

Приложение  
к приказу №\_180  
от «23» июня 2025 года  
Министерства здравоохранения  
Республики Узбекистан

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

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО  
НОЗОЛОГИИ «РАК ЛЕГКОГО»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

**«УТВЕРЖДАЮ»**  
**Директор Республиканского**  
**специализированного научно-**  
**практического медицинского центра**  
**онкологии и радиологии**

**М.Н. Тилляшайхов**



\_\_\_\_\_ 2025 год

## **НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО НОЗОЛОГИИ «РАК ЛЕГКОГО»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

## **ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «РАК ЛЕГКОГО» .....</b>	<b>5</b>
<b>НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ «РАК ЛЕГКОГО» .....</b>	<b>77</b>
<b>НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ «РАК ЛЕГКОГО».....</b>	<b>94</b>
<b>НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «РАК ЛЕГКОГО» .....</b>	<b>112</b>

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «РАК  
ЛЕГКОГО»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

## 1. Вводная часть

- Краткая аннотация. Данный национальный клинический протокол по С33, С34, С34.0-С34.9 – рак легкого, разработана с целью формирования единой концепции по обеспечению своевременной и качественной диагностики, лечебной тактики, паллиативной помощи направленной на достижение контроля и профилактики рака легкого в соответствии с современными научными данными, основанными на принципах доказательной медицины.

Настоящий национальный клинический протокол по нозологии рака легкого, предназначен для оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Узбекистан.

### - Коды МКБ:

<b>МКБ-10:</b>	
<b>Код</b>	<b>Название</b>
С33	– Злокачественное новообразование трахеи
С34	– Злокачественное новообразование бронхов и легкого
С34.0	– Злокачественное новообразование главных бронхов, киля трахеи, корня легкого
С34.1	– Злокачественное новообразование верхней доли, бронхов или легкого
С34.2	– Злокачественное новообразование средней доли, бронхов или легкого
С34.3	– Злокачественное новообразование нижней доли, бронхов или легкого
С34.8	– Поражение бронхов или легкого, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
С34.9	– Злокачественное новообразование бронхов или легкого неуточненной локализации
Скачать (ссылка с МКБ-10): <a href="https://mkb-10.com/index.php?pid=1176">https://mkb-10.com/index.php?pid=1176</a>	
<b>МКБ-11:</b>	
<b>Код</b>	<b>Название</b>
2С24	Злокачественное новообразование трахеи
2С24.0	Аденокарцинома трахеи
2С24.1	Плоскоклеточный рак трахеи
2С24.2	Злокачественные эпителиальные новообразования трахеи, неуточненного типа

2C24.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования трахеи
2C24.Z	Злокачественные новообразования трахеи, неуточненные
2C25	Злокачественные новообразования бронхов или легкого
2C25.0	Аденокарцинома бронха или легкого
2C25.1	Мелкоклеточный рак бронха или легкого
2C25.2	Плоскоклеточный рак бронхов или легких
2C25.3	Крупноклеточный рак бронхов или легких
2C25.4	Карциноидные или другие злокачественные нейроэндокринные новообразования бронхов или легких
2C25.5	Злокачественное эпителиальное новообразование бронха или легкого неуточненное
2C25.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования бронхов или легкого
Скачать (ссылка с МКБ-11): <a href="https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1826627197">https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1826627197</a>	

- **Дата разработки и пересмотра протокола:**

2025/2028 год.

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

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

- **Члены междисциплинарной рабочей группы**

1. Тилляшайхов Мирзагалеб Нигматович – д.м.н., профессор, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР);
2. Юсупбеков Абборбек Ахмеджанович – д.м.н., профессор, заместитель директора по науке РСНПМЦОиР;
3. Жураев Миржалол Дехканович – д.м.н., профессор, руководитель абдоминального отдела РСНПМЦОиР;
4. Ибрагимов Шавкат Нарзикулович – д.м.н., руководитель отделения радиологии РСНПМЦОиР;
5. Нишанов Данияр Анарбаевич – д.м.н., заместитель директора по лечебным работам РСНПМЦОиР;

6. Камышов Сергей Викторович – д.м.н., руководитель отделений химиотерапии РСНПМЦОиР;
7. Рахимов Нодир Махаматович – д.м.н., директор межрегионарного хосписа города Самарканда;
8. Исмаилова Муножат Хаётовна – к.м.н., заведующий кафедрой онкологии ташкентской Медицинской Академии;
9. Хасанов Акбар Ибрагимович – д.м.н., руководитель отдела опухолей головы и шеи РСНПМЦОиР;
10. Абдукаримов Хуршид Ганжиевич – д.м.н., руководитель отделения опухолей опорно-двигательной системы РСНПМЦОиР;
11. Ахмедов Одилжон Мухамеджанович – к.м.н., заведующий отдела эндовизуальной хирургии РСНПМЦОиР;

**- Список междисциплинарных авторов, дополнительная команда соавторов:**

1. Юсупбеков Аброрбек Ахмеджанович – д.м.н., профессор, заместитель директора по науке РСНПМЦОиР;
2. Расулов Абдугаффар Элманович – к.м.н., заведующий отделением торакальной онкохирургии РСНПМЦОиР;
3. Хайрутдинов Рафик Вахидович – д.м.н., ведущий сотрудник отделения торакальной онкохирургии РСНПМЦОиР;
4. Мадиев Бахтиёр Ташпулатович – к.м.н., ведущий сотрудник отделения торакальной онкохирургии РСНПМЦОиР;
5. Усманов Бегзод Байматович – к.м.н., ведущий сотрудник отделения торакальной онкохирургии РСНПМЦОиР;
6. Жураев Элёр Эргашбаевич – к.м.н., ведущий сотрудник отделения торакальной онкохирургии РСНПМЦОиР;
7. Джуманазаров Темирбек Матчанович – к.м.н., ведущий сотрудник отделения торакальной онкохирургии РСНПМЦОиР;
8. Туйчиев Отабек Дилшод угли – докторант отделения торакальной онкохирургии РСНПМЦОиР.

**- Рецензенты:**

**Из республики:**

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

### **Из зарубежа:**

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

- **Номер и дата выписки из протокола обсуждения проекта национальных клинических протоколов на заседании междисциплинарной рабочей группы:** заседание №5 междисциплинарной рабочей группы состоялось в 22 мая 2025 года.

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

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

### **Из республики:**

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

### **Из зарубежа:**

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

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

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

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

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АЛТ	– Аланинтрансаминаза
АСТ	– Аспартаттрансаминаза
АЧТВ	– Активированное частичное тромбопластиновое время
в/в	– Внутривенно
в/м	– Внутримышечно
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГР	– Грей
ЕД	– Единицы
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЗНО	– злокачественное новообразование
ИГХ	– иммуно гистохимическое исследование
ИФА	– иммуноферментный анализ
КТ	– компьютерная томография
ЛТ	– лучевая терапия
МРЛ	– мелкоклеточный рак легкого
МРТ	– магнитно резонансная томография
НМРЛ	– немелкоклеточный рак легкого
ПЛТ	– Протонная лучевая терапия
ПХТ	– Полихимиотерапия
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография
РОД	– разовая очаговая доза
СОД	– сумарно очаговая доза
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
ССС	– сердечно сосудистая система
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЭКГ	– Электрокардиография
ЭхоКГ	– Эхокардиография
ALK	– (англ. Anaplastic Lymphoma Kinase) киназа анапластической лимфомы

AUC	– (англ. Area Under Curve) площадь под фармакологической кривой «концентрация – время» (расчет дозы карбоплатина по площади под фармакологической кривой производится по формуле Калверта (Calvert, 1989): доза карбоплатина, мг = AUC × (клиренс креатинина + 25)
BRAF	– (англ. v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 или proto-oncogene B-Raf) онкоген, который кодирует серин-треониновую протеинкиназу B-Raf.
CEA	– карциноэмбриональный антиген
ECOGPS	– (англ. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы
EGFR	– (англ. Epidermal Growth Factor Receptor) протоонкоген, который кодирует внутриклеточный домен рецептора эпидермального фактора роста
EUS/EB	– (англ. Esophageal/Endobronchial Ultrasound)
US	– трансэзофагеальная/трансбронхиальная сонография
FISH	– флуоресцентная гибридизация in situ
MEK	– (англ. Mitogen-Activated Protein Kinase) внутриклеточная сигнальная молекула протеинкиназа, также известная как MAPK/ERK-киназа
NGS	– Секвенирование нового поколения NLR. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам
NSCLC	– (англ. Non-small Cell Lung Cancer) Немелкоклеточный рак легкого
NSCLC-NOS	– Немелкоклеточный рак легкого, не уточненного характера
PD1	– (англ. Programmed Cell Death 1) моноклональное антитело, блокирующее рецептор программируемой смерти 1.
PD-L1	– (англ. Programmed Cell Death 1 Ligand) лиганд запрограммированной смерти клетки 1
ROS1	– онкоген, который кодирует рецепторную тирозинкиназу, родственную киназе анапластической лимфомы, а также ряду членов семейства инсулиновых рецепторов.
per os	– Перорально

- SCC – (англ. Squamous Cell Carcinoma) плоскоклеточный рак
- TKI – Ингибитор тирозинкиназы
- TNM – (англ. Tumor, Nodus и Metastasis) международная классификация стадий развития раковых опухолей
- UICC – Международный союз борьбы с раком
- \* – Препарат не зарегистрирован на территории Республики Узбекистан
- # – Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (off-label – офф-лейбл)

**- Пользователи национального протокола и стандарта по данной нозологии:**

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

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

**- Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины:**

**Таблица 1 – Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

УДД	Расшифровка
-----	-------------

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

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

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

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

УУР	Расшифровка
А	<i>Сильная рекомендация:</i> все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или

	удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными
<b>В</b>	<i>Условная рекомендация:</i> не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными
<b>С</b>	<i>Слабая рекомендация:</i> отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными

## 2. Основная часть

### - Введение

**Рак легкого** – опухоль эпителиального происхождения, развивающаяся в слизистой оболочке бронха, бронхиол и слизистых бронхиальных желез (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20106398/>).

- **Общая характеристика нозологии** (ссылка на использованный источник: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group\\_populations=0&cancers=15&types=1](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=15&types=1))

По данным Международного Агентства Изучения Рака – GLOBOCAN, в 2022 году всего выявлено 2 480 675 случаев рака трахеи, бронхов и легких и 1 817 469 человек умерли от этого вида рака.

Рак легкого (РЛ) – 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 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285222/>).

У подавляющего большинства пациентов, страдающих от РЛ (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 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20669512/>).

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) представляет собой один из подтипов рака легкого, который отличается от мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) видом опухолевых клеток под микроскопом. В НМРЛ входят следующие гистологические формы рака легкого: аденокарцинома, плоскоклеточный рак и крупноклеточный

(недифференцированный) рак. Все они диагностируются одинаково, но имеют особенности лечения.

Рак легкого – одно из самых часто встречающихся опухолевых заболеваний в Европе. На НМРЛ приходится около 85-90% всех случаев рака легкого. Курение является основным фактором риска развития рака легкого. Немелкоклеточный рак легких (НМРЛ): это наиболее распространенный тип рака легких, на его долю приходится 80-90% всех случаев рака легких (Planchard et al., 2018).

В Европе отмечается снижение смертности от рака легкого у мужчин, тогда как у женщин отмечен рост – это отражает различие в тенденциях курения между полами.

Три основных гистологических подтипа НМРЛ:

- Аденокарцинома: около 40% всех случаев рака легкого являются аденокарциномой. Это опухоли из железистых клеток, продуцирующих слизь, которые выстилают дыхательные пути.

- Плоскоклеточный рак: около 25-30% всех случаев рака легкого являются плоскоклеточным раком. Этот тип рака развивается из эпителиальных клеток, которые выстилают дыхательные пути, и обычно вызван курением.

- Крупноклеточная (недифференцированная) карцинома: этот тип составляет около 10-15% всех случаев рака легкого. Его название связано с тем, как опухолевые клетки выглядят под микроскопом

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2023 год рак бронхов и легкого в структуре общей онкологической заболеваемости в Республике Узбекистан занимает 5-место (2-место у мужчин – 6,3, 8-место среди женщин – 3,0) и заболеваемость РЛ на 100 тыс населения составляет 4,6 случаев. В 2023 году впервые выявлены всего 1700 больных РЛ. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено 11,1% случаев. Удельный вес больных с диагнозом РЛ, подтвержденным морфологически составляет 81,1%. 0,9% случаев выявлен в I стадии заболевания, 19,5% - во II стадии, 37,3% - в III стадии и 35,7% - на IV стадии. У 6,6% больных стадия заболевания не удалось установить. В начале 2024 года с РЛ под диспансерным наблюдением состояли 3218 больные и болезненность составлял 8,7 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при РЛ в республике составляет 25,3% и 1-годичная летальность – 32,6%. В Республике Узбекистан в 2023 году от РЛ умерло 1207 больных, что смертность на 100 тыс. населения составляет 3,3 и занимает 3-место после рака молочной железы и рака желудка.

- **Клиническая классификация** (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26291008/>)

Классификация ВОЗ 2015 года отличается от предыдущих: основным ее

преимуществом является упор на иммуногистохимическую диагностику опухолей [6]. К тому же новая классификация применима не только к операционным, но и к небольшим образцам, получаемым при биопсии, и цитологическому материалу, что играет существенную роль в успешной диагностике, поскольку у большинства пациентов рак легкого диагностируется на поздней стадии заболевания, когда хирургическое лечение уже нецелесообразно [6]. Кроме того, классификация 2015 содержит рекомендации для проведения молекулярного тестирования многих подтипов опухолей, в том числе и самого распространенного в настоящий момент – аденокарциномы, что дает возможность четко определиться с генетическими изменениями и подобрать соответствующую таргетную терапию.

### **Международная гистологическая классификация ВОЗ 2015 [6].**

#### *8140/3 Аденокарцинома*

8250/3 со стелющимся типом роста (lepidic) G-IG1

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 insitu*

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 Лимфоэпителиомоподобная 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 [78, 79].

**Периферический рак легкого** локализуется в периферических отделах легкого. Различают узловую форму опухоли, пневмониеподобный рак и рак верхушки легкого с синдромом Панкоста [78, 79].

### Стадирование

Для определения стадии РЛ используется Международная классификация стадий злокачественных новообразований TNM (от Tumor, Nodus и Metastasis) (8-е издание, 2017) [81] (табл. 4).

**Таблица 4 - Клиническая классификация TNM (8-е издание, 2017) [81]**

<b>Первичная опухоль (T)</b>	
<b>TX</b>	Первичная опухоль не может быть оценена, или опухоль верифицирована путем обнаружения злокачественных клеток в мокроте или лаваже, но не визуализирована с помощью методов диагностической визуализации или бронхоскопии.
<b>T0</b>	Нет доказательств первичной опухоли
<b>Tis</b>	Карцинома <i>in situ</i> <sup>a</sup>
<b>T1</b>	Опухоль 3 см или меньше в наибольшем измерении, окруженная легким или висцеральной плеврой, без бронхоскопических доказательств инвазии более проксимальнее, чем долевого бронха (т.е. Не в главном бронхе) <sup>b</sup>
	<b>T1mi</b> Минимально инвазивная аденокарцинома <sup>c</sup>
	<b>T1a</b> Опухоль 1 см или меньше в наибольшем измерении <sup>b</sup>
	<b>T1b</b> Опухоль более 1 см, но не более 2 см в наибольшем измерении <sup>b</sup>
	<b>T1c</b> Опухоль более 2 см, но не более 3 см в наибольшем измерении <sup>b</sup>
<b>T2</b>	Опухоль более 3 см, но не более 5 см 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 или все легкое <sup>d</sup>
<b>T2a</b>	Опухоль более 3 см, но не более 4 см в наибольшем измерении

<b>T2b</b>	Опухоль более 4 см, но не более 5 см в наибольшем измерении
<b>T3</b>	Опухоль размером более 5 см, но не более 7 см в наибольшем измерении или опухоль, которая непосредственно поражает любое из следующего: париетальную плевру, грудную стенку (включая опухоли верхней борозды) диафрагмальный нерв, париетальный перикард; или отдельные опухолевые узелки в той же доле
<b>T4</b>	Опухоль более 7 см или любого размера, поражающая любое из следующего: диафрагма, средостение, сердце, магистральные сосуды, трахею, возвратный гортанный нерв, пищевод, тела позвонков, карина; отдельные опухоль/опухоли в других ипсилатеральных долях, отличных от локализации первичного новообразования
<b>Регионарные лимфатические узлы (N)</b>	
<b>NX</b>	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
<b>N0</b>	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
<b>N1</b>	Метастазы в ипсилатеральных перибронхиальных и / или ипсилатеральных прикорневых лимфатических узлах и внутрилегочных узлах, включая поражение путем прямого расширения
<b>N2</b>	Метастазы в ипсилатеральном средостенном и / или субкаринальном лимфатическом узел(узлах)
<b>N3</b>	Метастазы в контралатеральном средостении, контралатеральном внутригрудном, ипсилатеральном или контралатеральном лестничном узле или надключичном лимфатическом узле (узлах)
<b>Отдаленные метастазы (M)</b>	
<b>M0</b>	Нет отдаленных метастазов
<b>M1</b>	Отдаленные метастазы
	<b>M1a</b> Отдельные опухоли (опухоль) в контралатеральном легком; опухолевое узелковое поражение плевры, метастатический плевральный или перикардальный выпот. <sup>e</sup>
	<b>M1b</b> Единичный экстраторакальный метастаз в единственном органе <sup>f</sup>
	<b>M1c</b> Множественные экстраторакальные метастазы в одном или нескольких органах
Tis включает аденокарциному <i>in situ</i> и плоскоклеточную карциному <i>in situ</i> .	

<sup>b</sup>Нераспространенная поверхностная опухоль любого размера с инвазивным компонентом, ограниченной стенкой бронха, которая может расти проксимальнее главного бронха, также классифицируется как T1a.

<sup>c</sup>Солидарная аденокарцинома (не более 3 см в наибольшем измерении) с преимущественно лепидным рисунком и инвазией не более 5 мм в наибольшем измерении в любом одном очаге.

<sup>d</sup>Опухоли T2 с этими признаками классифицируются как T2a, если они 4 см или меньше, или если размер не может быть определен, и как T2b, если они больше 4 см, но не больше 5 см.

<sup>e</sup>Большинство плевральных (перикардиальных) выпотов при раке легких возникают из-за опухоли. Однако у некоторых пациентов множественные микроскопические исследования плевральной (перикардиальной) жидкости.

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

ADP – почки;

BRA – головной мозг;

HEP – печень;

LYM – лимфатические узлы;

MAR – костный мозг;

OSS – кости;

OTH – другие;

PER – брюшная полость;

PLE – плевра;

PUL – легкое;

SADP – надпочечники;

SKI – кожа.

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 5 - Стадирование рака легкого по международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (8-е издание, 2017) [7]**

Стадия	T	N	M
Оккультная карцином	Tx	N0	M0
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Стадия IA2	T1b	N0	M0
Стадия IA3	T1c	N0	M0
Стадия IB	T2a	N0	M0
Стадия IIA	T2b	N0	M0
Стадия IIB	T1a-c, T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIA	T1a-c, T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Стадия IIIB	T1a-c, T2a,b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
Стадия IIIC	T3, T4	N3	M0
Стадия IV	Любое T	Любое N	M1
Стадия IVA	Любое T	Любое N	M1a, M1b
Стадия IVB	Любое T	Любое N	M1c
<p>Сокращения:  T – первичная опухоль,  N – вовлечение регионарных лимфатических узлов,  M – отдаленные метастазы;  UICC, Международный союз борьбы с раком</p>			

Для мелкоклеточного рака легкого 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.

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

**Диагностические критерии постановки диагноза:**

- **Жалобы** (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285222/>):

Выраженность клинической симптоматики при РЛ зависит от клинико-анатомической формы новообразования, его гистологической структуры, локализации, размеров и типа роста опухоли, характера метастазирования, сопутствующих воспалительных изменений в бронхах и легочной ткани [78].

**Кашель** при центральном РЛ у большинства пациентов 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 плевральной 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 РЛ и могут иметь место при неопухоловой легочной и общесоматической внелегочной патологии. Так, кровохарканье может наблюдаться при туберкулезе легкого и декомпенсированной кардиальной патологии, одышка – при хронической обструктивной болезни 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.

15

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

РЛ 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 голеней и предплечий, мелких трубчатых костей кистей и стоп, припухлости суставов (локтевых, голеностопных), колбовидном утолщении концевых фаланг пальцев кистей (синдроме «барабанных палочек») [78]. 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 [79].

