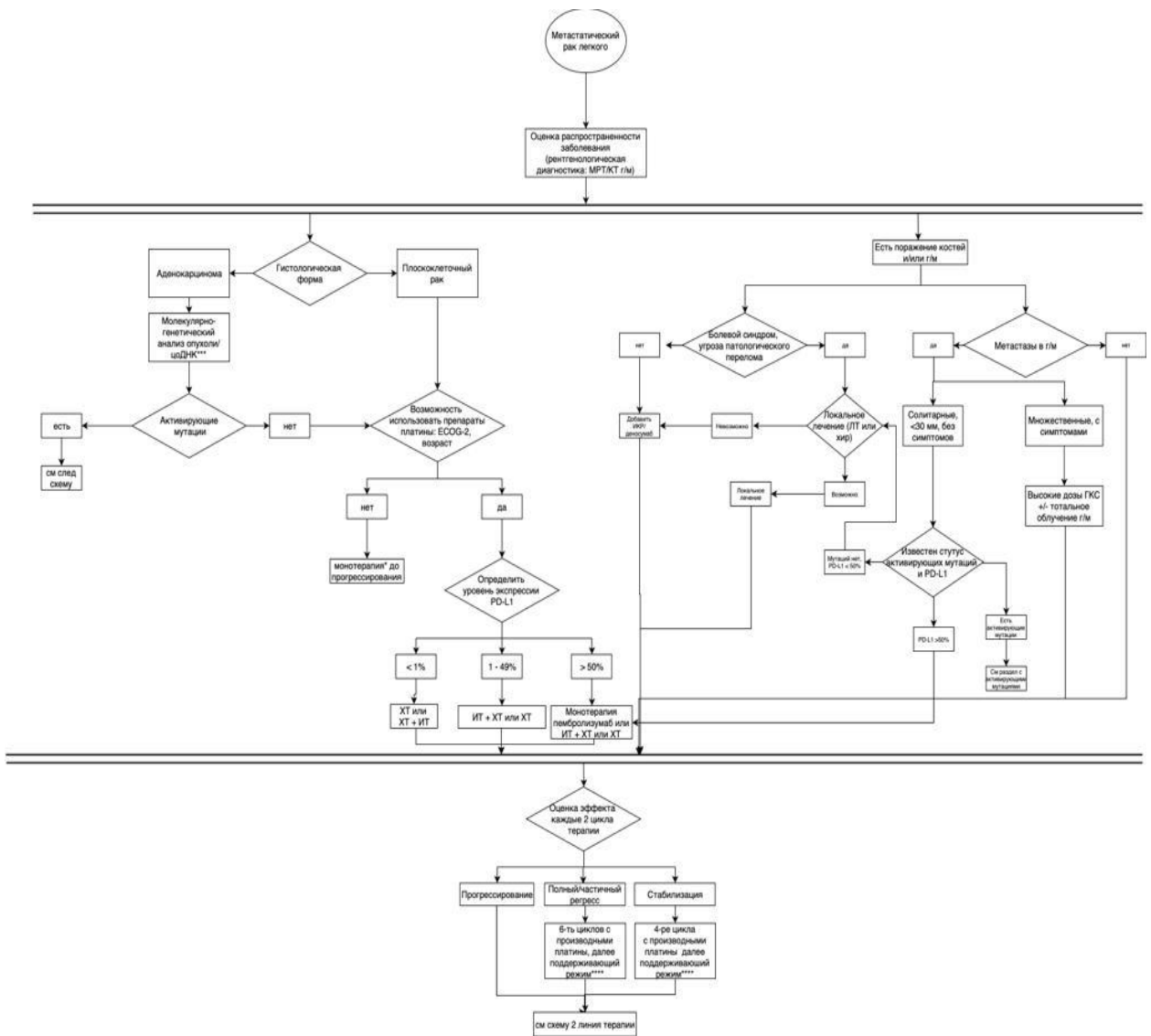
### 4. При тошноте:

- принимать препараты по рекомендации химиотерапевта.