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

- При сборе анамнеза у всех пациентов рекомендуется обращать внимание на стаж курения и количество потребляемых сигарет, профессиональные вредности для верификации диагноза и определения адекватной лечебной тактики [78–80].

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

#### **Анамнез:**

Симптомы рака легкого неспецифичны, поэтому характерны для многих заболеваний органов дыхания. Именно поэтому диагностика во многих случаях оказывается не своевременной.

Опухоль в начальной стадии протекает бессимптомно ввиду отсутствия

болевых окончаний в лёгочной ткани. Когда опухоль прорастает бронх, появляется кашель, вначале сухой, затем со светлой мокротой, иногда с примесью крови. Возникает гиповентиляция сегмента лёгкого и затем его ателектаз. Мокрота становится гнойной, что сопровождается повышением температуры тела, общим недомоганием, одышкой. Присоединяется раковая пневмония. К раковой пневмонии может присоединиться раковый плеврит, сопровождающийся болевым синдромом. Если опухоль прорастает блуждающий нерв, присоединяется осиплость ввиду паралича голосовых мышц. Поражение диафрагмального нерва вызывает паралич диафрагмы. Прорастание перикарда проявляется болями в области сердца. Поражение опухолью или её метастазами верхней полой вены вызывает нарушение оттока крови или лимфы из верхней половины туловища, верхних конечностей, головы и шеи. Лицо больного становится одутловатым, с цианотичным оттенком, набухают вены на шее, руках, грудной клетке.

#### **- Физикальное обследование**

- ослабление дыхания на стороне поражения, осиплость голоса (при прорастании опухоли блуждающий нерв);
- одутловатость лица, с цианотичным оттенком, набухшие вены на шее, руках, грудной клетке (при прорастании опухоли верхнюю полой вены).

#### **- Лабораторные исследования:**

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 мелкоклеточном раке легкого;
- растворимого фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) в крови, антигена плоскоклеточной карциномы (squamous cell carcinoma antigen, SCC) в крови;
- CYFRA 21-1 в крови, антигена аденогенных типов рака СА-125 в крови при аденокарциноме;
- CYFRA 21.1 и SCC в крови, ракового эмбрионального антигена при крупноклеточном раке.
- **Цитологическое исследование** – плевральных жидкостей и мазков из опухолей на атипичные клетки (увеличение размеров клетки вплоть до гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек), исследование плевральных жидкостей;

- **Гистологическое исследование** – крупные полигональные или шиповидные клетки с хорошо выраженной цитоплазмой, округлыми ядрами с четкими ядрышками, с наличием митозов, клетки располагаются в виде ячеек и тяжей с или без образования кератина, наличие опухолевых эмболов в сосудах, выраженность лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации, митотическая активность опухолевых клеток;

- **Молекулярно-генетическое исследования опухолей** (биопсийных и послеоперационных материалов, стеклблоков, жидкостей, свободно циркулирующие опухоли ДНК):

- EGFR (с фиксированными в формалине и залитыми в парафин образцами ткани или образцами плазмы крови) – при немелкоклеточном раке легкого, вне зависимости от распространенности процесса (аденокарцинома, БДУ, плоскоклеточном раке у некурящих пациентов молодого возраста);

- T790M – необходимо проводить при неэффективности и резистентности к таргетным препаратам.

- ALK, ROS1 – при немелкоклеточном раке легкого (у пациентов с аденокарциномой, при плоскоклеточном раке - у некурящих пациентов молодого возраста или при смешанном гистологическом варианте);

- PD-L1 – при немелкоклеточном раке (при местнораспространенном или метастатическом НМРЛ);

- BRAF – при немелкоклеточном раке;

- KRAS – при немелкоклеточном раке;

- Мутация MET с утратой 14-го экзона у пациентов с местно-распространенным и метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Амплификация гена MET – одна из причин вторичной резистентности к ингибиторам тирозинкиназ, которая наблюдается у 20 % резистентных к терапии ТКИ EGFR.

- Комплексное геномное профилирование пациентов - у пациентов с тяжелым клиническим течением, агрессивными опухолями, с высоким риском прогрессирования, отсутствием эффекта от традиционных методов противоопухолевого лечения (распространенный немелкоклеточный рак легкого)

- При выявлении клинически значимых геномных изменений/ биомаркеров опухоли в результате проведения комплексного геномного профилирования, допускается применение зарегистрированных лекарственных средств по незарегистрированным показаниям для оказания медицинской помощи/лечения конкретного пациента на основании заключения мультидисциплинарной группы курирующей организации в области онкологии в случаях, если исчерпаны стандартные терапевтические возможности.

**Таблица 6** - Персонализированная таблица для определения применения таргетных и иммуноонкологических препаратов у пациентов с метастатическим НМРЛ [8]

<b>Биомаркёр</b>	<b>Метод</b>	<b>Применение</b>	<b>Уровень доказательности</b>	<b>Градация рекомендации</b>
Активирующие мутации EGFR	Любой соответствующий, валидированный метод, при условии внешней гарантии качества.	Для отбора пациентов с активирующими мутациями к EGFR, с наибольшей вероятностью ответа на терапию EGFR ИТК.	1	A
Транслокация гена ALK	Любой соответствующий, валидированный метод, при условии внешней гарантии качества. FISH является историческим стандартом, но теперь ИГХ становится главным тестом, определяющим терапию. NGS - новая технология	Для отбора пациентов с перестройками гена ALK, с наибольшей вероятностью ответа на терапию ALK ИТК	1	A
Транслокация гена ROS1	FISH - это испытанный стандарт. ИГХ может использоваться для отбора пациентов для подтверждающего тестирования FISH, ОТ-ПЦР. NGS - это новая технология.	Для отбора пациентов с перестройками гена ROS1, с наибольшей вероятностью ответа на терапию ROS1 ИТК.	2	A
Мутация BRAF	Любой соответствующий, валидированный метод, при условии	Для отбора пациентов с сенсibiliзирующими мутациями BRAF V600, с	2	A

	внешней гарантии качества.	наибольшей вероятностью ответа на ингибитор BRAF, терапию ингибитором MEK или без нее		
Транслокации генов NTRK	Скрининг с помощью ИГХ или РНК NGS. Положительный результат с первым требует подтверждения молекулярным методом (FISH, NGS). Второй из них, вероятно, должен быть подтвержден ИГХ.	Для отбора пациентов со слиянием генов NTRK с наибольшей вероятностью ответа на терапию NTRK ИТК	2	A
Экспрессия PD-L1	ИГХ для определения экспрессии PD-L1 на соответствующем уровне и в соответствующей популяции клеток, как определено предполагаемым препаратом и линией терапии. Валидируются только конкретные анализы. Внутренняя и внешняя гарантия качества очень важна	Для того чтобы определить тех пациентов, которые с большей вероятностью получают пользу от терапии анти-PD-1 или анти-PD-L1 ингибиторами. Для пембролизумаба тестирование является дополнительным диагностическим средством для ниволумаба* и атезолизумаба*, тестирование является альтернативным.	1	A
<p>ALK, киназа анапластической лимфомы; EGFR, рецептор эпидермального фактора роста; FISH, флуоресцентная гибридизация in situ; ИГХ; MEK, митоген-активированная протеинкиназа-киназа; NGS, секвенирование нового поколения; NMPJ; PD-1, белок запрограммированной клеточной смерти 1; PD-L1, лиганд запрограммированной смерти клетки 1; ИТК, ингибитор тирозинкиназы.</p>				

Алгоритм тестирования пациентов с распространенным НМРЛ представлен на рисунке 1.

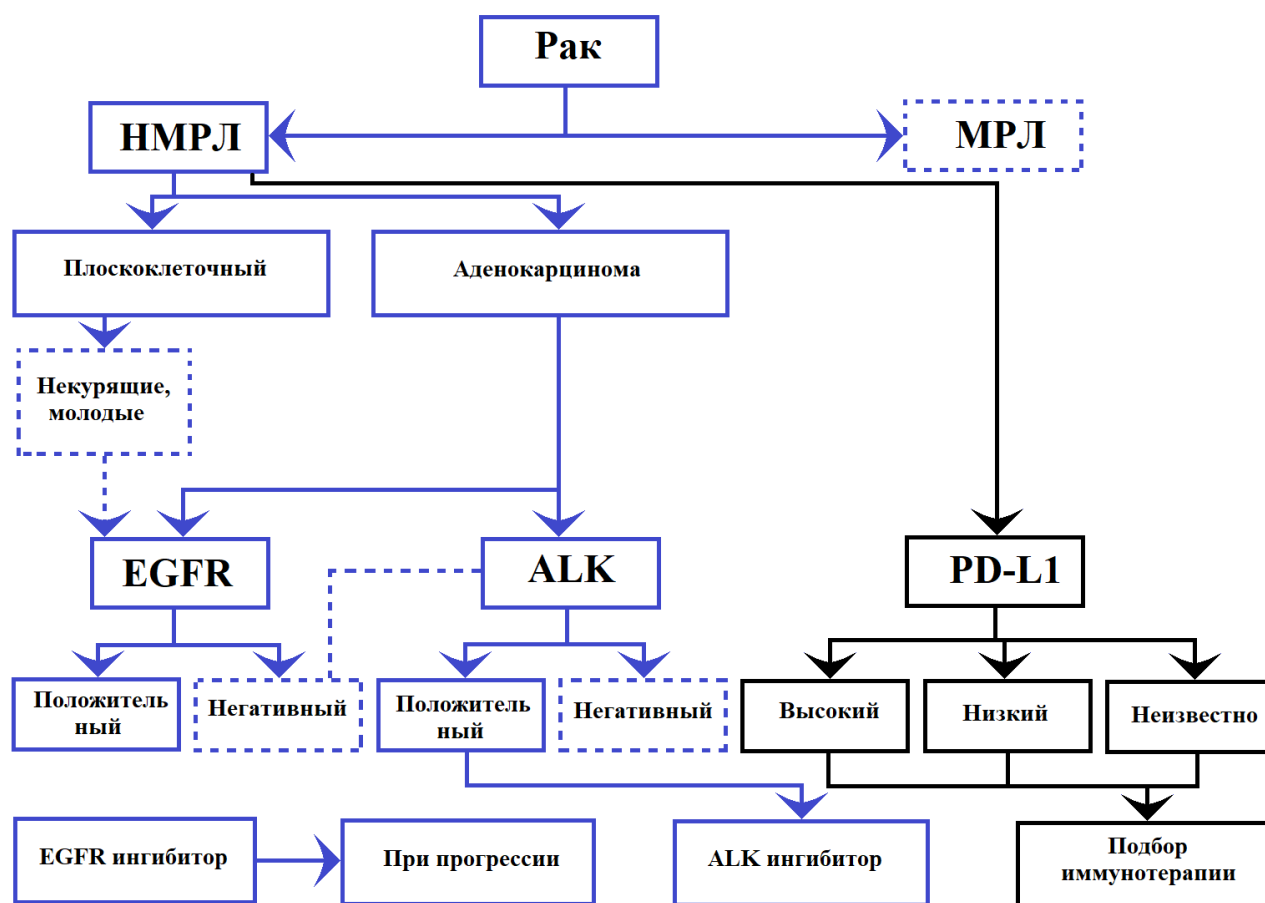


Рисунок 1. Алгоритм тестирования пациентов с распространенным НМРЛ.

### Инструментальные исследования:

#### Рентгенография органов грудной клетки (2 проекции):

- для периферического рака характерна нечеткость, размытость контуров тени. Опухолевая инфильтрация легочной ткани приводит к образованию вокруг узла своеобразной лучистости, что может обнаруживаться только в одном из краев новообразования;
- при наличии периферического рака легких может выявляться дорожка, которая соединяет ткани опухоли с тенью корня, обусловленная либо лимфогенным распространением опухоли, либо перибронхиальным, периваскулярным ее ростом;
- рентген картина при центральном раке – наличие опухолевых масс в области корня легкого; гиповентиляция одного или нескольких сегментов легкого; признаки клапанной эмфиземы одного или нескольких сегментов легкого; ателектаз одного или нескольких сегментов легкого;

- рентген картина при верхушечном раке сопровождается синдромом Панкоста. Для него характерно наличие округлого образования области верхушки легкого, плевральных изменений, деструкции верхних ребер и соответствующих позвонков;
- компьютерная томография органов грудной клетки и средостения – уточнение характера процесса, степени поражения корня легкого, средостения и грудной клетки, оценки мтс-поражения лимфатических узлов. При проведении исследования с контрастным усилением определение поражения магистральных сосудов средостения. Является обязательным методом обследования для постановки диагноза;
- фибробронхоскопия диагностическая – наличие опухоли в просвете бронха полностью или частично обтурирующий просвети бронха.

NB! При центральном расположении патологического очага диагностическая фибробронхоскопия рекомендуется под седацией с гистологическим и цитологическим исследованиями.

NB! При периферическом расположении опухоли необходима лечебно-диагностическая торакоскопия или торакотомия с экспресс гистологическим и цитологическим исследованиями.

- УЗИ надключичных и шейных лимфатических узлов;
- ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки);
- фиброэзофагоскопия;
- пункционная/аспирационная биопсия под УЗ контролем;
- открытая биопсия увеличенных надключичных и шейных лимфатических узлов (при наличии увеличенных лимфоузлов);
- магниторезонансная томография головного мозга с контрастированием;
- компьютерная томография головного мозга при наличии противопоказаний для проведения МРТ - исследований!
- позитронно-эмиссионная томография + компьютерная томография всего тела;
- спирография.

**Перечень обязательных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:**

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;

2. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочеви́на, креатинин, мочева́я кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
3. Определение группы крови по системам АВО;
4. Определение резус-фактора;
5. Общий анализ мочи;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ
8. ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV) методом ИФА
9. ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно)
10. Комплекс серологических реакций на сифилис;
11. Анализ крови на онкомаркеры (нейронспецифической енолазы при мелкоклеточном раке легкого, растворимого фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) в крови, антигена плоскоклеточной карциномы (squamous cell carcinoma antigen, SCC) в крови, CYFRA 21-1 в крови, антигена аденогенных типов рака СА-125 в крови при аденокарциноме, CYFRA 21.1 и SCC в крови, ракового эмбрионального антигена при крупноклеточном раке).
12. Рентген исследование (скопия, графия) грудной клетки;
13. Мультисрезная компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием сосудов средостения;
14. Фибробронхоскопия с биопсией;
15. Спирография;
16. Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек, надключичных л/узлов, плевральной полости, перикарда, периферических лимфоузлов);
17. Цитологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) \*;
18. Гистологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) \*;
19. ЭКГ;
20. ЭхоКГ;

**Перечень дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:**

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

2. ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно);
3. ПЦР на COVID-19;
4. Определение КЩС и газов крови;
5. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
6. Стандартное цитогенетическое исследование;
7. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
8. ProBNP;
9. Прокальцитонин;
10. Антитромбин III, Д-димер;
11. Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ;
12. ИФТ периферической крови;
13. Стандартное –цитогенетическое исследование;
14. Иммуногистохимическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) \*;
15. Молекулярно-генетическое исследования опухолей (биопсийных и послеоперационных материалов, стеклблоков, жидкостей, свободно циркулирующие опухоли ДНК): (EGFR, T790M, ALK, ROS1, PD-L1, BRAF, KRAS, Мутация MET с утратой 14-го экзона)
16. ПЭТ/КТ всего тела\*\*;
17. Рентгенография придаточных пазух носа;
18. Ортопантограмма;
19. Компьютерная томография брюшной полости;
20. КТ головы, шеи с контрастированием;
21. Фиброэзофагогастродуоденоскопия;
22. Колоноскопия;
23. УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
24. МРТ-головного мозга;
25. Рентгеноскопическое исследование желудка, 12 перстной кишки и поджелудочной железы с контрастированием (двойное контрастирование);
26. Холтеровское – мониторингирование ЭКГ;

\* В случае если не было проведено ранее;

\*\* В дебюте заболевания и при рестадировании необходимо проведение;

**Показания для консультации специалистов:**

- **консультация кардиолога** (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии ССС);
- **консультация гинеколога** (при наличии симптомов объемного образования органов малого таза, для исключения семейных форм рака, сочетанных ЗНО);
- **консультация врача акушера-гинеколога/репродуктолога** до начала лечения по поводу РПЖЖ для обсуждения возможных вариантов вспомогательных репродуктивных технологий при желании пациента в будущем иметь детей, а также с целью предотвращения нежелательной беременности пациентов детородного возраста о необходимости использовать надежные средства контрацепции в период противоопухолевой лекарственной терапии и в ближайшее время и после нее [5];
- **консультация невропатолога** (при сосудистых мозговых нарушениях, в том числе инсультах, травмах головного мозга, эпилепсии, миастении, нейроинфекционных заболеваниях, а также во всех случаях потери сознания);
- **консультация эндокринолога** (при наличии сопутствующей патологии эндокринных органов);
- **консультация сосудистого хирурга** (при наличии варикозной болезни, врожденных/приобретенных патологий сосудов);
- **консультация пульмонолога** (при наличии остаточной патологий со стороны паренхимы легких, после перенесенного воспалительного процесса бактериального/вирусного/неясного генеза).
- **консультация других специалистов по поводу наличия сопутствующих патологий:** гинеколога (острые и хронические заболевания женских половых органов), фтизиатра (туберкулез в анамнезе), инфекционист (хронический гепатиты) и др.
- **консультация нефролога** (при наличии сопутствующей патологии со стороны почек, гиперазотемия).
- **консультация фтизиатра** – при подозрении на туберкулез легкого и наличии периферических образований.

## 2.2. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследов ания	Критерии исключения диагноза
пневмония	Наличие клинических проявлений в виде: одышки, кашля,	1) R-графия органов	Острое начало;

	<p>субфебрилитета, слабости, утомляемости, потливости.</p> <p>Изминения в общеклинических анализах (лейкоцитоз, повышение СОЭ, анемия).</p> <p>Выявленные изменения при рентгенографии компьютерной томографии органов грудной клетки (наличие округлой, пневмониеподобной тени, ателектаза, плеврита).</p>	<p>грудной клетки;</p> <p>2) КТ органов грудной клетки;</p> <p>3) ОАК.</p>	<p>Физикальные воспалительные явления;</p> <p>Быстрый терапевтический эффект от приема антибиотиков;</p> <p>Положительное изменение на рентгенограмме через 14 дней с начала курсалечения.</p>
туберкулез легких	<p>Наличие клинических проявлений в виде: одышки, кашля, субфебрилитета, слабости, утомляемости, потливости.</p> <p>Изминения в общеклинических анализах (лейкоцитоз, повышение СОЭ, анемия).</p> <p>Выявленные изменения при рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной клетки (наличие округлой, пневмониеподобной тени, ателектаза, плеврита).</p>	<p>1) R-графия органов грудной клетки;</p> <p>2) КТ органов грудной клетки;</p> <p>3) Бронхоскопия;</p> <p>4) Анализ мокроты на туберкулез;</p> <p>5) ОАК.</p>	<p>Возникает в любом возрасте;</p> <p>Начало болезни острое, подострое с малым количеством симптомов;</p> <p>Одышка возникает при обширном поражении легочной ткани;</p> <p>Рентгенологический - локализация чаще в верхней доле, очаги полиморфны, имеют разную давность с четкими контурами.</p>
доброкачественные опухоли и кисты легких	<p>Выявленные изменения при рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной клетки (наличие округлой, тени).</p>	<p>1) R-графия органов грудной клетки;</p> <p>2) КТ органов грудной клетки;</p>	<p>Медленный рост опухоли;</p> <p>Клинические проявления доброкачественной опухоли либо отсутствуют, либо связаны со сдавлением бронха, сосудов, грудной стенки;</p>

		3) Бронхоскопия.	Достигая крупных размеров, протекают бессимптомно; При рентгенологическом исследовании имеют резкие очертания, четкие и ровные контуры; Представлены однородными тенями в них почти никогда не бывает полостей распада.
паразитарные кисты	Наличие клинических проявлений в виде: одышки, кашля, субфебрилитета, слабости, утомляемости, потливости. Изменения в общеклинических анализах (лейкоцитоз, повышение СОЭ, анемия). Выявленные изменения при рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной клетки (наличие округлой, пневмониеподобной тени, ателектаза, плеврита).	1) R-графия органов грудной клетки 2) КТ органов грудной клетки 3) ИФА исследование	При рентгенологическом исследовании обнаруживают интенсивную округлую тень без изменений в окружающей легочной ткани и «дорожки» к корню легкого; При значительных размерах кисты можно выявить характерный для нее симптом – изменение формы кисты при дыхании больного; При заполнении бронхов контрастом выявляется отсутствие какой-либо связи эхинококкового пузыря с бронхиальным деревом; При компьютерной томографии с помощью которой по разности плотностей можно дифференцировать кисту от рака легкого.
бронхоэктатическая болезнь	Наличие клинических проявлений в виде: одышки, кашля, субфебрилитета, слабости, утомляемости, потливости. Изменения в общеклинических	1) R-графия органов грудной клетки 2) КТ органов	Кашель с выделением мокроты, наиболее выраженный в утренние часы. При длительном течении бронхоэктатической болезни нередко наблюдаются изменения

	<p>анализах (лейкоцитоз, повышение СОЭ, анемия).</p> <p>Выявленные изменения при рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной клетки (наличие округлой, пневмониеподобной тени, ателектаза, плеврита).</p>	<p>грудной клетки</p>	<p>концевых фаланг пальцев рук – форма «барабанных палочек» и ногтей – форма «часовых стекол»;</p> <p>Наиболее часто бронхоэктазы встречаются в нижней доле слева и в средней доле справа;</p> <p>При бронхоскопии, картина, указывающая на дистальное расширение бронхов: появление опалесцирующих пузырьков воздуха в окружности заполненных гноем устьев (признак Суля);</p> <p>На томограммах в боковой или косой проекции пораженная доля бывает неоднородно затемнена, в ней наблюдаются множественные, округлые или линейные просветления</p>
<p>аденомы бронхов</p>	<p>Выявленные изменения при рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной клетки (наличие округлой, пневмониеподобной тени, ателектаза).</p>	<p>1) R-графия органов грудной клетки 2) КТ органов грудной клетки 3) Бронхоскопия</p>	<p>Диагностировать аденому бронха способствует проведение бронхоскопии.</p> <p>В случае эндобронхиального роста удается визуализировать округлое образование розового цвета с блестящей гладкой или мелко - бугристой поверхностью.</p> <p>Проведение эндоскопической биопсии с последующим гистологическим</p>

			исследованием позволяет уточнить тип аденомы бронха и степень ее доброкачественности.
--	--	--	---

## 4. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

### 3.1 Немедикаментозное лечение:

- при проведении химио-лучевой терапии в условиях дневного стационара – режим –охранительный;
- в послеоперационном периоде – режим III, IV по мере улучшения состояния и заживления швов.

#### Диета:

- для пациентов, получающих в условиях дневного стационара химио-лучевую терапию и не имеющих сопутствующих заболеваний, стол –№15;
- для пациентов с сопутствующими заболеваниями стол подбирается индивидуально.

### 3.2 Медикаментозное лечение:

В амбулаторных условиях при метастатическом НМРЛ или прогрессировании процесса, и наличии соответствующих биомаркеров рекомендовано применение таблетированной таргетной терапии, длительно, до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности в соответствии со следующими принципами [9]:

Терапия первой линии НМРЛ с активирующими мутациями EGFR	Уровень доказательности	Градация рекомендации
Пациентам с активирующими мутациями EGFR с делецией в 19 экзоне или мутацией L858R в 21 экзоне при мНМРЛ в качестве терапии первой линии рекомендуются ингибиторы EGFR, включая осимертиниб, эрлотиниб, афатиниб, gefитиниб, дакомитиниб, эрлатиниб/ рамуцирумаб*	1	A
Осимертиниб в настоящее время рассматривается как предпочтительный вариант терапии первой линии для пациентов с мутациями T790M, L858R или с делецией в экзоне 19	1	A
Гefитиниб в сочетании с ХТ (карбоплатин и пеметрексед) или дакомитиниб рекомендуется для	1	A

терапии первой линии у пациентов с мутациями EGFR		
Афатиниб (1A), эрлатиниб/ рамуцирумаб* (2A) или монотерапия гефитинибом(1A), эрлотинибом(1A) представляют собой вариант лечения первой линии у пациентов с мутациями EGFR.	1 2	A A
<b>Терапия НМРЛ второй линии с активирующими мутациями EGFR</b>	<b>Уровень доказательности</b>	<b>Градация рекомендации</b>
Пациентам с клиническими признаками устойчивости к ингибиторам EGFR, ранее не получавшим лечение осимертинибом, необходимо провести тестирование на наличие мутации Т790М в экзоне 20.	1	A
Пациентам с активирующими мутациями EGFR при мНМРЛ, не получавшим ранее осимертиниб, и у которых на момент прогрессирования заболевания обнаружена мутация Т790М, в качестве терапии второй линии должна быть предложена терапия осимертинибом.	1	A
В качестве терапии второй линии пациентам с любой мутацией EGFR и прогрессированием на фоне терапии ингибиторами EGFR без мутации Т790М рекомендовано продолжить терапию эрлотинибом (плюс/минус рацизумаб) или афатинибом или гефитинибом или дакомитинибом или стандартная двухкомпонентная химиотерапия на основе платины.	1	A
Для пациентов с мутациями по типу инсерции гена EGFR в 20 экзоне в качестве 2 линии терапии рекомендуется применение биспецифических IgG1 антител, специфически связывающих рецепторы EGFR и рецепторов MET (амивантамаб).	1	A
При выявлении активирующих мутаций гена EGFR в 19 или 21 экзонах показана адъювантная терапия осимертинибом независимо от того, была ли проведена адъювантная химиотерапия до назначения осимертиниба, и может быть назначена как после операции, так и после проведения адъювантной химиотерапии.	1	A
<b>Терапия НМРЛ первой линии с транслокацией гена ALK</b>	<b>Уровень доказательности</b>	<b>Градация рекомендации</b>

Пациентам с транслокациями ALK при мНМРЛ в качестве терапии первой линии рекомендуются ингибиторы ALK, включая, включая алектиниб, бригатиниб, лорлатиниб, церитиниб, кризотиниб.	1	A
В первой линии предпочтителен алектиниб, или ригатиниб или лорлатиниб, ежедневно, длительно, до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности	1	A
Другим вариантом терапии в первой линии может быть предложен церитиниб или кризотиниб	1	A
<b>Терапия второй и последующих линий лечения НМРЛ с транслокацией гена ALK</b>	<b>Уровень доказательности</b>	<b>Градация рекомендации</b>
В качестве терапии второй и последующих линий пациентам с транслокацией ALK рекомендованы алектиниб, бригатиниб, церитиниб, лорлатиниб.	2	A
В качестве терапии второй линии после применения алектиниба или бригатиниба может быть предложен лорлатиниб.	2	A
В качестве терапии третьей линии после применения кризотиниба в рамках первой линии и алектиниба, бригатиниба или церитиниба в рамках второй линии может быть предложен лорлатиниб.	2	A
Если исчерпаны возможности таргетной терапии ALK-ингибиторами возможно применение иммунотерапии атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией	2	A
<b>Терапия НМРЛ с транслокацией гена ROS1</b>	<b>Уровень доказательности</b>	<b>Градация рекомендации</b>
Пациентам с транслокациями ROS1 при мНМРЛ в качестве терапии первой линии рекомендуются ингибиторы ROS1, включая кризотиниб, церитиниб#.	2	A
Кризотиниб является предпочтительным вариантом в качестве терапии первой линии у пациентов с мНМРЛ и транслокацией ROS1.	2	A
При наличии ROS1 мутации при метастатическом НМРЛ или прогрессировании процесса рекомендовано применение ROS1-ингибиторов (кризотиниб, энтректиниб*)	2	A

Лорлатиниб рекомендован в качестве терапии второй и последующих линий пациентам с транслокацией ROS1	2	A
<b>Терапия НМРЛ с мутацией BRAF</b>	<b>Уровень доказательности</b>	<b>Градация рекомендации</b>
При наличии BRAF-мутации V600E при метастатическом НМРЛ или прогрессировании процесса рекомендовано применение в сочетании ингибиторов BRAF (дабрафениб) и MEK (траметиниб) ежедневно, длительно, до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.	2	A
<b>Другие мутации</b>	<b>Уровень доказательности</b>	<b>Градация рекомендации</b>
При наличии мутации METex14 при местнораспространенном или метастатическом НМРЛ рекомендовано применение ингибитора тирозинкиназы MET капматиниба*, кризотиниба.	2	A
Применение нинтеданиба рекомендовано при местнораспространенном, метастатическом или рецидивирующем немелкоклеточном раке легкого (адено- карцинома) после химиотерапии 1-й линии в комбинации с доцетакселом.	2	A
*не зарегистрирован на территории Республики Узбекистан. #Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (off-label – офф-лейбл)		

**Таблица 7** - Перечень основных лекарственных средств (таргетных и иммуноонкологических препаратов) для лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Противоопухолевый препарат. ALK ингибитор протеинтирозинкиназы	Алектиниб	внутри 600 мг 2 раза в сутки, длительно	A

Противоопухолевый препарат. EGFR ингибитор протеинтирозинкиназы	Афатиниб	по 30–40 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности	А
Противоопухолевый препарат. ALK ингибитор протеинтирозинкиназы	Бригатиниб	внутри 90 мг один раз в день в течение первых 7 дней, затем 180 мг один раз в день, длительно	А
Противоопухолевый препарат. EGFR ингибитор протеинтирозинкиназы	Гефитиниб	250мг 1 раз в сутки, внутри	А
Противоопухолевый препарат. BRAFV600E ингибитор протеинтирозинкиназы	Дабрафениб	внутри 150мг 2 раза в сутки, длительно	А
Противоопухолевый препарат. EGFR ингибитор протеинтирозинкиназы	Дакомитиниб	внутри 45 мг 1 раз в сутки, длительно	А
Противоопухолевый препарат. MET ингибитор протеинтирозинкиназы	Капматиниб*	внутри 400мг, дважды в сутки, длительно	С
Противоопухолевый препарат. ALK/ROS1/MET ингибитор протеинтирозинкиназы	Кризотиниб	внутри 250мг 2 раза в сутки, длительно	В
Противоопухолевый препарат. ALK/ROS1 ингибитор протеинтирозинкиназы	Амивантамаб*	внутри 100 мг 1 раз в сутки, длительно	С
Противоопухолевый препарат. VEGFR ингибитор ротеинтирозинкиназы	Нинтеданиб*	внутри 200мг 2 раза в день	В

Противоопухолевый препарат. EGFR ингибитор протеинтирозинкиназы	Осимертиниб	внутри 80мг 1 раз в сутки, длительно	А
Противоопухолевый препарат. BRAFV600E ингибитор протеинтирозинкиназы	Траметиниб	внутри 2 мг 1 раз в сутки, длительно	В
Противоопухолевый препарат. ALK/ROS1 ингибитор протеинтирозинкиназы	Церитиниб	внутри 450 мг 1 раз в сутки, длительно	А
Противоопухолевый препарат. EGFR ингибитор протеинтирозинкиназы	Эрлотиниб	150мг внутри, ежедневно, длительно	А
Противоопухолевый препарат. ROS1/NTRK ингибитор	Энтректиниб*	600 мг внутри 1 раз в сутки, длительно	В
Противоопухолевый препарат. Биспецифическое антитело к рецепторам EGFR/MET	Амивантамаб*	<80 кг (неделя 1): 350 мг в день 1, затем 700 мг во 2 день; (2–4 недели): 1050 мг один раз в неделю; (последующие недели): 1050 мг каждые 2 недели. ≥80 кг (неделя 1): 350 мг в день 1, затем 1050 мг во второй день; (2–4 недели): 1400 мг один раз в неделю; (последующие недели): 1400 мг каждые 2 недели.	С

\*не зарегистрирован на территории Республики Узбекистан.

**3.3 Хирургическое лечение:** нет.

**3.4 Дальнейшее ведение (сопровождение пациента на амбулаторном уровне):** мониторинг за лабораторными показателями крови пациента (уровень

лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобина), находящимся в процессе таргетной терапии. Контроль над развитием побочных проявлений таргетной терапии.

**3.5** Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

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

**Эффект от проведенного лечения оценивается по критериям классификации RECIST:**

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

## **5. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:**

**Показания для плановой госпитализации:**

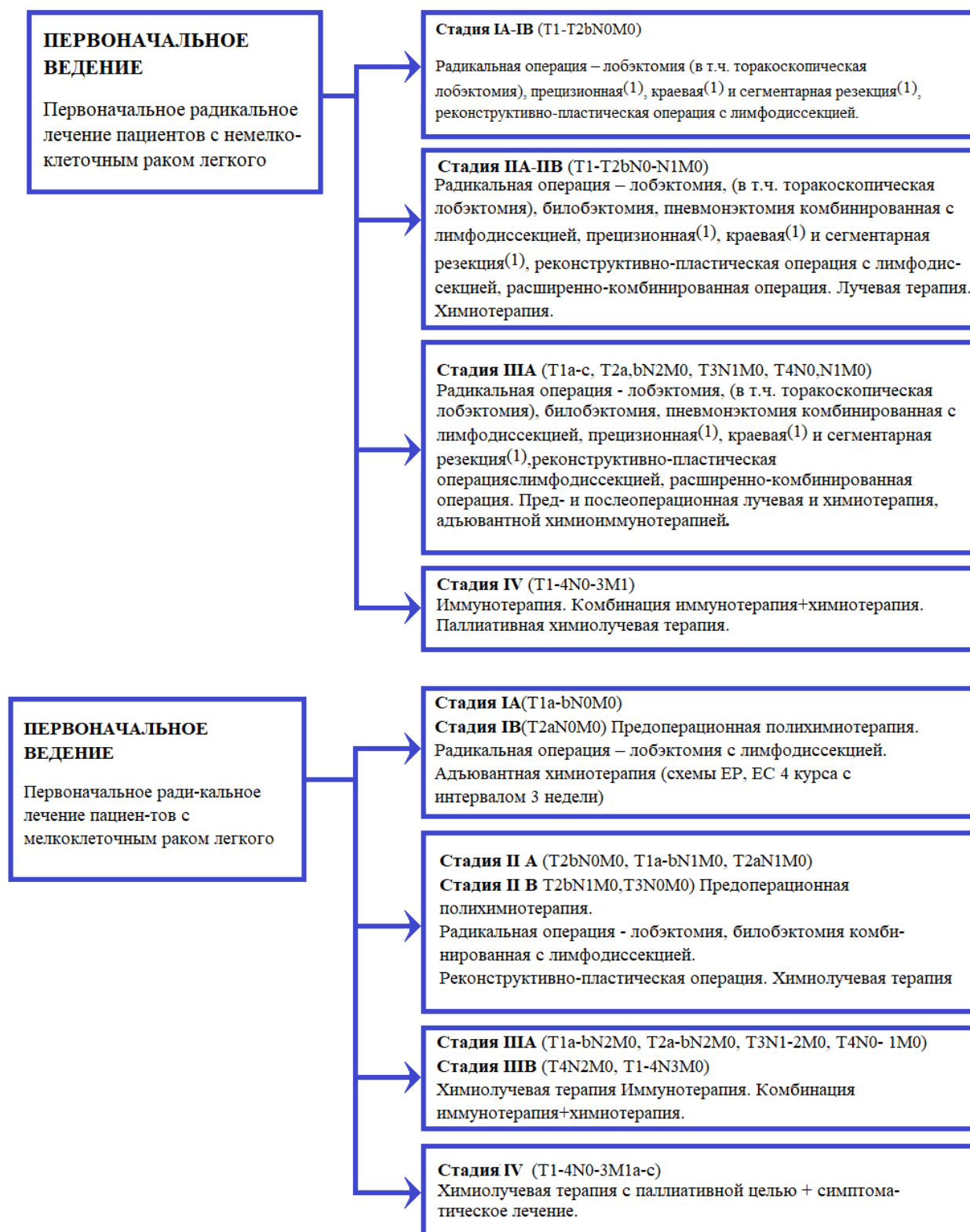
- 1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
- 2) наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическому вмешательству, ЛТ, в том числе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

**Показания для экстренной госпитализации:**

- 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.

## 6. Тактика лечения на стационарном уровне:

### 6.1 карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (схемы, алгоритмы):



Карта наблюдения пациента

<b>График контрольных обследований</b>	<b>Вид обследования</b>
Через 3 мес	КТ ОГК, МРТ головного мозга, УЗИ шейных и надключичных лимфоузлов, УЗИ ОБП, фибробронхоскопия.
Через 6 мес	КТ ОГК, МРТ головного мозга, УЗИ шейных и надключичных лимфоузлов, УЗИ ОБП, фибробронхоскопия.
Через 1 год	КТ ОГК, МРТ головного мозга, УЗИ шейных и надключичных лимфоузлов, УЗИ ОБП, фибробронхоскопия.
Через 2 года	КТ ОГК, МРТ головного мозга, УЗИ шейных и надключичных лимфоузлов, УЗИ ОБП, фибробронхоскопия.
Через 3 года	УЗИ шейных и надключичных лимфоузлов, УЗИ ОБП, КТ ОГК, МРТ головного мозга.
Через 4 года	УЗИ шейных и надключичных лимфоузлов, УЗИ ОБП, КТ ОГК, МРТ головного мозга.
Через 5 лет	УЗИ шейных и надключичных лимфоузлов, УЗИ ОБП, КТ ОГК, МРТ головного мозга.
После 5 лет	КТ ОГК каждый год.

## **6.2 Немедикаментозное лечение:**

### **Режим:**

- при проведении неoadьювантной или адьювантной химиотерапии – режим III (палатный);
- в раннем послеоперационном периоде – режим II (постельный), с дальнейшим его расширением до III, IV по мере улучшения состояния и заживления швов.

### **Диета:**

- для больных в раннем послеоперационном периоде – голод, с переходом на стол №15. Для пациентов получающих химиотерапию стол – №15.

### **Лучевая терапия (общий раздел).**

Лучевая терапия может применяться как самостоятельно, так и в комбинации с полихимиотерапией.

### **Протонная лучевая терапия.**

### **Томотерапия на томоаппаратах.**

### **Методика лучевой терапии по радикальной программе немелкоклеточного рака легкого:**

- все больные немелкоклеточным раком получают дистанционную лучевую терапию на область первичного очага и зоны регионарного метастазирования. Для проведения лучевого лечения обязательно учитывается качество излучения, локализация и размеры полей. Объем облучения определяется размерами и локализацией опухоли и зоной регионарного метастазирования и включает опухоль + 2 см тканей за пределами ее границ и зону регионарного метастазирования;
- верхняя граница поля соответствует яремной вырезке грудины. Нижняя граница: при опухоли верхней доли легкого – на 2 см ниже бифуркации трахеи; при опухоли средней доли легкого и отсутствии метастазов в бифуркационных лимфатических узлах – на 4 см ниже бифуркации трахеи; при опухоли средней доли легкого и наличии метастазов в бифуркационных лимфатических узлах, а также при опухоли нижней доли легкого – верхний уровень диафрагмы;
- при низкой степени дифференцировки эпидермоидного и железистого рака легкого дополнительно облучается шейно-надключичная зона на стороне поражения;
- лечение проводится в 2 этапа с интервалом между ними в 2-3 недели. На первом этапе РОД 2 Гр, СОД 40 Гр. На втором этапе облучение проводится с тех же полей (часть поля, включающая первичный очаг, может быть уменьшена соответственно уменьшению размеров первичной опухоли), РОД 2 Гр, СОД 20 Гр;
- для пациентов с неоперабельным процессом III стадии НМРЛ без прогрессирования заболевания после химиолучевой терапии проводится консолидирующая иммунотерапия с интервалом в 2 недели.

#### **Методика химиолучевой терапии мелкоклеточного рака легкого:**

- специальное лечение больных мелкоклеточным раком легкого начинается с курса полихимиотерапии. Через 1–5 дней (в зависимости от состояния больного) проводится дистанционная лучевая терапия с включением в объем облучения первичной опухоли, средостения, корней обоих легких, шейно-надключичных зон с обеих сторон. Лучевой терапевт определяет технические условия облучения;
- дистанционная лучевая терапия осуществляется в 2 этапа. На 1-ом этапе лечение проводится РОД 2 Гр, 5 фракций, СОД 20 Гр. На 2-ом этапе (без перерыва) РОД 2 Гр, СОД 40 Гр;
- с профилактической целью облучаются обе шейно-надключичные зоны с одного переднего поля с центральным блоком по всей длине поля для защиты хрящей гортани и шейного отдела спинного мозга. Лучевая терапия проводится

РОД 2 Гр, СОД 40 Гр. При метастатическом поражении надключичных лимфатических узлов проводится дополнительное облучение зоны поражения с локального поля РОД 2 Гр, СОД 20Гр;

- после основного курса специального лечения проводятся курсы адьювантной полихимиотерапии с интервалом в 3 недели. Одновременно осуществляются реабилитационные мероприятия, включающие противовоспалительное и общеукрепляющее лечение.