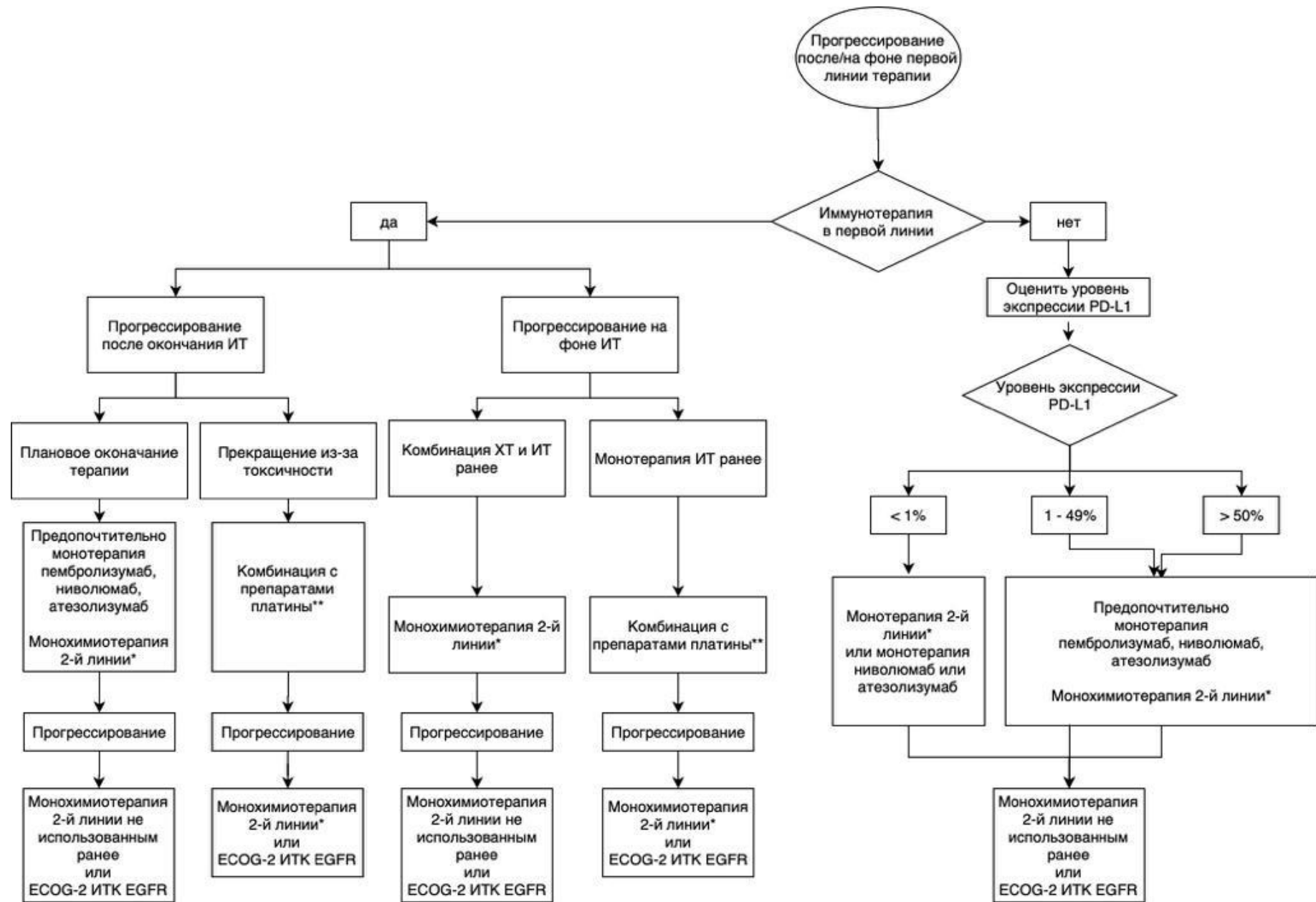
## Приложение В. Алгоритмы действий врача