### **Паллиативная лучевая терапия:**

#### **Синдром сдавления верхней полой вены**

При отсутствии выраженного затруднения дыхания и ширине просвета трахеи более 1 см лечение (при отсутствии противопоказаний) начинается с полихимиотерапии. Затем проводится лучевая терапия:

- при немелкоклеточном раке легкого РОД 2 Гр, СОД 40 Гр. Через 3-4 недели 28 решается вопрос о возможности продолжения лучевого лечения (РОД 2 Гр, СОД 20 Гр). При мелкоклеточном раке легкого лечение проводится непрерывно до СОД 60 Гр;
- при выраженной одышке и ширине просвета трахеи менее 1,0 см лечение начинают с лучевой терапии РОД 0,5-1 Гр. В процессе лечения при удовлетворительном состоянии больного разовую дозу увеличивают до 2 Гр, СОД 50-60Гр.

#### **Отдаленные метастазы:**

**I вариант.** При удовлетворительном состоянии больного и наличии единичных метастазов проводится лучевая терапия на зоны первичного очага, регионарного метастазирования и отдаленных метастазов +полихимиотерапия;

**II вариант.** При тяжелом состоянии больного, но не менее 50% по шкале Карновского и наличии множественных отдаленных метастазов проводится лучевая терапия локально на зоны наиболее выраженного поражения с целью купирования одышки, болевого синдрома +полихимиотерапия.

#### **Локальное облучение головного мозга:**

- стереотаксическая радиохирургия (SRS) – РОД 10,0-30,0 Гр 1 фракция при размерах метастаза не более 3 см в диаметре;
- стереотаксическая радиотерапия (SRT) – РОД 6,0-10,0 Гр 3-5 фракций при размерах метастаза от 3,0 до 6,0см;
- локальное облучение метастазов РОД 2,0-3,0 до СОД 20-60 Гр. Тотальное облучение головного мозга до С1 шейного позвонка:
- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-40Гр;

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

#### **Лучевая терапия при метастазах в кости скелета.**

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

### **6.3 Медикаментозное лечение:**

#### **Наиболее эффективные схемы полихимиотерапии:**

#### **НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК**

#### **Режимы химиотерапии для неoadьювантной и адьювантной терапии**

1. Цисплатин  $50 \text{ мг/м}^2$  в 1 и 8 день + винорелбин  $25 \text{ мг/м}^2$  в 1, 8, 15, 22 дни, каждые 28 дней до 4курсов
2. Цисплатин  $100 \text{ мг/м}^2$  день 1 + винорелбин  $30 \text{ мг/м}^2$  в 1, 8, 15, 22 дни, каждые 28 дней до 4 курсов
3. Цисплатин  $75\text{-}80 \text{ мг/м}^2$  день 1 + винорелбин  $25\text{-}30 \text{ мг/м}^2$  1 + 8 день, каждые 21 день, 4 курса
4. Цисплатин  $100 \text{ мг/м}^2$  день 1 + этопозид  $100 \text{ мг/м}^2$  1-3 дни, каждые 28 дней, 4 курса
5. Цисплатин  $75 \text{ мг/м}^2$  день 1 + гемцитабин  $1250 \text{ мг/ 2}$  в 1, 8 дни, каждые 21 день, 4 курса
6. Цисплатин  $75 \text{ мг/м}^2$  день 1 + доцетаксел  $75 \text{ мг/м}^2$  день 1 каждые 21 день, 4 курса
7. Цисплатин  $75 \text{ мг/м}^2$  день 1 + пеметрексед  $500 \text{ мг м}^2$  день 1 для не плоскоклеточного рака, каждые 21 день, 4 курса

#### **Схемы химиотерапии для пациентов с сопутствующими заболеваниями или пациентов, не способных переносить цисплатин:**

1. Карбоплатин AUC 6 день 1, паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> день 1, каждые 21 день, 4 курса
2. Карбоплатин AUC 5 день 1, гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 дни, каждые 21 день, 4 курса
3. Карбоплатин AUC 5 день 1, пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в день 1 для не плоскоклеточного рака, каждые 21 день, 4 курса

**Все схемы могут использоваться для последовательной химиотерапии / ЛТ. Режимы химиотерапии, используемые с лучевой терапией**

### **Параллельная химиотерапия / ЛТ - схемы**

- Цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в дни 1, 8, 29 и 36; этопозид 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-5, 29-33 дни; параллельно с облучением<sup>\*,†</sup>
- Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 29 дни; винбластин 5 мг/м<sup>2</sup> / еженедельно, 5 недель; параллельно с облучением<sup>\*,†</sup>
- Карбоплатин AUC 5 в день 1, пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в день 1, каждые 21 день, 4 курса; одновременно с облучением ОГК (не плоскоклеточный рак)<sup>\*,†</sup>
- Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в день 1, пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в день 1 каждые 21 день, 3 курса; параллельный облучение ОГК (не плоскоклеточный рак)<sup>\*,†</sup> ± дополнительные 4 цикла пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup>†
- Паклитаксел 45-50 мг/м<sup>2</sup> еженедельно; карбоплатин AUC 2, параллельно с облучением ОГК<sup>\*,†</sup> ± дополнительные 2 цикла паклитаксела 200 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатин AUC 6†
- Дурвалумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 недели, до 12 месяцев в качестве консолидирующей терапии†. *для пациентов с неоперабельным процессом III стадии НМРЛ, ECOG 0-1 и без прогрессирования заболевания после 2-х или более циклов химио-лучевой терапии.*

\* Режимы могут использоваться как предоперационная/адьювантная химиотерапия / ЛТ.

† Режимы могут использоваться в качестве последующей и одновременной химиотерапии / ЛТ.

### **Химиотерапия в зависимости от морфологических вариантов НМРЛ**

Для аденокарциномы и бронхоальвеолярного рака легкого в 1-й линии химиотерапии преимущество имеют схемы пеметрексед + цисплатин или

паклитаксел+карбоплатин с бевацизумабом или без него. Для лечения плоскоклеточного рака легкого рекомендованы гемцитабин+цисплатин, доцетаксел +цисплатин, винорелбин+цисплатин.

- Цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в дни 1, 8, 29 и 36; этопозид 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-5, 29-33 дни; параллельно с облучением<sup>\*,†</sup>
- Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 29 дни; винбластин 5 мг/м<sup>2</sup> / еженедельно, 5 недель; параллельно с облучением<sup>\*,†</sup>
- Карбоплатин AUC 5 в день 1, пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в день 1, каждые 21 день, 4 курса; одновременно с облучением ОГК (не плоскоклеточный рак)<sup>\*,†</sup>
- Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в день 1, пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в день 1 каждые 21 день, 3 курса; параллельный облучение ОГК (не плоскоклеточный рак)<sup>\*,†</sup> ± дополнительные 4 цикла пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup>
- Паклитаксел 45-50 мг/м<sup>2</sup> еженедельно; карбоплатин AUC 2, параллельно с облучением ОГК<sup>\*,†</sup> ± дополнительные 2 цикла паклитаксела 200 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатин AUC6<sup>†</sup>

### **Индукционная (неадьювантная, предоперационная) и адьювантная (послеоперационная) химиотерапия НМРЛ**

Активность различных индукционных режимов ХТ (гемцитабин+цисплатин, паклитаксел+карбоплатин, доцетаксел+цисплатин, этопозид+цисплатин) при НМРЛ стадии IIAN<sub>1-2</sub> равна 42-65%, при этом у 5-7% больных отмечается патоморфологически доказанная полная ремиссия, а радикальную операцию удается выполнить у 75-85% пациентов. Индукционная химиотерапия описанными выше режимами проводится, как правило, 3 циклами с интервалом 3 недели.

#### **Адьювантная химиотерапия.**

Адьювантная ХТ на основе цисплатина может быть рекомендована при IIА, IIБ и IIIА стадиях НМРЛ. При стадиях IA и IB НМРЛ адьювантная химиотерапия не показала преимуществ в увеличении выживаемости по сравнению с одной операцией и поэтому при этих стадиях не рекомендуется. При наличии активирующих мутаций гена EGFR показана адьювантная терапия осимертинибом как после операции, так и после проведения адьювантной химиотерапии.

### **Системная терапия первично-распространенного или метастатического НМРЛ [9]**

Установить гистологический подтип на достаточном материале для
--

<p>проведения молекулярного исследования (проведение повторной биопсии при необходимости);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Прекращение курения;</li> <li>• Интеграция паллиативной помощи.</li> </ul>	
<p><b>Аденокарцинома</b> <b>Крупноклеточный рак</b> <b>НМКРЛ</b></p>	<p><b>Плоскоклеточный рак</b></p>
<p>Определение:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EGFR мутация (1А)</li> <li>• ALK мутация (1А)</li> <li>• ROS1 мутация</li> <li>• BRAF мутация</li> <li>• PD-L1 экспрессии (1А)</li> <li>• MET мутация (пропуск 14 экзона)</li> <li>• для EGFR-позитивных больных при прогрессировании на фоне таргетной терапии тирозинкиназными ингибиторами 1 и 2 поколений показано выполнение повторных биопсий с определением мутации вторичной резистентности T790M</li> </ul>	<p>Необходимо рассмотреть мутацию EGFR и тест ALK у никогда не куривших или при смешанном гистологическом варианте</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рассмотреть ROS1 мутацию</li> <li>• BRAF мутацию</li> <li>• PD-L1 мутацию</li> </ul>
<p>Консолидирующая терапия для пациентов с неоперабельным процессом III стадии НМКРЛ (определение статуса PD-L1 не требуется) без прогрессирования заболевания после 2 или более циклов химиолучевой терапии: Дурвалумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 недели, до 12 месяцев</p>	
<p>При метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ), при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK, независимо от уровня экспрессии PD-L1:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пембролизумаб, в комбинации с химиотерапией пеметрекседом и препаратом платины</li> <li>2. Атезолизумаб с последовательным введением</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пембролизумаб, в комбинации с карбоплатином и паклитакселом, либо альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом – при метастатическом плоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого, Определение статуса PD-L1 не требуется.</li> <li>2. Атезолизумаб во второй линии терапии с местнораспространенным или метастатическим НМКРЛ после</li> </ol>

<p>бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина.</p> <p>3. Атезолизумаб с последовательным введением наб-паклитаксела и карбоплатина.</p> <p>4. Атезолизумаб во второй линии терапии взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ после предшествующей химиотерапии</p> <p>5. Атезолизумаб в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим НМРЛ при наличии экспрессии PD-L1<math>\geq</math>50% на клетках опухоли или при наличии экспрессии PD-L1<math>\geq</math>10% на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли</p> <p>6. При наличии мутации MET (с пропуском в 14 экзоне) рекомендован капматиниб* при распространенном или метастатическом НМРЛ</p>	<p>предшествующей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1;</p> <p>3. Атезолизумаб в первой линии терапии взрослых пациентов метастатическим НМРЛ при наличии экспрессии PD-L1<math>\geq</math>50% на клетках опухоли или при наличии экспрессии PD-L1<math>\geq</math>10% на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации.</p>
---	---

<b>EGFR позитивная мутация</b>	
<i>Первая линия терапии</i>	
<p>В случае если EGFR мутация обнаружена до проведения первой линии ХТ, необходимо назначение:</p> <p>Осимертиниб</p> <p>Эрлотиниб</p> <p>Афатиниб</p> <p>Гефитиниб</p> <p>Дакомитиниб</p> <p>Рамуцирумаб*+эрлотиниб</p>	<p>Если EGFR мутация обнаружена во время проведения первой линии ХТ, рекомендуется завершить и перейти на ингибиторы тирозинкиназы EGFR, включая терапию осимертинибом или эрлотинибом или афатинибом или гефитинибом или дакомитинибом или рамуцирумабом + эрлотинибом*</p> <p>Если обнаружена EGFR мутация по типу инсерции в экзоне 20 в момент диагностики или после проведения первой линии ХТ препаратами</p>

		платины и доцетакселом, рекомендуется завершить и перейти на терапию амивантамабом*	
<i>Прогрессирование</i>			
<i>Последующая линия</i>			
<i>Необходимо определение мутации T790M с использованием гистологического, цитологического материала или плазмы</i>			
Бессимптомное течение	Симптомы со стороны ЦНС	Симптомы со стороны др. органов	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рассмотреть вопрос о локальном лечении;</li> <li>• Назначение осимертиниба при T790M+;</li> <li>• Назначение амивантамаба при наличии EGFR инсерция Exon20+</li> <li>• При T790M- продолжить ранее назначенный эрлотиниб или афатиниб или gefитиниб или эрлотиниб+ рамуцирумаб* или дакомитиниб</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рассмотреть вопрос о локальном лечении;</li> <li>• Назначение осимертиниба при; T790M+;</li> <li>• При T790M- продолжить ранее назначенный эрлотиниб или афатиниб или gefитиниб или эрлотиниб+ рамуцирумаб* или дакомитиниб</li> </ul>	<p>ПРИ T790M+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рассмотреть вопрос о локальном лечении;</li> <li>• Назначение осимертиниба при T790M+;</li> <li>• При изолированных очагах без T790M- продолжить ранее назначенный эрлотиниб или афатиниб или gefитиниб или дакомитиниб</li> </ul>	<p>ПРИ T790M-</p> <p>Продолжить проведение цитостатической терапии.</p>
<i>Прогрессирование на фоне Осимертиниба</i>			
Бессимптомное течени	Симптомы со стороны ЦНС	Симптомы со стороны др. органов	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рассмотреть вопрос о локальном</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рассмотреть вопрос о локальном</li> </ul>	Продолжить проведение цитостатической терапии.	

лечения; • Продолжить осимертиниб.	лечения; • Продолжить осимертиниб.	
<b>ALK позитивная мутация</b>		
<i>Первая линия терапии</i>		
В случае если ALK мутация обнаружена до проведения первой линии ХТ, назначить: Алектиниб или Бригатиниб или Лорлатиниб или Церитиниб или Кризотиниб	Если ALK мутация обнаружена во время проведения первой линии ХТ: завершить плановую химиотерапию, включая поддерживающую терапию. Продолжить терапию алектинибом или бригатинибом или лорлатинибом или - церитинибом или кризотинибом	
<i>Последующая линия</i>		
Бессимптомное течение	Симптомы со стороны ЦНС	Симптомы со стороны др. органов
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рассмотреть вопрос о локальном лечении;</li> <li>• Продолжить кризотиниб;</li> <li>• Продолжить алектиниб или бригатиниб или церитиниб или лорлатиниба</li> <li>• Назначение лорлатиниба</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рассмотреть вопрос о локальном лечении;</li> <li>• Продолжить алектиниб или бригатиниб или церитиниб или лорлатиниб</li> <li>• Назначение лорлатиниба</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>При изолированных симптомах:</li> <li>• Рассмотреть вопрос о локальном лечении;</li> <li>• Продолжить кризотиниб;</li> <li>• Продолжить алектиниб или бригатиниб или церитиниб или лорлатиниб</li> <li>• Назначение лорлатиниба</li> </ul>
При прогрессировании: проведение цитостатической терапии или рассмотреть применение иммунотерапии (атезолизумаб) при отсутствии противопоказаний		
* не зарегистрирован на территории Республики Узбекистан		

**BRAF позитивная мутация**

<i>Первая линия терапии:</i>	
1. Дабрафениб + траметиниб	2. Проведение цитостатической терапии
<i>При прогрессировании процесса переход на последующую линию терапии</i>	
1. Проведение цитостатической терапии (в случае если не проводилась в первой линии)	2. Дабрафениб + траметиниб (в случае если не проводилась в первой линии)
<i>Прогрессирование: проведение цитостатической терапии</i>	

<b>Позитивная экспрессия PD-L1</b>
<i>Первая линия терапии</i>
<p>1. Пембролизумаб, 200 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели или 400 мг каждые 6 недель (1-я линия терапии) –при метастатическом немелкоклеточном раке легкого с экспрессией PD-L1 <math>\geq 50\%</math> опухолевыми клетками, при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK).</p> <p>2. Атезолизумаб, 1200 мг в виде в/в инфузии в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим НМРЛ при наличии экспрессии PD-L1 <math>\geq 50\%</math> на клетках опухоли или при наличии экспрессии PD-L1 <math>\geq 10\%</math> на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации;</p> <p>3. Атезолизумаб 1200 мг в виде в/в инфузии, с последовательным введением бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов. После завершения индукции, в поддерживающем режиме без химиотерапии, атезолизумаб в дозе 1200 мг, с последовательной в/в инфузией бевацизумаба каждые 3 недели в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ, независимо от уровня экспрессии PD-L1;</p> <p>4. Атезолизумаб 1200 мг в виде в/в инфузии, с последовательным введением наб-паклитаксела и карбоплатина каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов. Наб-паклитаксел дополнительно в день 8 и день 15. После завершения фазы индукции, в поддерживающем режиме без химиотерапии, атезолизумаб 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации, независимо от уровня экспрессии PD-L1.</p>
<i>Вторая линия терапии</i>

<p>1. Пембролизумаб, 200 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели или 400 мг каждые 6 недель – при местно-распространённом или метастатическом НМРЛ с экспрессией PD-L1 <math>\geq 1\%</math>, у ранее получавших как минимум один курс химиотерапии, включающей препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом пембролизумаб.</p> <p>2. Атезолизумаб 1200 мг в виде в/в инфузии во второй линии терапии взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ после предшествующей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1.</p>
<p><i>При прогрессировании:</i> Продолжить проведение цитостатической терапии</p>

<b>Системная терапия для аденокарциномы, крупноклеточного рака, НМКРЛ</b>		
<i>ECOG 0-2</i>		<i>ECOG 3-4</i>
Проведение системной терапии, с оценкой ответа на проведенное лечение		Проведение паллиативной терапии
<i>При прогрессировании:</i>	<i>Частичная регрессия или стабилизация:</i>	-
<p style="text-align: center;"><i>При ECOG 0-2:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Проведение системной иммунотерапии (предпочтительно) – ниволумаб*, пембролизумаб или атезолизумаб (1)</li> <li>• Другая системная терапия: доцетаксел или пеметрексед или гемцитабин или рамуцирумаб*+доцетаксел (2B)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><i>При ECOG 3-4:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Проведение паллиативной терапии</li> </ul>	<p>Довести курсы ХТ до 4-6 суммарно</p> <p>Далее при стабилизации или частичной регрессии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Продолжить поддерживающую терапию бевацизумабом (1A), пеметрекседом (1A), бевацизумаб+пеметрексед, гемцитабин (2B)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><i>При прогрессировании:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Проведение паллиативной терапии</li> </ul>	-

Консолидирующая терапия для пациентов с неоперабельным процессом III стадии НМРЛ (определение статуса PD-L1 не требуется) без прогрессирования заболевания после 2 или более циклов химиолучевой терапии: Дурвалумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 недели, до 12 месяцев.

<b>Системная терапия для плоскоклеточной карциномы</b>		
<i>ECOG 0-2</i>		<i>ECOG 3-4</i>
Проведение системной терапии, с оценкой ответа на проведенное лечение		Проведение паллиативной терапии
<i>При прогрессировании:</i>	<i>Частичная регрессия или стабилизация:</i>	-
<p><i>При ECOG 0-2:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Проведение системной иммунотерапии (предпочтительно) – ниволумаб*, пембролизумаб или атезолизумаб (1А)</li> <li>• Другая системная терапия: доцетаксел или пеметрексед или гемцитабин или рамуцирумаб+доцетаксел (2В)</li> </ul> <p><i>При ECOG 3-4:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Проведение паллиативной терапии</li> </ul>	<p>Довести курсы ХТ до 4-6 суммарно</p> <p>Далее при стабилизации или частичной регрессии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Продолжить поддерживающую терапию гемцитабином (2В), или доцетакселом (2В)</li> </ul> <p><i>При прогрессировании:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Проведение паллиативной терапии</li> </ul>	-
<p>Консолидирующая терапия для пациентов с неоперабельным процессом III стадии НМРЛ (определение статуса PD-L1 не требуется) без прогрессирования заболевания после 2 или более циклов химиолучевой терапии: Дурвалумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 недели, до 12 месяцев</p>		
<p>При прогрессировании: Продолжить цитостатическую терапию</p>		
<p>*не зарегистрирован на территории Республики Узбекистан</p>		

<b>Метастазы в кости</b>	<b>Уровень</b>	<b>Градация</b>
--------------------------	----------------	-----------------

	<b>доказательности</b>	<b>рекомендации</b>
Золедроновая кислота снижает частоту костных осложнений (патологический перелом, облучение / хирургическое вмешательство в кости или сдавление спинного мозга) и рекомендуется при IV стадии метастатического поражения в кости.	2	B
	1	B
Денозумаб демонстрирует тенденцию к превосходству над золедроновой кислотой при раке легких с точки зрения профилактики костных осложнений и рекомендуется некоторым пациентам с распространенным раком легкого с метастазами в кости.	2	B
	1	B
В случае неосложненных болезненных метастазов в кости однократная наружная лучевая терапия является рекомендуемым лечением на основании не меньшей эффективности по сравнению с многократной лучевой терапией	1	A

## **Таргетная и иммунная терапия для распространенного или метастатического рака**

### *Последующая терапия*

- Оценка ответа на лечение проводится с помощью КТ всех известных метастатических очагов с контрастированием или без него каждые 6-12 недель.

Сроки сканирования КТ назначаются согласно рекомендациям ПДиЛ или являются клиническим решением.

<p><b>Положительная мутация EGFR</b></p> <p>Первая линия терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Осимертиниб внутрь 80мг 1 раз в сутки, длительно;</li> <li>• Эрлотиниб 150мг внутрь, ежедневно, до прогрессии (в комбинации с гемцитабином 100 мг);</li> <li>• Дакомитиниб 45 мг внутрь 1 раз в сутки, длительно.</li> <li>• Gefитиниб 250 мг 1 раз в сутки, внутрь, до прогрессии;</li> <li>• Афатиниб 40мг 1 раз в сутки внутрь, до прогрессии;</li> <li>• Рамуцирумаб* 10 мг/кг, в/в, каждые 2 нед. в комбинации с эрлотинибом 150 мг, внутрь, ежедневно;</li> </ul> <p><u>Последующие линии терапии:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Осимертиниб внутрь 80мг 1 раз в сутки, длительно;</li> <li>• В качестве альтернативы при невозможности своевременного назначения ингибиторов EGFR показана ХТ или химиоиммунотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> в/в + карбоплатин АУС6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 курса, в дальнейшем - поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности.</li> <li>• Рамуцирумаб* 10 мг/кг, в/в, каждые 3 недели + доцетаксел (после платиносодержащих режимов первой линии НМРЛ, без предшествующей или с предшествующей иммунотерапией)</li> </ul>	<p><b>ROS1 мутация</b></p> <p>Первая линия терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кризотиниб внутрь 250мг 2 раза в сутки, длительно</li> <li>• Церитиниб# 450мг 1 раз в сутки, длительно</li> </ul> <p><u>Последующая линия:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лорлатиниб 100 мг 1 раз в сутки, длительно</li> <li>• Церитиниб# 450 мг в сутки, длительно, при прогрессировании на кризотинибе</li> </ul>
	<p><b>Мутация BRAFV600E</b></p> <p><u>Первая линия терапии:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дабрафениб внутрь 150мг 2 раза в сутки, длительно + траметиниб внутрь 2 мг 1 раз в сутки, длительно</li> </ul> <p><u>Последующая линия:</u></p> <p>Дабрафениб + траметиниб</p> <p><b>Мутация MET (с пропуском в 14 экзоне)</b></p> <p>Первая линия терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Капматиниб* внутрь 400мг, дважды в сутки, длительно</li> </ul> <p>Последующая линия:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Капматиниб* внутрь 400мг, дважды в сутки, длительно</li> </ul>
<p>При положительной ALK-мутации</p>	<p><b>PD-L1 экспрессия</b></p>

<p><u>Первая линия терапии:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>о Алектиниб внутрь 600 мг (четыре капсулы по 150 мг) два раза в сутки (суточная доза составляет 1200 мг), длительно.</li> <li>о Бригатиниб внутрь 90 мг один раз в день в течение первых 7 дней, затем 180 мг один раз в день, длительно</li> <li>о Кризотиниб внутрь 250мг 2 раза в сутки, длительно;</li> <li>о Церитиниб внутрь 450мг 1 раз в сутки, длительно;</li> <li>о Лорлатиниб 100 мг 1 раз в сутки, длительно</li> </ul> <p><u>Последующие линии терапии:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>о Алектиниб</li> <li>о Бригатиниб</li> <li>о Церитиниб</li> <li>о Лорлатиниб 100 мг 1 раз в сутки, длительно</li> <li>о Рамуцирумаб* 10 мг/кг, в/в, каждые 3 недели + доцетаксел (после платиносодержащих режимов первой линии НМРЛ, без предшествующей или предшествующей иммунотерапией)</li> <li>о В качестве альтернативы при невозможности своевременного назначения ингибиторов ALK второго поколения показана ХТ или химиоиммунотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> в/в + карбоплатин АУС6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 курса, в дальнейшем - поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в</li> </ul>	<p><u>Первая линия терапии:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пембролизумаб, 200 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели или 400 мг каждые 6 недель. С экспрессией PD-L1 <math>\geq 50\%</math> опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK).</li> <li>2. Атезолизумаб в первой линии терапии взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ при наличии экспрессии PD-L1 <math>\geq 50\%</math> на клетках опухоли или при наличии экспрессии PD-L1 <math>\geq 10\%</math> на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации;</li> <li>3. Атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ, независимо от уровня экспрессии PD-L1;</li> <li>4. Атезолизумаб в комбинации с набпаклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации.</li> </ol> <p><u>Последующие линии терапии:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пембролизумаб, 200 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели или 400 мг каждые 6 недель. С экспрессией PD-L1</li> </ol>
---	--

<p>прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности.</p>	<p>≥ 1% опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, у ранее получавших как минимум один курс химиотерапии, включающей препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом пембролизумаб.</p> <p>2. Атезолизумаб во второй линии терапии взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ после предшествующей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1.</p> <p style="text-align: center;"><u>Последующие линии терапии:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Атезолизумаб</li> <li>• Ниволумаб</li> <li>• Пембролизумаб</li> </ul>
<p>Консолидирующая терапия для пациентов с неоперабельным процессом III стадии НМРЛ (определение статуса PD-L1 не требуется) без прогрессирования заболевания после 2 или более циклов химиолучевой терапии: Дурвалумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 недели, до 12 месяцев</p>	
<p>Пембролизумаб, в комбинации с химиотерапией пеметрекседом и препаратом платины – при метастатическом неплоскоклеточном НМРЛ, при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK), 200 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели (1-я линия терапии). Определение статуса PD-L1 не требуется.</p>	
<p>Пембролизумаб, в комбинации с карбоплатином и паклитакселом, либо альбумин - стабилизированным нанодисперсным паклитакселом - при метастатическом плоскоклеточном НМРЛ, 200 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели (1-я линия терапии). Определение статуса PD-L1 не требуется.</p>	
<p>* не зарегистрирован на территории Республики Узбекистан</p>	

## Системная терапия для распространенного или метастатического процесса

### Варианты цитотоксической терапии при аденокарциноме, ККРЛ, НМКРЛ

ЕСОГ 0-1	ЕСОГ 2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Бевацизумаб / карбоплатин / паклитаксел (категория1)</li> <li>• Бевацизумаб / карбоплатин /пеметрексед</li> <li>• Бевацизумаб / цисплатин /пеметрексед</li> <li>• Карбоплатин / набпаклитаксел(категория1)</li> <li>• Карбоплатин / доцетаксел (категория1)</li> <li>• Карбоплатин / этопозид (категория1)</li> <li>• Карбоплатин / гемцитабин (категория1)</li> <li>• Карбоплатин / паклитаксел (категория 1)</li> <li>• Карбоплатин / пеметрексед (категория 1)</li> <li>• Цисплатин / доцетаксел (категория1)</li> <li>• Цисплатин / этопозид (категория1)</li> <li>• Цисплатин (липоплатин*)/ гемцитабин (категория1)</li> <li>• Цисплатин(липоплатин*) / паклитаксел (категория1)</li> <li>• Цисплатин (липоплатин*) / пеметрексед (категория1)</li> <li>• Гемцитабин / доцетаксел (категория1)</li> <li>• Гемцитабин / винорелбин (категория1)</li> <li>• Пембролизумаб / пеметрексед / карбоплатин (категория 1)</li> <li>• Нинтеданиб + доцетаксел</li> <li>• Атезолизумаб/бевацизумаб/ паклитаксел/карбоплатин (категория1)</li> <li>• Атезолизумаб/набпаклитаксел/ карбоплатин (категория1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Набпаклитаксел (паклитаксел/доцетаксел)</li> <li>• Карбоплатин / набпаклитаксел</li> <li>• Карбоплатин / доцетаксел</li> <li>• Карбоплатин / этопозид</li> <li>• Карбоплатин /гемцитабин</li> <li>• Карбоплатин /паклитаксел</li> <li>• Карбоплатин /паклитаксел</li> <li>• Доцетаксел</li> <li>• Гемцитабин</li> <li>• Гемцитабин / доцетаксел</li> <li>• Гемцитабин /винорелбин</li> <li>• Паклитаксел</li> <li>• Пеметрексед</li> <li>• Нинтеданиб + доцетаксел</li> </ul>

1. Паклитаксел, связанный с альбумином, может заменить либо паклитаксел, либо доцетаксел у пациентов, у которых наблюдались реакции гиперчувствительности после приема паклитаксела или доцетаксела, несмотря на премедикацию, или для пациентов, у которых противопоказаны стандартные премедикации (например, дексаметазон, блокаторы H<sub>2</sub>, блокаторы H<sub>1</sub>).

2. Схемы на основе карбоплатина часто используются для пациентов с сопутствующими заболеваниями или тех, кто не переносит цисплатин.

3. Бевацизумаб следует назначать до прогрессирования.

4. Любой режим с высоким риском тромбоцитопении и потенциальным риском кровотечения следует использовать с осторожностью в сочетании с бевацизумабом.

5. Критериями для лечения бевацизумабом являются: не плоскоклеточный НМРЛ, а также отсутствие в анамнезе кровохарканья. Бевацизумаб не следует назначать в качестве одного агента, если только он не является поддерживающей терапией, и первоначально использовался с химиотерапией.

6. Консолидирующая терапия Дурвалумабом для пациентов с неоперабельным процессом III стадии НМРЛ без прогрессирования заболевания после 2 или более циклов химиолучевой терапии

7. Пембролизумаб использовать в случае, если ранее не назначался. Пембролизумаб в комбинации с химиотерапией пеметрекседом и препаратом платины – при метастатическом неплюскоклеточном немелкоклеточном раке легкого, при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK), в 1-ой линии терапии.

8. Атезолизумаб в первой линии терапии взрослых пациентов сместнораспространенным или метастатическим НМРЛ при наличии экспрессии PD-L1 $\geq$ 50% на клетках опухоли или при наличии экспрессии PD-L1 $\geq$ 10% на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации;

9. Атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим неплюскоклеточным НМРЛ, независимо от уровня экспрессии PD-L1;

10. Атезолизумаб в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим неплюскоклеточным НМРЛ при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации, независимо от уровня экспрессии PD-L1;

11. Атезолизумаб во второй линии терапии взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ после предшествующей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1;

12. Амивантамаб\* во второй линии терапии у взрослых пациентов с положительной EGFR мутацией в 20 экзоне по типу инсерции при местнораспространенным или метастатическим НМРЛ после предшествующей химиотерапии;

13. Возможно использование нинтеданиба при местно-распространенном, метастатическом или местнорецидивирующем немелкоклеточном раке легкого после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом.

14. Комбинированный режим рамуцирумаба\* и эрлотиниба демонстрирует равную высокую эффективность у пациентов с активирующими мутациями в 19 и

21 экзоне (рамуцирумаб 10 мг/кг, в/в, каждые 2 нед. в комбинации с эрлотинибом 150 мг, внутрь, ежедневно).

15. Рекомендуется использование нинтеданиба в комбинации с доцетакселом при местно-распространенном, метастатическом или местнорецидивирующем НМРЛ в случае прогрессирования после химиотерапии первой линии.

#### Варианты цитотоксической терапии при плоскоклеточной карциноме

ECOG 0-1	ECOG 2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Карбоплатин / наб- паклитаксел (категория 1)</li> <li>• Карбоплатин / доцетаксел (категория 1)</li> <li>• Карбоплатин / гемцитабин (категория 1)</li> <li>• Карбоплатин / паклитаксел (категория 1)</li> <li>• Цисплатин / доцетаксел (категория 1)</li> <li>• Цисплатин / этопозид (категория 1)</li> <li>• Цисплатин / гемцитабин (категория 1)</li> <li>• Цисплатин / паклитаксел (категория 1)</li> <li>• Гемцитабин / доцетаксел (категория 1)</li> <li>• Гемцитабин / винорелбин (категория 1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наб-паклитаксел (паклитаксел/доцетаксел)</li> <li>• Карбоплатин / наб-паклитаксел</li> <li>• Карбоплатин / доцетаксел</li> <li>• Карбоплатин / этопозид</li> <li>• Карбоплатин / гемцитабин</li> <li>• Карбоплатин / паклитаксел</li> <li>• Доцетаксел</li> <li>• Гемцитабин</li> <li>• Гемцитабин / доцетаксел</li> <li>• Гемцитабин / винорелбин</li> <li>• Паклитаксел</li> </ul>

1. Паклитаксел, связанный с альбумином, может заменить либо паклитаксел, либо доцетаксел у пациентов, у которых наблюдались реакции гиперчувствительности после приема паклитаксела или доцетаксела, несмотря на премедикацию, или для пациентов, у которых противопоказаны стандартные премедикации (например, дексаметазон, блокаторы H<sub>2</sub>, блокаторы H<sub>1</sub>).

2. Атезолизумаб в первой линии терапии взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ при наличии экспрессии PD-L1  $\geq 50\%$  на клетках опухоли или при наличии экспрессии PD-L1  $\geq 10\%$  на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации;

3. Атезолизумаб во второй линии терапии взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ после предшествующей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1;

4. Схемы на основе карбоплатина часто используются для пациентов с сопутствующими заболеваниями или у тех, кто не переносит цисплатин.

5. Афатиниб используется для лечения взрослых пациентов при плоскоклеточном типе рака легкого во второй линии терапии, если предшествующая химиотерапия дала недостаточный результат.

## **МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК:**

EP

Цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день

Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й дни 1 раз в 3 нед

ES

Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й дни

Карбоплатин AUC 5-6 в 1 день

IP

Иринотекан 60 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15-й дни

Цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день

1 раз в 3 нед

IS

Иринотекан 60 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15-й дни

Карбоплатин AUC 5-6 в 1 день

1 раз в 3 нед

CAV

Циклофосфамид 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день +  
Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день

1 раз в 3 нед

CDE

Доксорубицин 45 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день+ Циклофосфамид 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день  
+Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в 1,2,3-й или 1, 3, 5-й дни 1 раз в 3 нед

CODE

Цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день +Винкристин 1 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день +Доксорубицин  
40 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день +Этопозид 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-3-й день

1 раз в 3 нед

Паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день за 3ч +Карбоплатин AUC 5-6 в 1-й день

1 раз в 3–4 недели

Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день+ Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день 1 раз в 3 недели

Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1; 8-й день

Цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день 1 раз в 3 недели

Доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день Циклофосфамид 1 г/м<sup>2</sup> в 1-й день Винкристин  
1,4 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день Метотрексат 30 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день

Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день +Ифосфамид 5000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день  
+Карбоплатин 300 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + Этопозид 180 мг/м<sup>2</sup> в 1; 2-й день

Циклофосфамид 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + Доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + Метотрексат 30 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день

CCNU (ломустин) 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в 4; 5; 6-й день + Цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup> в 2; 8-й день

Темозоломид 200 мг/м<sup>2</sup> в 1-5 день + Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в 1 день

Топотекан 2 мг/м<sup>2</sup> в 1-5 день и при MTS головного мозга МРЛ Интервал между курсами 3 недели

Иммунотерапия Дурвалумабом 1500 мг каждые 3 недели (21 день) в течение 4 циклов в комбинации с химиотерапией (этопозид + цисплатин / карбоплатин), с последующим переходом на 1500 мг каждые 4 недели в качестве монотерапии для пациентов с распространенным МРЛ в качестве 1 линии терапии, до прогрессирования заболевания или появления недопустимой токсичности

Атезолизумаб 1200 мг в 1-й день + карбоплатин АUC 5 в/в в 1-й день + этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3 нед. в течение 4 циклов с последующими введениями атезолизумаба 1200 мг в 1-й день каждые 3 нед. в поддерживающем режиме для терапии взрослых пациентов с распространенным МРЛ в первой линии.

### **Вторая линия химиотерапии МРЛ**

Несмотря на определенную чувствительность МРЛ к химио- и лучевой терапии. У большинства больных отмечается «рецидив» заболевания, и в этих случаях выбор дальнейшей лечебной тактики (химиотерапия 2-й линии) зависит от ответа пациентов на 1-ю линию лечения, интервала времени, прошедшего после его окончания и от характера распространения (локализация метастазов).

Принято различать больных с «чувствительным» рецидивом МРЛ (имевших полный или частичный ответ от первой линии химиотерапии и прогрессирование опухолевого процесса не ранее 3 месяцев после окончания терапии) и больных с «рефрактерным» рецидивом, прогрессировавших в процессе химиотерапии или менее чем через 3 месяца после ее окончания.

### **Критерии для оценки прогноза и выбора тактики лечения МРЛ**

Прогрессирование заболевания во время лечения	Рефрактерная форма
Рецидив в течение 2-3 месяцев от начала лечения	Резистентная форма
Рецидив после 3 месяцев от начала лечения	Чувствительная форма

При чувствительном рецидиве рекомендуется повторное применение терапевтического режима, который был эффективен ранее. Для больных с рефрактерным рецидивом целесообразно применение противоопухолевых препаратов или их комбинаций, не использовавшихся в предыдущей терапии.

### Тактика лечения «рецидивирующего» МРЛ

Чувствительные формы МРЛ: Рецидив > 3 мес. после окончания 1-й линии лечения	Реиндукционная терапия с использованием 1-й линии CAV Топотекан Этопозидвнутри
Рефрактерные формы МРЛ: лечение без эффекта или рецидивов < 3 мес. после окончания 1-й линии	Моно- или комбинированная химиотерапия препаратами, не использованными в 1-й линии

При чувствительных формах МРЛ при рецидивах применяется реиндукционная терапия с использованием той же схемы химиотерапии, которая была в 1-й линии. Для 2-й линии химиотерапии назначается схема CAV или топотекан. Схема CAV, как уже указывалось выше, ранее была схемой 1-й линии химиотерапии МРЛ, которая и сейчас может быть рекомендована для 1-й линии в случаях необходимости оказания «срочной» помощи больному, с выраженной одышкой и синдромом сдавления верхней полой вены или при наличии противопоказаний к использованию платиновых препаратов. В настоящее время схема CAV стала 2-й линией лечения МРЛ.

Больные с резистентной формой МРЛ могут также получать 2-ю линию химиотерапии. Хотя объективный эффект при этом достигается у небольшого процента больных. Химиотерапия может привести к стабилизации и/или замедлению темпа прогрессирования.

### Третья линия химиотерапии МРЛ

Эффективность 3-й линии химиотерапии распространенного МРЛ остается неизвестной. Больные в 3-й линии могут получать паклитаксел, гемцитабин,

ифосфамид, как в монотерапии, так и в комбинации с цисплатином или карбоплатином.