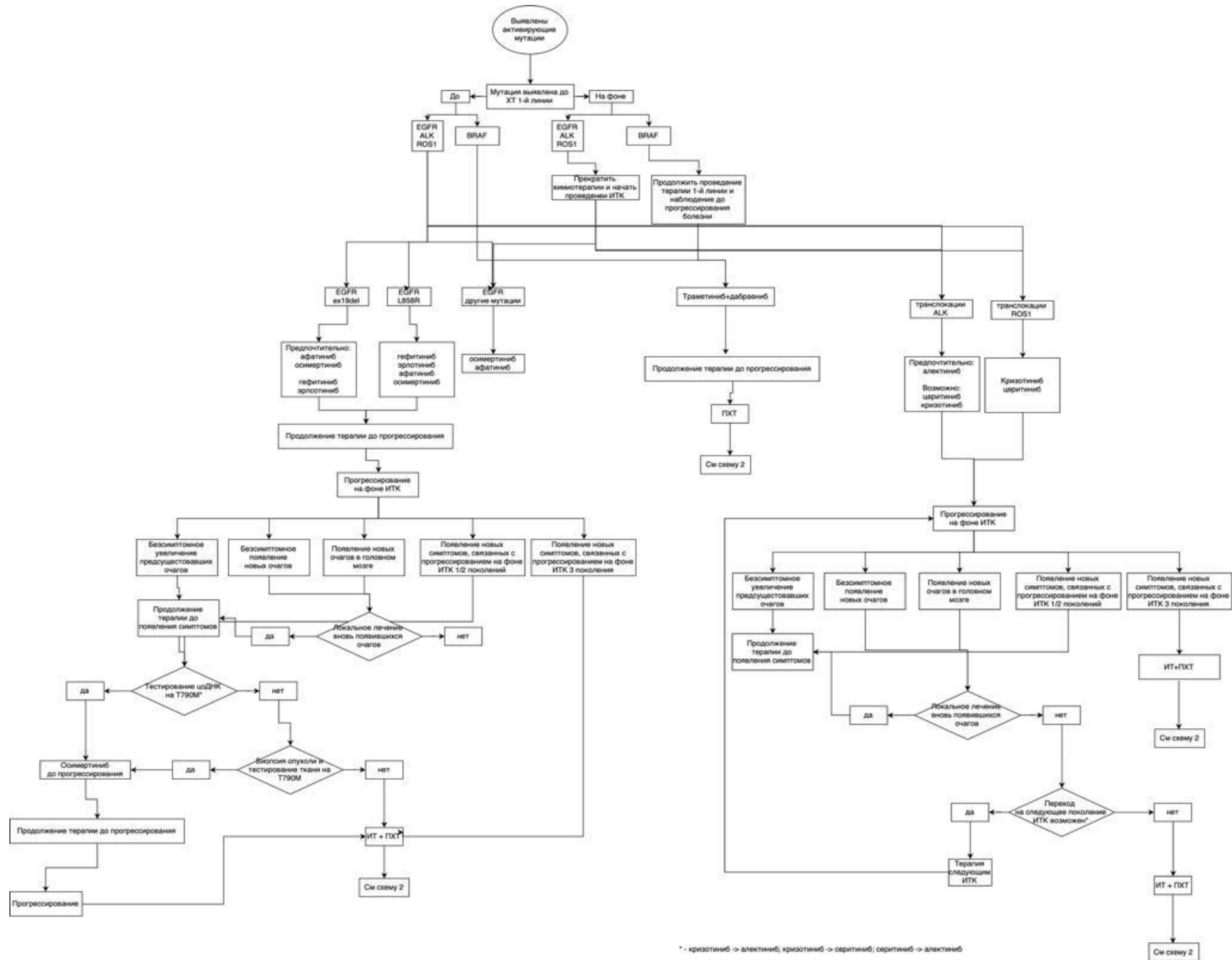


\* Пациентам с I стадиями НМРЛ при функциональной неоперабельности, высоком риске хирургических осложнений или отказе пациента от хирургического лечения рекомендуется радикальная лучевая терапия. При II стадии заболевания в случае невозможности проведения хирургического лечения рекомендуется химиолучевая терапия, или лучевая терапия, или химиотерапия. T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub> в случае невозможности проведения хирургического лечения возможно проведение стереотаксической гипофракционной радиотерапии с использованием крупных доз за фракцию (РОД 7 - 12Гр, СОД (48-56))



\* - пемтрескд, гемцитабин, венорельбин; пембролизумаб целесообразно использовать у больных с наличием данных об экспрессии PD-L1 (CheckMate-049).  
 \*\* - на настоящий момент для аденокарциномы легкого зарегистрированы режимы: Атезолизумаб\*\* 1200 мг + паклитаксел\*\*\* 200 мг/м<sup>2</sup> (для пациентов азиатского этноса – 175 мг/м<sup>2</sup>) + карбоплатин\*\*/АУС6+бевацизумаб\*\* 15 мг/кг в/в кап в 1-й день каждые 3 недели Х4 курса Пембролизумаб\*\* 200 мг+пемтрескд\*\* 500 мг/м<sup>2</sup> + циклоплатин\*\* 75 мг/м<sup>2</sup> (карбоплатин\*\*/АУС5) в/в кап 1 раз в 3 недели Х4 курса  