**Таблица 8**

**Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения).**

<b>Лекарственная группа</b>	<b>Международное непатентованное наименование ЛС</b>	<b>Способ применения</b>	<b>Уровень доказательности</b>
Алкилирующие агенты – комплексные соединения платины	цисплатин	75 мг/м <sup>2</sup> 1-й день, в/в	А
	карбоплатин	AUC 5-6 1-й день, в/в	А
Микротрубочковые ингибиторы – таксаны	доцетаксел	75 мг/м <sup>2</sup> 1-й день, в/в	А
	паклитаксел	175 мг/м <sup>2</sup> 1-й день, в/в	А
Микротрубочковые ингибиторы – алколоиды барвинка	винорелбин	25 мг/м <sup>2</sup> 1, 8, 15 дни, в/в	А
Моноклональные антитела к факторам роста и их рецепторам	бевацизумаб	7,5-15 мг/кг 1 раз в 3 недели до прогрессирования, в/в	А
	дурвалумаб	10 мг/кг в/в	А
	атезолизумаб	1200 мг в виде в/в инфузии	А
Противоопухолевые антибиотики – антрациклины	доксорубин	50-60 мг/м <sup>2</sup> 1-й день, в/в	В
Противоопухолевые антибиотики – флеомицины	блеомицин	30 мг, в/в, в/м, 1, 3 дни	С
Алкилирующие агенты – хлорэтиламины	ифосфамид	1500 мг/м <sup>2</sup> 1-5 дни, в/в	В
Антидот акролеина	месна	400 мг/м <sup>2</sup> 3 раза в день 1-5 дни, в/в	В
Антиметоболиты – аналоги цитидина	гемцитабин	1000 мг/м <sup>2</sup> 1-й, 8-й и 15-й день, в/в	А

Антиметаболиты– антифолаты	метотрексат	2,5 мг в 1-й и 2-1 дни каждой недели, внутри	В
Ингибиторы топоизомеразы I	топотекан	0,75-1,25 мг/м <sup>2</sup> в 1 - 3 дни, в/в	В
	иринотекан	140 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, в/в	В
Ингибиторы топоизомеразы II	этопозид	100 мг/м <sup>2</sup> 1-5 дни, в/в	А
Противоопухолевое средство, антиметаболит	пеметрексед	500 мг м <sup>2</sup> день 1 раз в/в	А
Противоопухолевое средство, алкилирующее соединение	темозоломид	200 мг/м <sup>2</sup> в/в	В
<b>Скачать (ссылки)</b>	<a href="https://diseases.medelement.com/disease/%D1%80%D0%B0%D0%BA-%D0%BB%D0%B5%D0%B3%D0%BA%D0%BE%D0%B3%D0%BE-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D0%BA-2022/17273">https://diseases.medelement.com/disease/%D1%80%D0%B0%D0%BA-%D0%BB%D0%B5%D0%B3%D0%BA%D0%BE%D0%B3%D0%BE-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D0%BA-2022/17273</a>		

\*не зарегистрирован на территории Республики Узбекистан

**Таблица 9**

**Перечень дополнительных лекарственных средств (имеющих 100% вероятности применения):**

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственных средств	Способ применения	Уровень доказательности
<b>Препараты, снижающие токсичность противоопухолевой терапии</b>	кальция фолинат	400 мг/м <sup>2</sup> в/в или 200 мг/м <sup>2</sup> в/в	В
	динатрия фолинат	400 мг/м <sup>2</sup> в/в или 200 мг/м <sup>2</sup> в/в	С
	динатрия левофолинат	200 мг/м <sup>2</sup> в/в или 100 мг/м <sup>2</sup> в/в	С
<b>Скачать (ссылки)</b>	<a href="https://diseases.medelement.com/disease/%D1%80%D0%B0%D0%BA-%D0%BB%D0%B5%D0%B3%D0%BA%D0%BE%D0%B3%D0%BE-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D0%BA-2022/17273">https://diseases.medelement.com/disease/%D1%80%D0%B0%D0%BA-%D0%BB%D0%B5%D0%B3%D0%BA%D0%BE%D0%B3%D0%BE-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D0%BA-2022/17273</a>		

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

#### **6.4 Хирургическое вмешательство:**

Радикальная операция является методом выбора в лечении больных с I–II стадиями и операбельных больных с IIIa стадией рака легкого.

Стандартными операциями являются лобэктомия (а также торакоскопические лобэктомии), билобэктомия или пневмонэктомия с удалением всех пораженных и непораженных лимфатических узлов корня легкого и средостения с окружающей их клетчаткой на стороне поражения (расширенные операции) и выполняются комбинированные операции (удаление пораженных опухолью участков соседних органов и средостения). При солитарных и единичных (до 4-х образований) метастатических образованиях целесообразно выполнять операции методом прецизионной техники (прецизионная резекция).

Все выполняемые операции на легких должны обязательно сопровождаться лимфодиссекцией, включающий в себя: бронхопульмональные, бифуркационные, паратрахеальные, парааортальные, параэзофагальные и лимфоузлы легочной связки (расширенная лоб-, билобэктомия и пневмонэктомия).

Объем оперативного вмешательства определяется степенью распространения и локализацией опухолевого поражения. Поражение в пределах паренхимы одной доли или локализация проксимального края карциномы на уровне сегментарных бронхов или дистальных отделов долевого и главного бронха является основанием для выполнения лобэктомии, билобэктомии и пневмонэктомии.

**Примечание.** При опухолевом поражении устья верхнедолевого и промежуточного бронха правого легкого, реже левого легкого должны выполняться реконструктивно-пластические операции. При вовлечении в процесс устья главных бронхов, бифуркации или нижней трети трахеи справа должны выполняться также реконструктивно-пластические операции.

### **Аспекты хирургического лечения**

Хирургическое лечение пациентов с РЛ 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 [78, 79].

Медиастинальная лимфодиссекция (удаление клетчатки с лимфатическими узлами регионарных зон метастазирования) является обязательным этапом операции независимо от объема удаляемой легочной ткани [78]. Цель медиастинальной 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 медиастинальную ипсилатеральную лимфодиссекцию, выполняемую вне зависимости от объема удаления легочной паренхимы и величины лимфатических узлов [78].

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 медиастинальной 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.

Сверхрасширенная медиастинальная 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 [78].

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 [78, 79].

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 [78, 79, 83, 85, 86, 87-89].

В последние годы широкое применение при клинической форме болезни I стадии получили анатомические резекции легкого с медиастиальной 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 [85, 86, 88, 89].

Рекомендации по определению объема хирургического вмешательства представлены ниже.

- Минимальным онкологически обоснованным объемом операции у пациентов рекомендуется считать лобэктомия, билобэктомия или пневмонэктомию с ипсилатеральной медиастиальной лимфодиссекцией для увеличения выживаемости пациентов [78, 79].

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

- При периферических опухолях размером до 2 см и низких функциональных кардиореспираторных резервах рекомендуется выполнение пациентам анатомической сегментэктомии легкого для увеличения выживаемости пациентов [78, 79].

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

- Сублобарные резекции (атипичная резекция, сегментэктомия) пациентам не рекомендуются [90].

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

Комментарии: исключение составляют пациенты 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 [84].

**Радиочастотная абляция** –это метод разрушения опухолевой ткани с помощью высокоэнергетических радиоволн, в процессе которого происходит нагревание клеток опухоли до высоких температур и, как следствие, их гибель. Относится к радикальным методам лечения, являясь альтернативой хирургическому лечению. Преимущество радиочастотной абляции в том, что данный метод малоинвазивен, и он не подразумевает никаких разрезов, что значительно снижает риск операционных осложнений.

#### **Показания к проведению РЧА опухолей легких:**

1) больные НМРЛ I–II стадий, не подлежащие хирургическому лечению по следующим причинам:

- сопутствующие заболевания;
- отказ пациента от хирургического лечения;

2) отсутствие внелегочных проявлений заболевания;

3) рецидив опухоли менее чем через 6 мес. после резекции легкого;

4) удаленная первичная опухоль (при метастазах в легких);

5) больные, имеющие несколько метастазов (всего не более 6) в разных долях легких;

6) менее 3 метастазов в каждом легком;

7) диаметр опухоли до 4 см;

8) опухоли, визуализируемые при РКТ;

9) локализация опухоли не ближе 1 см от прикорневых структур;

10) согласие больного на проведение лечения.

#### **Противопоказания к РЧА опухолей легких:**

##### *Абсолютные:*

- 1) некоррегируемая коагулопатия;
- 2) сепсис;
- 3) метастатический плеврит.

##### *Относительные:*

- 1) наличие у пациента искусственного водителя ритма;

- 2) опухолевые узлы прилежат к диафрагме либо располагаются ближе 1 см к прикорневым структурам;
- 3) расположение опухоли рядом с крупными сосудами (аорта, легочные артерии), пищеводом, грудной стенкой, диафрагмой;
- 4) близость сосудов > 3 мм в диаметре;
- 5) первичная опухоль не удалена;
- 6) более 3 метастазов в каждом легком;
- 7) общее количество метастазов более 6.

**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 пациента 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 пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи. Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию выносится после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

**6.5 Дальнейшее ведение:**

Динамическое наблюдение за излеченными больными:

- в течение первого года после завершения лечения – 1 раз каждые 3 месяца;
- в течение второго года после завершения лечения – 1 раз каждые 6 месяцев;
- с третьего года после завершения лечения – 1 раз в год.

*Методы обследования:*

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови (белок, креатинин, мочеви́на, билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза крови);
- коагулограмма (протромбиновый индекс, фибриноген, фибринолитическая активность, тромботест);
- рентгенография органов грудной клетки (2 проекции);
- УЗИ шейных и надключичных лимфоузлов;
- УЗИ ОБП;
- Фибробронхоскопия;
- Spiрография;
- компьютерная томография органов грудной клетки и средостения;
- МРТ головного мозга с контрастированием.

#### **5.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:**

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

#### **Эффект от проведенного лечения оценивается по критериям классификации RECIST:**

- **полный эффект** – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4-х недель;
- **частичный эффект** – уменьшение очагов на 30% и более;
- **прогрессирование** – увеличение очага на 20%, или появление новых очагов;
- **стабилизация** – нет уменьшения опухоли менее чем 30%, и увеличение более чем на 20%;
- сопроводительная терапия при раке легкого независимо от вида лечения;
- контроль спирографии в течение первого года каждые 3 месяца;
- в случае снижения жизненной емкости легких ниже 50% необходимо увлажненный кислород в условиях реабилитационного отделения онкологического

учреждения или терапевтического отделения городской или районной больницы, с контрольной спирографией в течение недели;

- контроль функции выброса левого желудочка при ЭхоКГ. При снижении ниже 50%, госпитализация в терапевтическое отделение городской или районной больницы

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ  
«РАК ЛЕГКОГО»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

- Коды МКБ:

<b>МКБ-10:</b>	
<b>Код</b>	<b>Название</b>
C33	– Злокачественное новообразование трахеи
C34	– Злокачественное новообразование бронхов и легкого
C34.0	– Злокачественное новообразование главных бронхов, киля 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
Скачать (ссылка с МКБ-10): <a href="https://mkb-10.com/index.php?pid=1176">https://mkb-10.com/index.php?pid=1176</a>	
<b>МКБ-11:</b>	
<b>Код</b>	<b>Название</b>
2C24	Злокачественное новообразование трахеи
2C24.0	Аденокарцинома трахеи
2C24.1	Плоскоклеточный рак трахеи
2C24.2	Злокачественные эпителиальные новообразования трахеи, неуточненного типа
2C24.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования трахеи
2C24.Z	Злокачественные новообразования трахеи, неуточненные
2C25	Злокачественные новообразования бронхов или легкого
2C25.0	Аденокарцинома бронха или легкого
2C25.1	Мелкоклеточный рак бронха или легкого
2C25.2	Плоскоклеточный рак бронхов или легких
2C25.3	Крупноклеточный рак бронхов или легких
2C25.4	Карциноидные или другие злокачественные нейроэндокринные новообразования бронхов или легких

2C25.5	Злокачественное эпителиальное новообразование бронха или легкого неуточненное
2C25.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования бронхов или легкого
Скачать (ссылка с МКБ-11): <a href="https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1826627197">https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1826627197</a>	

## 1. Основная часть

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

[https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group\\_populations=0&cancers=15&types=1](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=15&types=1)):

**Рак легкого** – опухоль эпителиального происхождения, развивающаяся в слизистой оболочке бронха, бронхиол и слизистых бронхиальных желез (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20106398/>).

По данным Международного Агентства Изучения Рака – GLOBOCAN, в 2022 году всего выявлено 2 480 675 случаев рака трахеи, бронхов и легких и 1 817 469 человек умерли от этого вида рака.

Рак легкого (РЛ) – 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 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285222/>).

У подавляющего большинства пациентов, страдающих от РЛ (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 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20669512/>).

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) представляет собой один из подтипов рака легкого, который отличается от мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) видом опухолевых клеток под микроскопом. В НМРЛ входят следующие гистологические формы рака легкого: аденокарцинома, плоскоклеточный рак и крупноклеточный (недифференцированный) рак. Все они диагностируются одинаково, но имеют особенности лечения.

Рак легкого – одно из самых часто встречающихся опухолевых заболеваний в Европе. На НМРЛ приходится около 85-90% всех случаев рака легкого. Курение является основным фактором риска развития рака легкого. Немелкоклеточный рак легких (НМРЛ): это наиболее распространенный тип рака легких, на его долю приходится 80-90% всех случаев рака легких (Planchard et al., 2018).

В Европе отмечается снижение смертности от рака легкого у мужчин, тогда как у женщин отмечен рост – это отражает различие в тенденциях курения между полами.

Три основных гистологических подтипа НМРЛ:

- Аденокарцинома: около 40% всех случаев рака легкого являются аденокарциномой. Это опухоли из железистых клеток, продуцирующих слизь, которые выстилают дыхательные пути.

- Плоскоклеточный рак: около 25-30% всех случаев рака легкого являются плоскоклеточным раком. Этот тип рака развивается из эпителиальных клеток, которые выстилают дыхательные пути, и обычно вызван курением.

- Крупноклеточная (недифференцированная) карцинома: этот тип составляет около 10-15% всех случаев рака легкого. Его название связано с тем, как опухолевые клетки выглядят под микроскопом

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2023 год рак бронхов и легкого в структуре общей онкологической заболеваемости в Республике Узбекистан занимает 5-место (2-место у мужчин – 6,3, 8-место среди женщин – 3,0) и заболеваемость РЛ на 100 тыс населения составляет 4,6 случаев. В 2023 году впервые выявлены всего 1700 больных РЛ. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено 11,1% случаев. Удельный вес больных с диагнозом РЛ, подтвержденным морфологически составляет 81,1%. 0,9% случаев выявлен в I стадии заболевания, 19,5% - во II стадии, 37,3% - в III стадии и 35,7% - на IV стадии. У 6,6% больных стадия заболевания не удалось установить. В начале 2024 года с РЛ под диспансерным наблюдением состояли 3218 больные и болезненность составлял 8,7 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при РЛ в республике составляет 25,3% и 1-годичная летальность – 32,6%. В Республике Узбекистан в 2023 году от РЛ умерло 1207 больных, что смертность на 100 тыс.населения составляет 3,3 и занимает 3-место после рака молочной железы и рака желудка.

## **2. Методы, подходы и процедуры диагностики.**

### **1) цель проведения процедуры или вмешательства:**

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

### **2) противопоказания к процедуре или вмешательству:**

- тяжелое состояние больного ECOG III–IV;

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

### **3) показания к процедуре или вмешательству;**

- наличие рака легкого любой распространенности с обязательной морфологической верификацией диагноза после оперативного лечения или биопсии;
- наличие вторичной (метастатической, или без первичного выявленного очага), опухоли с морфологическим подтверждением диагноза после оперативного лечения или открытой биопсии, или отсутствия морфологического подтверждения метастаза, но наличия гистологической верификации первичного очага рака легкого.

### **Химио и/или лучевая терапия проводится с целью:**

- уничтожения опухолевых клеток;
- уменьшения размера образования, остановки его роста;
- предотвращения рецидива рака легкого;
- Как основной метод лечения она показана при распространенных формах рака легкого, в котором поражается весь организм. Специалисты тщательно подбирают дозу препарата: если она окажется слишком маленькой, то шанс на излечение снизится, а если высокой, возрастет риск побочных эффектов.

### **Принципы хирургического лечения**

Радикальная операция является методом выбора в лечении больных с I–II стадиями и операбельных больных с IIIa стадией рака легкого.

Стандартными операциями являются лобэктомия (а также торакоскопические лобэктомии), билобэктомия или пневмонэктомия с удалением всех пораженных и

непораженных лимфатических узлов корня легкого и средостения с окружающей их клетчаткой на стороне поражения (расширенные операции) и выполняются комбинированные операции (удаление пораженных опухолью участков соседних органов и средостения). При солитарных и единичных (до 4-х образований) метастатических образованиях целесообразно выполнять операции методом прецизионной техники (прецизионная резекция).

Все выполняемые операции на легких должны обязательно сопровождаться лимфодиссекцией, включающий в себя: бронхопульмональные, бифуркационные, паратрахеальные, парааортальные, параэзофагальные и лимфоузлы легочной связки (расширенная лоб-, билобэктомия и пневмонэктомия).

Объем оперативного вмешательства определяется степенью распространения и локализацией опухолевого поражения. Поражение в пределах паренхимы одной доли или локализация проксимального края карциномы на уровне сегментарных бронхов или дистальных отделов долевого и главного бронха является основанием для выполнения лобэктомии, билобэктомии и пневмонэктомии.

**Примечание.** При опухолевом поражении устья верхнедолевого и промежуточного бронха правого легкого, реже левого легкого должны выполняться реконструктивно-пластические операции. При вовлечении в процесс устья главных бронхов, бифуркации или нижней трети трахеи справа должны выполняться также реконструктивно-пластические операции.

### **Аспекты хирургического лечения**

Хирургическое лечение пациентов с РЛ 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 [78, 79].

Медиастинальная лимфодиссекция (удаление клетчатки с лимфатическими узлами регионарных зон метастазирования) является обязательным этапом операции независимо от объема удаляемой легочной ткани [78]. Цель медиастинальной 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 медиастинальную ипсилатеральную

лимфодиссекцию, выполняемую вне зависимости от объема удаления легочной паренхимы и величины лимфатических узлов [78].

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 медиастинальной 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 медиастинальная 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 [78].

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 [78, 79].

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 [78, 79, 83, 85, 86, 87-89].

В последние годы широкое применение при клинической форме болезни I стадии 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 [85, 86, 88, 89].

Рекомендации по определению объема хирургического вмешательства представлены ниже.

- Минимальным онкологически обоснованным объемом операции у пациентов рекомендуется считать лобэктомию, билобэктомию или пневмонэктомию с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией для увеличения выживаемости пациентов [78, 79].

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

- При периферических опухолях размером до 2 см и низких функциональных кардиореспираторных резервах рекомендуется выполнение пациентам анатомической сегментэктомии легкого для увеличения выживаемости пациентов [78, 79].

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

- Сублобарные резекции (атипичная резекция, сегментэктомия) пациентам не рекомендуются [90].

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

Комментарии: исключение составляют пациенты 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 [84].

## **Противопоказания к хирургическому лечению при немелкоклеточного рака легкого:**

- наличие у пациента признаков неоперабельности и тяжелой сопутствующей патологии;
- при отделенных метастазах (в печень, легкие, головной мозг, отделенные лимфатические узлы и т.д.);
- при наличии опухолевых клеток в плевральной жидкости;
- обширные гематогенные метастазирования, диссеминированного опухолевого процесса;
- хронические декомпенсированные и/или острые функциональные нарушения дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы;
- аллергия на препараты, используемые при общей анестезии.

## **4) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство [8]:**

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

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

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

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

**Перечень обязательных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:**

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
2. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочеви́на, креатинин, мочева́я кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
3. Определение группы крови по системам АВО;
4. Определение резус-фактора;
5. Общий анализ мочи;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ
8. ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV) методом ИФА
9. ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно)
10. Комплекс серологических реакций на сифилис;
11. Анализ крови на онкомаркеры (нейронспецифической енолазы при мелкоклеточном раке легкого, растворимого фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) в крови, антигена плоскоклеточной карциномы (squamous cell carcinoma antigen, SCC) в крови, CYFRA 21-1 в крови, антигена аденогенных типов рака СА-125 в крови при аденокарциноме, CYFRA 21.1 и SCC в крови, ракового эмбрионального антигена при крупноклеточном раке).
12. Рентген исследование (скопия, графия) грудной клетки;
13. Мультисрезная компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием сосудов средостения;
14. Фибробронхоскопия с биопсией;
15. Спирография;
16. Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек, надключичных л/узлов, плевральной полости, перикарда, периферических лимфоузлов);
17. Цитологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) \*;
18. Гистологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) \*;
19. ЭКГ;
20. ЭхоКГ;

**Перечень дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:**

1. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР;
  2. ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно);
  3. ПЦР на COVID-19;
  4. Определение КЩС и газов крови;
  5. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
  6. Стандартное цитогенетическое исследование;
  7. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
  8. ProBNP;
  9. Прокальцитонин;
  10. Антитромбин III, Д-димер;
  11. Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ;
  12. ИФТ периферической крови;
  13. Стандартное –цитогенетическое исследование;
  14. Иммуногистохимическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) \*;
  15. Молекулярно-генетическое исследования опухолей (биопсийных и послеоперационных материалов, стеклоблоков, жидкостей, свободно циркулирующие опухоли ДНК): (EGFR, T790M, ALK, ROS1, PD-L1, BRAF, KRAS, Мутация MET с утратой 14-го экзона)
  16. ПЭТ/КТ всего тела\*\*;
  17. Рентгенография придаточных пазух носа;
  18. Ортопантомограмма;
  19. Компьютерная томография брюшной полости;
  20. КТ головы, шеи с контрастированием;
  21. Фиброэзофагогастродуоденоскопия;
  22. Колоноскопия;
  23. УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
  24. МРТ-головного мозга;
  25. Рентгеноскопическое исследование желудка, 12 перстной кишки и поджелудочной железы с контрастированием (двойное контрастирование);
  26. Холтеровское – мониторирование ЭКГ;
- \* В случае если не было проведено ранее;

**\*\* В дебюте заболевания и при рестадировании необходимо проведение;**

## **б) Требования к проведению процедуры или вмешательства:**

### **Правила организации деятельности хирургического (торакального онкохирургического) отдела онкологического учреждения**

Настоящие правила устанавливают порядок организации деятельности онкологических отделений хирургических методов лечения (далее - Отделение) онкологического стационара (онкологического центра и его филиалов), иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями (далее - медицинские организации).

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

Кочная мощность Отделения должна составлять от 25 до 50 коек.

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

- отделения рентгенодиагностики, включающего рентгеновский кабинет, кабинет рентгеновский маммографический, кабинет рентгеновской компьютерной томографии, организованного в соответствии с правилами проведения рентгенологических исследований <1>;
- отделения функциональной диагностики, организованного в соответствии с правилами проведения функциональных исследований <1>;
- кабинета (отделения) ультразвуковой диагностики, организованного в соответствии с правилами проведения ультразвуковых исследований <1>;
- эндоскопического отделения, организованного в соответствии с правилами проведения эндоскопических исследований <1>;
- клинко-диагностической лаборатории;
- отделения реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения или отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения, организованных в соответствии с порядком

оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология" <2>;

- операционного блока, организованного в соответствии с приложениями к Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях;
- отделения противоопухолевой лекарственной терапии, организованного в соответствии с приложениями к Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях;
- кабинет трансфузиологии, организованный в соответствии с порядком оказания медицинской помощи населению по профилю "трансфузиология" <3>;

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

В структуре Отделения рекомендуется предусматривать:

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

### **Правила организации деятельности операционного блока**

В структуре операционного блока рекомендуется предусмотреть:

- санпропускник с санузлом;
- предоперационные;
- операционные;
- мочную;
- помещение для хранения и подготовки донорской крови и (или) ее компонентов к трансфузии;
- помещения для хранения медицинских изделий;
- комнату для переодевания одежды;

- комнату временного пребывания пациента после операции;
- стерилизационную;
- протокольную (при наличии более 4-х операционных);
- кабинет старшей медицинской сестры;
- помещение для хранения послеоперационных отходов;
- помещение для хранения и подготовки гипсовых бинтов (для отделения опухолей костей и мягких тканей);

**А) Квалифицированный персонал.**

**Таблица 10. Рекомендуемые штатный нормативы отделения торакальной онкологии**

<b>№ п/п</b>	<b>Наименование должности</b>	<b>Количество должностей</b>
1.	Заведующий отделением - врач-онколог	1
2.	Врач-онколог	1 на 10 коек
3.	Медицинская сестра палатная	4,75 на 15 коек для обеспечения круглосуточной работы
4.	Медицинская сестра процедурной	1 на кабинет
5.	Медицинская сестра перевязочной	1 на 25 коек
6.	Старшая медицинская сестра	1
7	Младшая медицинская сестра по уходу за пациентами	1 на 15 коек
8	Санитар	4,75 на 15 коек для обеспечения; круглосуточной работы; 1 (для работы в процедурной и перевязочной); 1 на 30 коек; 2 на 30 коек
9	Сестра-хозяйка	1

**Таблица 11. Рекомендуемые штатные нормативы операционного блока онкологического учреждения**

№ п/п	Наименование должности	Количество должностей
1.	Заведующий отделением - врач-онколог, врач-хирург	1 на операционный блок
2.	Старшая операционная медицинская сестра	1 на операционный блок
3.	Операционная медицинская сестра	1,5 на 1 плановую операционную 4,75 на 1 круглосуточную операционную
4.	Сестра-хозяйка	1
5.	Санитар	1 на 1 плановую операционную 4,75 на 1 круглосуточную операционную

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

**Для проведения лучевой терапии:**

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

- пластины термопластические (маски)

## **7) требования к подготовке пациента:**

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

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

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

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

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

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

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

- гепатопротекторы;
- противорвотные средства;
- иммуномодуляторы;
- пробиотики и др.

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

## **8) индикаторы эффективности процедуры или вмешательства.**

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

#### **Критерии эффективности лечения:**

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

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО  
НОЗОЛОГИИ «РАК ЛЕГКОГО»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

- Коды МКБ:

<b>МКБ-10:</b>	
<b>Код</b>	<b>Название</b>
C33	– Злокачественное новообразование трахеи
C34	– Злокачественное новообразование бронхов и легкого
C34.0	– Злокачественное новообразование главных бронхов, киля 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
Скачать (ссылка с МКБ-10): <a href="https://mkb-10.com/index.php?pid=1176">https://mkb-10.com/index.php?pid=1176</a>	
<b>МКБ-11:</b>	
<b>Код</b>	<b>Название</b>
2C24	Злокачественное новообразование трахеи
2C24.0	Аденокарцинома трахеи
2C24.1	Плоскоклеточный рак трахеи
2C24.2	Злокачественные эпителиальные новообразования трахеи, неуточненного типа
2C24.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования трахеи
2C24.Z	Злокачественные новообразования трахеи, неуточненные
2C25	Злокачественные новообразования бронхов или легкого
2C25.0	Аденокарцинома бронха или легкого
2C25.1	Мелкоклеточный рак бронха или легкого
2C25.2	Плоскоклеточный рак бронхов или легких
2C25.3	Крупноклеточный рак бронхов или легких
2C25.4	Карциноидные или другие злокачественные нейроэндокринные новообразования бронхов или легких

2C25.5	Злокачественное эпителиальное новообразование бронха или легкого неуточненное
2C25.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования бронхов или легкого
Скачать (ссылка с МКБ-11): <a href="https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1826627197">https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1826627197</a>	

## 1. Основная часть

### - Введение

**Рак легкого** – опухоль эпителиального происхождения, развивающаяся в слизистой оболочке бронха, бронхиол и слизистых бронхиальных желез (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20106398/>).

По данным Международного Агентства Изучения Рака – GLOBOCAN, в 2022 году всего выявлено 2 480 675 случаев рака трахеи, бронхов и легких и 1 817 469 человек умерли от этого вида рака.

Рак легкого (РЛ) – 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 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285222/> ).

У подавляющего большинства пациентов, страдающих от РЛ (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 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20669512/> ).

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) представляет собой один из подтипов рака легкого, который отличается от мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) видом опухолевых клеток под микроскопом. В НМРЛ входят следующие гистологические формы рака легкого: аденокарцинома, плоскоклеточный рак и крупноклеточный (недифференцированный) рак. Все они диагностируются одинаково, но имеют особенности лечения.

Рак легкого – одно из самых часто встречающихся опухолевых заболеваний в Европе. На НМРЛ приходится около 85-90% всех случаев рака легкого. Курение является основным фактором риска развития рака легкого. Немелкоклеточный рак легких (НМРЛ): это наиболее распространенный тип рака легких, на его долю приходится 80-90% всех случаев рака легких (Planchard et al., 2018).

В Европе отмечается снижение смертности от рака легкого у мужчин, тогда как у женщин отмечен рост – это отражает различие в тенденциях курения между полами.

Три основных гистологических подтипа НМРЛ:

- Аденокарцинома: около 40% всех случаев рака легкого являются аденокарциномой. Это опухоли из железистых клеток, продуцирующих слизь, которые выстилают дыхательные пути.

- Плоскоклеточный рак: около 25-30% всех случаев рака легкого являются плоскоклеточным раком. Этот тип рака развивается из эпителиальных клеток, которые выстилают дыхательные пути, и обычно вызван курением.

- Крупноклеточная (недифференцированная) карцинома: этот тип составляет около 10-15% всех случаев рака легкого. Его название связано с тем, как опухолевые клетки выглядят под микроскопом

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2023 год рак бронхов и легкого в структуре общей онкологической заболеваемости в Республике Узбекистан занимает 5-место (2-место у мужчин – 6,3, 8-место среди женщин – 3,0) и заболеваемость РЛ на 100 тыс населения составляет 4,6 случаев. В 2023 году впервые выявлены всего 1700 больных РЛ. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено 11,1% случаев. Удельный вес больных с диагнозом РЛ, подтвержденным морфологически составляет 81,1%. 0,9% случаев выявлен в I стадии заболевания, 19,5% - во II стадии, 37,3% - в III стадии и 35,7% - на IV стадии. У 6,6% больных стадия заболевания не удалось установить. В начале 2024 года с РЛ под диспансерным наблюдением состояли 3218 больные и болезненность составлял 8,7 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при РЛ в республике составляет 25,3% и 1-годичная летальность – 32,6%. В Республике Узбекистан в 2023 году от РЛ умерло 1207 больных, что смертность на 100 тыс.населения составляет 3,3 и занимает 3-место после рака молочной железы и рака желудка.

## 2) Определение – профилактики или реабилитации.

**Профилактическая медицина** (ссылка на источник: [https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%B%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F\\_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%B%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0)) (профилактикология, греч. Πρόφύλακτικός — «предохранительный» [59] и λόγος — «учение, наука») — наука и практика в медицине, комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения заболеваний и травм, недопущение и устранение факторов риска их развития [60][61].

Собственно профилактика подразделяется на [62]:

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

В рамках профилактики также существуют специфическая профилактика инфекционных заболеваний и психопрофилактика [62].

Профилактика — основное направление медицины [60][63] и включает в себя мероприятия государственного, социально-экономического, гигиенического и лечебно-медицинского характера с целью обеспечить высокое состояние здоровья и предупредить возникновение болезней. Подразумевает под собой не только проведение медицинских манипуляций, но и мероприятия законодательного, организационного, экологического [64], архитектурно-планировочного, санитарно-технического, просветительского по медицинским вопросам населения характера [65]. Основывается на научном статистическом причинно-следственном анализе связи факторов и рисков с заболеваниями [66][67].

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

Используемые профилактические мероприятия стремятся продлить полноценную здоровую жизнь человека, с помощью определения изменений в организме отдельно взятого человека, которые могут привести в дальнейшем к заболеваниям и принять адресные меры, направленные на предотвращение болезней. Подобный индивидуализированный подход к профилактике заболеваний рассматривается превентивной медициной [68][69].

**Медицинская реабилитация** (ссылка на источник: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F>) (от лат. *rehabilitatio*, восстановление [73]) — комплекс медицинских, педагогических, психологических и иных видов мероприятий, направленных на максимально возможное восстановление или компенсацию нарушенных или полностью утраченных, в результате болезни или травмы, нормальных психических и физиологических функций (потребностей) человеческого организма, его трудоспособности. Примеры потребностей: быть здоровым, двигательная активность, свобода передвижения, самостоятельность действий, общение с людьми, получение необходимой информации, самореализация через трудовую и иные виды деятельности [74][75][76].

В отличие от лечения, реабилитация проводится во время отсутствия острой фазы патологического процесса в организме [77].

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

### **3) Виды профилактики или реабилитации.**

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

- 1. Первичная профилактика** — система мер предупреждения возникновения и воздействия факторов риска развития заболеваний (дезинсекция, вакцинация, рациональный режим труда и отдыха, рациональное качественное питание, физическая активность, охрана окружающей среды). Ряд мероприятий первичной профилактики может осуществляться в масштабах государства. Предотвращение болезней и создание хорошего самочувствия продлевает продолжительность нашей жизни[72]. Мероприятия по укреплению здоровья не нацелены на конкретное заболевание или состояние, а способствуют укреплению здоровья. С другой стороны, особая защита нацелена на тип или группу заболеваний и дополняет цели укрепления здоровья[72]. Основные принципы первичной профилактики: 1) непрерывность профилактических мероприятий (на протяжении всей жизни, начиная ещё в антенатальном периоде); 2) дифференцированный характер профилактических мероприятий; 3) массовость профилактики; 4) научность профилактики; 5) комплексность профилактических мер (участие в профилактике лечебных учреждений, органов власти, общественных организаций, населения) [71].
- 2. Вторичная профилактика** — комплекс мероприятий, направленных на устранение выраженных факторов риска, которые при определенных условиях (стресс, ослабление иммунитета, чрезмерные нагрузки на любые другие функциональные системы организма) могут привести к возникновению, обострению и рецидиву заболевания. Наиболее эффективным методом вторичной профилактики является диспансеризация как комплексный метод раннего выявления заболеваний, динамического наблюдения, направленного лечения, рационального последовательного оздоровления [71].
- 3. Некоторые специалисты-профилактикологи предлагают термин «третичная профилактика»** как комплекс мероприятий по реабилитации больных, утративших возможность полноценной жизнедеятельности. Третичная профилактика имеет целью социальную (формирование уверенности в собственной социальной пригодности), трудовую (возможность восстановления трудовых навыков), психологическую (восстановление поведенческой активности) и медицинскую (восстановление функций органов и систем организма) **реабилитацию** [71].

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

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

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

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

## **2. Принципы проведения общественных профилактических мероприятий и индивидуальной профилактики:**

### **Первичная профилактика рака легких**

Под первичной профилактикой понимают систему мер, направленных на предотвращение заболевания путем устранения причин его возникновения. Это общие рекомендации, которые нужно соблюдать всем людям, чтобы снизить риск онкологии. Первичная профилактика затрагивает организацию питания и образа жизни.

### **Питание**

Питание должно быть регулярным, сбалансированным. Для профилактики онкологии нужно придерживаться следующих рекомендаций:

- В рационе должно быть как можно больше овощей и фруктов.
- Вместе с пищей нужно получать как можно больше витамина С, Е, группы В.
- Каждый день нужно есть клетчатку (содержится в злаках, фруктах, овощах).
- В рационе должны быть цельнозерновые крупы, бобовые, злаки.

- Источником белка может быть рыба, мясо птицы, нежирное мясо.
- Нужно ограничить потребление «вредных» продуктов: жирного, сладкого, соленого, острого, копченого.

## **Образ жизни**

Для профилактики онкологии легких нужно вести здоровый образ жизни, соблюдая следующие рекомендации:

- Откажитесь от курения и алкоголя.
- Укрепляйте иммунитет — контролируйте состояние здоровья, чаще бывайте на свежем воздухе, закаляйтесь.
- Лечите инфекционные заболевания, не допускайте появления хронических инфекций или воспалений. Проходите вакцинацию для профилактики инфекций.
- При наличии фактора риска, связанного с профессией, соблюдайте технику безопасности.
- Ведите активный образ жизни, занимайтесь спортом, уделяйте физической активности хотя бы 30 минут в день.
- Контролируйте уровень стресса и психологических нагрузок.
- Следите за качеством и продолжительностью сна — каждый день нужно спать не меньше 7–9 часов.

Правильное питание и здоровый образ жизни обеспечивают профилактику не только онкологических, но и многих других заболеваний. Чтобы правильно выстроить рацион с учетом особенностей здоровья и существующих рисков болезней, обратитесь к диетологу. Получить рекомендации по укреплению здоровья и иммунитета, а также профилактике инфекций можно у врача общей практики.

## **Вторичная профилактика рака легких**

Вторичная профилактика — это меры, направленные на пресечение или ослабление уже возникшего в организме патологического процесса и предупреждение неблагоприятных заболеваний. Ее задача - остановить болезнь на ранней стадии. К методам вторичной профилактики относятся скрининговые программы, которые необходимы всем, у кого риск заболеть раком легких повышен.

Ежегодно проходить обследование необходимо:

- Тем, кто курит. Если человек выкуривает до 1 пачки сигарет в день, ежегодный скрининг нужен при стаже курения в 20 лет. Если в день курильщик выкуривает больше 2 пачек сигарет, он попадает в группу риска уже после 15 лет курения.
- Людям старше 55 лет. Особенно важно регулярно обследоваться тем, у кого есть хронические заболевания органов дыхания или хронические инфекции.
- Работникам вредных производств. При стаже работы больше 10 лет угроза для здоровья возрастает. Необходимо контролировать состояние легких.
- Тем, кто долго живет в районах с экологически неблагоприятной обстановкой, с сильно загрязненным воздухом.

При профилактическом обследовании выполняют рентгенографию или компьютерную томографию легких.

Все взрослые люди ежегодно должны делать флюорографию. Это исследование проверяет состояние легких, но оно не выявляет рак на ранней стадии. Поэтому тем, кто находится в группе риска, нужно проходить дополнительное обследование. Его можно спланировать, обратившись к пульмонологу или к онкологу.

### **Третичная профилактика рака легких**

Это меры профилактики рецидива рака легких для тех, кто уже перенес это заболевание. Они нужны, чтобы снизить риск метастазирования, а также появления других форм онкологии.

Для профилактики рецидива нужно:

- исключить курение и употребление алкоголя;
- укреплять иммунитет;
- не допускать появления острых инфекций;
- строго соблюдать рекомендации лечащего врача в период реабилитации.

Все пациенты проходят регулярные профилактические обследования:

- осмотр;
- консультация врача;
- рентгенография легких;
- клинический и биохимический анализ крови.
- УЗИ, МРТ или КТ зоны операции.

График осмотров зависит от стадии онкологического заболевания, от состояния здоровья пациента. В первые 1–2 года после операции посещать онколога нужно каждые 3–6 месяцев, затем ежегодно.

Если рак был выявлен на III или IV стадии, пациенту может быть назначена адъювантная терапия — «профилактическая» химиотерапия или лечение другими методами. Пока эта терапия не будет завершена, посещать онколога нужно будет регулярно.

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

- Пациентам рекомендуется отказ от курения, как от активного, так и от пассивного, с целью профилактики возникновения РЛ. Существует прямо пропорциональная зависимость между количеством сигарет, выкуриваемых за день, и риском возникновения РЛ. Пассивное курение повышает риск развития РЛ на 20–30% [81, 82].

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

- Рекомендуется пациентам своевременное лечение заболеваний легких (например, хроническая обструктивная болезнь легких), которые могут повышать риск возникновения рака легкого [81, 82].

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

- Рекомендуется использовать современные средства защиты лицам, контактирующим с веществами, обладающими канцерогенным действием: асбестом, хромом, никелем, кадмием, мышьяком, дизельным топливом и прочими с целью первичной профилактики [81, 82].

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

- **Рекомендуется** соблюдать следующую периодичность наблюдения врачом-онкологом пациентов в удовлетворительном состоянии после радикального лечения РЛ: каждые 3 мес в течение первых 3 лет и каждые 6 мес в течение 4-го и 5-го годов. Применяются следующие методы наблюдения: физикальный осмотр, ультразвуковое исследование и рентгенография грудной клетки или КТ. МРТ головного мозга, остеосцинтиграфия проводятся 1 раз в год. Через 5 лет после операции обследование проходят раз в год [82].

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

- Не рекомендуется проведение ПЭТ/КТ в качестве метода наблюдения пациентов [81, 82].

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

- Пациентам с МРЛ, которым не было выполнено профилактическое облучение головного мозга, **рекомендуется** проведение МРТ головного мозга каждые 3–4 мес в течение первых 2 лет [82].

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

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

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

### **4.1. Предреабилитация**

- Пациентам перед проведением оперативного вмешательства **рекомендуется** проведение физической 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 [91].

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

**Комментарий:** *аэробная направленность физической предреабилитации улучшает крово- и лимфообращение, вентиляционную активность легких, повышает толерантность к физическим нагрузкам, а также качество жизни [92].*

- Пациентам перед проведением оперативного вмешательства **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 % [93].

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

*Комментарии: эффективное применение дыхательной гимнастики в ходе предреаби-литации снижает частоту послеоперационных легочных осложнений и сокращает срок пребывания в стационаре [94].*

#### **4.2. Первый этап реабилитации после хирургического лечения**

- Пациентам в раннем послеоперационном периоде **рекомендуется** использовать тактику fast track rehabilitation («быстрый путь») и ERAS (early rehabilitation after surgery – медицинская реабилитация пациента, перенесшего операцию по поводу онкологического заболевания), включающую комплексное обезболивание, раннее энтеральное питание, отказ от рутинного применения зондов и дренажей, раннюю мобилизацию пациентов в 1-е сутки после операции [94, 95].

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

*Комментарии: данная тактика снижает риск ранних послеоперационных осложнений, уменьшает длительность пребывания в стационаре и частоту повторных госпитализаций [96]. Кроме того, ранняя мобилизация в комплексе с применением антикоагулянтов и эластической компрессии нижних конечностей способствует профилактике тромбозов и тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде [96].*

- Пациентам после проведения лобэктомии **рекомендуется** рассматривать возможность кинезиологического тейпирования, которое достоверно снижает интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде [97].