 для плоскоклеточного рака легкого без учета PD-L1 статуса: пембролизумаб\*\* 200 мг+ Паклитаксел\*\*\* – 200 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + карбоплатин\*\* АУС6 в 1-й день каждые 3 недели Х4 курса  
 \*\*\* - в рутинной практике рекомендовано тестирование на наличие мутаций EGFR, BRAF и траспозкой ALK/ROS1. Крайне желательно исследование прочих активирующих мутаций.  
 \*\*\*\* - терапия пембролизумаб +/- пемтрескд или атезолизумаб +/- бевацизумаб проводится до прогрессирования заболевания





\* - кризатиниб -> алектиниб; кризатиниб -> церитиниб; церитиниб -> алектиниб

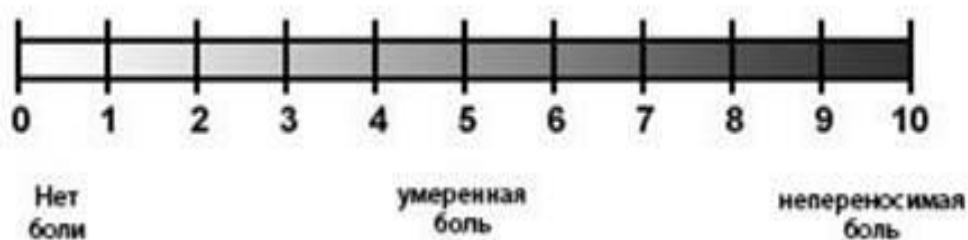
## Приложение Г1. Шкала вербальной оценки болевого синдрома

«Оцените по шкале выраженность боли, где 0 – отсутствие боли, а 10 – нестерпимая боль максимальной выраженности».

Инструкция: больной отвечает на вопрос, как он оценивает выраженность боли по шкале от 0 до 10.

Ключ: 1–3 балла – слабая боль; 4–7 баллов – умеренная боль;  $\geq 8$  баллов – сильная боль.

## Приложение Г2. Визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома



Инструкция: больному на линии 10 см предлагается отметить степень выраженности боли по шкале от 0 до 10.

Ключ: 1–3 балла – слабая боль; 4–7 баллов – умеренная боль;  $\geq 8$  баллов – сильная боль.