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

- Пациентам после проведения лобэктомии **рекомендуется** глубокая высокочастотная осцилляция и вибрационный массаж грудной клетки, проводимые в раннем послеоперационном периоде, которые увеличивают объем форсированного выдоха в раннем послеоперационном периоде, способствуя возрастанию парциального давления кислорода в артериальной крови [98].

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

### 4.3. Второй этап реабилитации после хирургического лечения

- Пациентам, перенесшим оперативные вмешательства по поводу РЛ, **рекомендуется** адекватная физическая активность, чередование аэробных и анаэробных нагрузок, сочетание дыхательных статических и динамических упражнений с целью улучшения показателей внешнего дыхания, повышения общей физической работоспособности, расширения адаптивных возможностей организма, улучшения качества жизни пациентов [99, 100]

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

- Пациентам, перенесшим оперативные вмешательства по поводу РЛ, **рекомендуются** регулярные занятия лечебной физкультурой, которая улучшает функцию внешнего дыхания, увеличивает выносливость, положительно влияет на психологический статус пациента, уменьшает выраженность тревожности и депрессии, слабости, болевого синдрома, улучшает настроение [100, 101].

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

**Комментарии:** *после комбинированного лечения злокачественных новообразований легких работа с медицинским психологом, методики релаксации, методы когнитивно-поведенческой терапии снижают симптомы депрессии и тревоги [102–105].*

### 4.4. Третий этап реабилитации после хирургического лечения

- Пациентам после комплексного лечения РЛ **рекомендуется** вести активный образ жизни с целью достижения компенсированного функционального состояния, ускорения социальной адаптации и предотвращения формирования хронического стрессорного состояния [101].

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

**Комментарии:** *Лечебная физкультура и повышение физической активности сопровождаются уменьшением слабости, повышением мобильности пациента, снижают уровень депрессии, улучшают качество жизни и являются мерой профилактики сердечно-сосудистых и легочных осложнений [106, 107]. Применение методик аудиовизуальной релаксации достоверно уменьшает выраженность болевого синдрома, усталости, тревожности, улучшает качество жизни и социальную адаптацию пациента [108].*

#### 4.5. Реабилитация при химиотерапии

- Пациентам, получающим ХТ, рекомендуется проведение сеансов акупунктуры, которая увеличивает уровни ИЛ-2, CD3+ и CD4+, уменьшает супрессию костного мозга, а также снижает слабость и тошноту, улучшает показатели качества жизни [109].

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

- При возникновении индуцированной ХТ полинейропатии пациентам **рекомендуется** выполнять физические упражнения, практиковать терренное лечение (лечение ходьбой) с целью контроля клинических проявлений полинейропатии [110].

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

*Комментарий: упражнения на тренировку баланса более эффективны для коррекции полинейропатии, чем сочетание упражнений на выносливость и силовых упражнений [111]; регулярное выполнение комплексов лечебной физкультуры на фоне ХТ снижает частоту развития кардиальных осложнений [111].*

- В комплексном лечении периферической полинейропатии на фоне ХТ пациентам **рекомендуется** применение по показаниям физиотерапевтических методов лечения: низкоинтенсивной лазеротерапии, низкочастотной магнитотерапии, чрескожной электростимуляции [112, 113].

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

- Для профилактики мукозита полости рта на фоне ХТ пациентам **рекомендуется** проведение низкоинтенсивной лазеротерапии [114].

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

- Для профилактики алопеции на фоне ХТ пациентам **рекомендуется** использование систем охлаждения кожи головы [115].

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

- Для восстановления когнитивных функций (объем рабочей памяти, устойчивость внимания), снижения уровня тревоги, улучшения функции дыхания и вариабельности сердечного ритма пациентам рекомендована БОС-терапия (различные методики с биологической обратной связью), 20–30 сеансов [116].

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

#### **4.6. Реабилитация при лучевой терапии**

- Для улучшения функции внешнего дыхания, уменьшения слабости, снижения числа осложнений, улучшения качества жизни пациентам во время проведения ЛТ пациентам рекомендуется заниматься лечебной физкультурой (аэробная нагрузка в сочетании с силовой) [117].

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

- Для профилактики лучевого дерматита пациентам рекомендуется низкоинтенсивная лазеротерапия [118].

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

- Для повышения адаптивности пациентов к новому образу жизни, снижения симптомов тревожных, депрессивных расстройств и повышения совладания со стрессовыми ситуациями вне и после терапевтических сессий рекомендуется проводить краткосрочные психотерапевтические сессии в рамках когнитивно-поведенческой психотерапии (КПТ) длительность 45–60 мин в течение 2 мес [119].

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

#### **4. Этапы и объемы реабилитации:**

Пациенты с раком легкого должны наблюдаться группой специалистов различного профиля, включающей торакального онколога, врача-онколога, медицинского психолога, имеющих опыт работы с больными рака легкого. Осмотр пациентов врачом-онкологом должен проводиться не менее 2-х раз в год; остальными специалистами - по необходимости. Целесообразно проведение диспансеризации пациентов 1 раз в год в специализированном центре онкологии располагающий достаточной клинико-лабораторной базой.

Диспансерное наблюдение за пациентами с рака легкого включает: Динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия признаков рецидива или метастазирования заболевания, наличия нежелательных явлений при проведении общеукрепляющей терапии после завершенных циклов операции и/или цитостатической терапии, соблюдать за индивидуальной

непереносимостью препарата, изменения психологического или социального статуса пациента, оценка состояния других важных систем.

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

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

## **5. Диагностические мероприятия с указанием уровня медицинской профилактики или реабилитации:**

### **1) Основные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:**

- Рентген исследование (скопия, графия) грудной клетки;
- Мультисрезная компьютерная томография органов грудной клетки (или ПЭТ/КТ);
- Фибробронхоскопия с биопсией;
- Спирография;
- Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек, надключичных л/узлов, плевральной полости, перикарда, периферических лимфоузлов);
- ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
- Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
- Анализ крови на онкомаркеры (нейронспецифической енолазы при мелкоклеточном раке легкого, растворимого фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) в крови, антигена плоскоклеточной карциномы (squamous cell carcinoma antigen, SCC) в крови, CYFRA 21-1 в крови, антигена аденогенных типов рака СА-125 в крови при аденокарциноме, CYFRA 21.1 и SCC в крови, ракового эмбрионального антигена при крупноклеточном раке).

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

### **2) Дополнительные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:**

- Рентгенография придаточных пазух носа;
- Ортопантомограмма;
- Компьютерная томография брюшной полости;
- КТ головы, шеи с контрастированием;
- Фиброэзофагогастродуоденоскопия;
- Колоноскопия;
- УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
- МРТ-головного мозга;
- Рентгеноскопическое исследование желудка, 12 перстной кишки и поджелудочной железы с контрастированием (двойное контрастирование);
- ЭКГ;
- ЭхоКГ;
- Холтеровское – мониторирование ЭКГ;

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

## **6. Тактика медицинской профилактики или реабилитации с указанием уровня:**

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

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

- В случае подозрения на рецидив рекомендована биопсия с гистологическим исследованием.

- ПЭТ КТ — по показаниям.

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

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

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

Дополнительным профилактическим мерам входит приём рекомендованных препаратов для снижения риска рецидива и повышения иммунитета, полноценное питание, исключение вредных привычек и воздействия неблагоприятных внешних факторов, выполнять рекомендации лечащего врача с учетом состояния своего здоровья.

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

## **7. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий:**

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

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

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ  
«РАК ЛЕГКОГО»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

- Коды МКБ:

<b>МКБ-10:</b>	
<b>Код</b>	<b>Название</b>
C33	– Злокачественное новообразование трахеи
C34	– Злокачественное новообразование бронхов и легкого
C34.0	– Злокачественное новообразование главных бронхов, киля 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
Скачать (ссылка с МКБ-10): <a href="https://mkb-10.com/index.php?pid=1176">https://mkb-10.com/index.php?pid=1176</a>	
<b>МКБ-11:</b>	
<b>Код</b>	<b>Название</b>
2C24	Злокачественное новообразование трахеи
2C24.0	Аденокарцинома трахеи
2C24.1	Плоскоклеточный рак трахеи
2C24.2	Злокачественные эпителиальные новообразования трахеи, неуточненного типа
2C24.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования трахеи
2C24.Z	Злокачественные новообразования трахеи, неуточненные
2C25	Злокачественные новообразования бронхов или легкого
2C25.0	Аденокарцинома бронха или легкого
2C25.1	Мелкоклеточный рак бронха или легкого
2C25.2	Плоскоклеточный рак бронхов или легких
2C25.3	Крупноклеточный рак бронхов или легких
2C25.4	Карциноидные или другие злокачественные нейроэндокринные новообразования бронхов или легких

2C25.5	Злокачественное эпителиальное новообразование бронха или легкого неуточненное
2C25.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования бронхов или легкого
Скачать (ссылка с МКБ-11): <a href="https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1826627197">https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1826627197</a>	

## 1. Основная часть

### 1) Введение

**Рак легкого** – опухоль эпителиального происхождения, развивающаяся в слизистой оболочке бронха, бронхиол и слизистых бронхиальных желез (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20106398/>).

**2) Определение синдрома развившийся в процессе течения данной нозологии** (ссылка на использованный источник: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group\\_populations=0&cancers=15&types=1](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=15&types=1)):

По данным Международного Агентства Изучения Рака – GLOBOCAN, в 2022 году всего выявлено 2 480 675 случаев рака трахеи, бронхов и легких и 1 817 469 человек умерли от этого вида рака.

Рак легкого (РЛ) – 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 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285222/>).

У подавляющего большинства пациентов, страдающих от РЛ (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 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20669512/>).

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) представляет собой один из подтипов рака легкого, который отличается от мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) видом опухолевых клеток под микроскопом. В НМРЛ входят следующие гистологические формы рака легкого: аденокарцинома, плоскоклеточный рак и крупноклеточный (недифференцированный) рак. Все они диагностируются одинаково, но имеют особенности лечения.

Рак легкого – одно из самых часто встречающихся опухолевых заболеваний в Европе. На НМРЛ приходится около 85-90% всех случаев рака легкого. Курение

является основным фактором риска развития рака легкого. Немелкоклеточный рак легких (НМРЛ): это наиболее распространенный тип рака легких, на его долю приходится 80-90% всех случаев рака легких (Planchard et al., 2018).

В Европе отмечается снижение смертности от рака легкого у мужчин, тогда как у женщин отмечен рост – это отражает различие в тенденциях курения между полами.

Три основных гистологических подтипа НМРЛ:

- Аденокарцинома: около 40% всех случаев рака легкого являются аденокарциномой. Это опухоли из железистых клеток, продуцирующих слизь, которые выстилают дыхательные пути.

- Плоскоклеточный рак: около 25-30% всех случаев рака легкого являются плоскоклеточным раком. Этот тип рака развивается из эпителиальных клеток, которые выстилают дыхательные пути, и обычно вызван курением.

- Крупноклеточная (недифференцированная) карцинома: этот тип составляет около 10-15% всех случаев рака легкого. Его название связано с тем, как опухолевые клетки выглядят под микроскопом

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2023 год рак бронхов и легкого в структуре общей онкологической заболеваемости в Республике Узбекистан занимает 5-место (2-место у мужчин – 6,3, 8-место среди женщин – 3,0) и заболеваемость РЛ на 100 тыс населения составляет 4,6 случаев. В 2023 году впервые выявлены всего 1700 больных РЛ. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено 11,1% случаев. Удельный вес больных с диагнозом РЛ, подтвержденным морфологически составляет 81,1%. 0,9% случаев выявлен в I стадии заболевания, 19,5% - во II стадии, 37,3% - в III стадии и 35,7% - на IV стадии. У 6,6% больных стадия заболевания не удалось установить. В начале 2024 года с РЛ под диспансерным наблюдением состояли 3218 больные и болезненность составлял 8,7 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при РЛ в республике составляет 25,3% и 1-годичная летальность – 32,6%. В Республике Узбекистан в 2023 году от РЛ умерло 1207 больных, что смертность на 100 тыс.населения составляет 3,3 и занимает 3-место после рака молочной железы и рака желудка.

### **3) Клиническая классификация (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26291008/>)**

Классификация ВОЗ 2015 года отличается от предыдущих: основным ее преимуществом является упор на иммуногистохимическую диагностику опухолей [6]. К тому же новая классификация применима не только к операционным, но и к небольшим образцам, получаемым при биопсии, и цитологическому материалу, что играет существенную роль в успешной

диагностике, поскольку у большинства пациентов рак легкого диагностируется на поздней стадии заболевания, когда хирургическое лечение уже нецелесообразно [6]. Кроме того, классификация 2015 содержит рекомендации для проведения молекулярного тестирования многих подтипов опухолей, в том числе и самого распространенного в настоящий момент – аденокарциномы, что дает возможность четко определиться с генетическими изменениями и подобрать соответствующую таргетную терапию.

### **Международная гистологическая классификация ВОЗ 2015 [6].**

*8140/3 Аденокарцинома*

8250/3 со стелющимся типом роста (lepidic) G-IG1

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 insitu*

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 insitu

## **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 Веретеночклеточная 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, пневмониеподобный рак и рак верхушки легкого с синдромом Панкоста [1, 2].

## Стадирование

Для определения стадии РЛ используется Международная классификация стадий злокачественных новообразований TNM (от Tumor, Nodus и Metastasis) (8-е издание, 2017) [7] (табл. 15).

**Таблица 15 - Клиническая классификация TNM (8-е издание, 2017) [7]**

<b>Первичная опухоль (T)</b>	
<b>Tx</b>	Первичная опухоль не может быть оценена, или опухоль верифицирована путем обнаружения злокачественных клеток в мокроте или лаваже, но не визуализирована с помощью методов диагностической визуализации или бронхоскопии.
<b>T0</b>	Нет доказательств первичной опухоли
<b>Tis</b>	Карцинома <i>in situ</i> <sup>a</sup>
<b>T1</b>	Опухоль 3 см или меньше в наибольшем измерении, окруженная легким или висцеральной плеврой, без бронхоскопических доказательств инвазии более проксимальнее, чем долевой бронх (т.е. Не в главном бронхе) <sup>b</sup>
	<b>T1mi</b> Минимально инвазивная аденокарцинома <sup>c</sup>
	<b>T1a</b> Опухоль 1 см или меньше в наибольшем измерении <sup>b</sup>
	<b>T1b</b> Опухоль более 1 см, но не более 2 см в наибольшем измерении <sup>b</sup>
	<b>T1c</b> Опухоль более 2 см, но не более 3 см в наибольшем измерении <sup>b</sup>
<b>T2</b>	Опухоль более 3 см, но не более 5 см 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 или все легкое <sup>d</sup>
<b>T2a</b>	Опухоль более 3 см, но не более 4 см в наибольшем измерении
<b>T2b</b>	Опухоль более 4 см, но не более 5 см в наибольшем измерении
<b>T3</b>	Опухоль размером более 5 см, но не более 7 см в наибольшем измерении или опухоль, которая непосредственно поражает любое из следующего: париетальную плевру, грудную стенку (включая опухоли верхней борозды) диафрагмальный нерв,

	париетальный перикард; или отдельные опухолевые узелки в той же доле
<b>T4</b>	Опухоль более 7 см или любого размера, поражающая любое из следующего: диафрагма, средостение, сердце, магистральные сосуды, трахею, возвратный гортанный нерв, пищевод, тела позвонков, карина; отдельные опухоль/опухоли в других ипсилатеральных долях, отличных от локализации первичного новообразования
<b>Регионарные лимфатические узлы (N)</b>	
<b>NX</b>	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
<b>N0</b>	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
<b>N1</b>	Метастазы в ипсилатеральных перибронхиальных и / или ипсилатеральных прикорневых лимфатических узлах и внутрилегочных узлах, включая поражение путем прямого расширения
<b>N2</b>	Метастазы в ипсилатеральном средостенном и / или субкаринальном лимфатическом узел(узлах)
<b>N3</b>	Метастазы в контралатеральном средостении, контралатеральном внутригрудном, ипсилатеральном или контралатеральном лестничном узле или надключичном лимфатическом узле (узлах)
<b>Отдаленные метастазы (M)</b>	
<b>M0</b>	Нет отдаленных метастазов
<b>M1</b>	Отдаленные метастазы
	<b>M1a</b> Отдельные опухоли (опухоль) в контралатеральном легком; опухолевое узелковое поражение плевры, метастатический плевральный или перикардиальный выпот. <sup>e</sup>
	<b>M1b</b> Единичный экстраторакальный метастаз в единственном органе <sup>f</sup>
	<b>M1c</b> Множественные экстраторакальные метастазы в одном или нескольких органах
<p>Tis включает аденокарциному <i>in situ</i> и плоскоклеточную карциному <i>in situ</i>.</p> <p><sup>b</sup>Нераспространенная поверхностная опухоль любого размера с инвазивным компонентом, ограниченным стенкой бронха, которая может расти проксимальнее главного бронха, также классифицируется как T1a.</p> <p><sup>c</sup>Солидарная аденокарцинома (не более 3 см в наибольшем измерении) с преимущественно лепидным рисунком и инвазией не более 5 мм в наибольшем измерении в любом одном очаге.</p>	

<sup>d</sup>Опухоли T2 с этими признаками классифицируются как T2a, если они 4 см или меньше, или если размер не может быть определен, и как T2b, если они больше 4 см, но не больше 5 см.

<sup>e</sup>Большинство плевральных (перикардальных) выпотов при раке легких возникают из-за опухоли. Однако у некоторых пациентов множественные микроскопические исследования плевральной (перикардальной) жидкости.

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

ADP – почки;

BRA – головной мозг;

HEP – печень;

LYM – лимфатические узлы;

MAR – костный мозг;

OSS – кости;

OTH – другие;

PER – брюшная полость;

PLE – плевра;

PUL – легкое;

SADP – надпочечники;

SKI – кожа.

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 16 - Стадирование рака легкого по международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (8-е издание, 2017) [7]**

Стадия	T	N	M
Окультная карцином	Tx	N0	M0
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0

Стадия IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Стадия IA2	T1b	N0	M0
Стадия IA3	T1c	N0	M0
Стадия IB	T2a	N0	M0
Стадия IIА	T2b	N0	M0
Стадия IIВ	T1a-c, T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIА	T1a-c, T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Стадия IIIВ	T1a-c, T2a,b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
Стадия IIIС	T3, T4	N3	M0
Стадия IV	Любое T	Любое N	M1
Стадия IVA	Любое T	Любое N	M1a, M1b
Стадия IVВ	Любое T	Любое N	M1c
<p>Сокращения:</p> <p>T – первичная опухоль,</p> <p>N – вовлечение регионарных лимфатических узлов,</p> <p>M – отдаленные метастазы;</p> <p>UICC, Международный союз борьбы с раком</p>			

Для мелкоклеточного рака легкого 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.

## 2. Методы, подходы и процедуры диагностики и лечения:

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

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

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

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

## **3. Диагностические критерии** (описание достоверных признаков синдрома):

### **1) Жалобы** (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285222/>):

Выраженность клинической симптоматики при РЛ 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 [78].

**Кашель** при центральном РЛ у большинства пациентов 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 плевральной 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 (Н. 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 РЛ и могут иметь место при неопухоловой легочной и общесоматической внелегочной патологии. Так, кровохарканье может наблюдаться при туберкулезе легкого и декомпенсированной кардиальной патологии, одышка – при хронической обструктивной болезни 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.

15

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

РЛ 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 голеней и предплечий, мелких трубчатых костей кистей и стоп, припухлости суставов (локтевых, голеностопных), колбовидном утолщении концевых фаланг пальцев кистей (синдроме «барабанных палочек») [78]. 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 [79].

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

- При сборе анамнеза у всех пациентов рекомендуется обращать внимание на стаж курения и количество потребляемых сигарет, профессиональные вредности для верификации диагноза и определения адекватной лечебной тактики [78–80].

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

## **2) Анамнез:**

Симптомы рака легкого неспецифичны, поэтому характерны для многих заболеваний органов дыхания. Именно поэтому диагностика во многих случаях оказывается не своевременной.

Опухоль в начальной стадии протекает бессимптомно ввиду отсутствия болевых окончаний в лёгочной ткани. Когда опухоль прорастает бронх, появляется кашель, вначале сухой, затем со светлой мокротой, иногда с примесью крови. Возникает гиповентиляция сегмента лёгкого и затем его ателектаз. Мокрота становится гнойной, что сопровождается повышением температуры тела, общим недомоганием, одышкой. Присоединяется раковая пневмония. К раковой пневмонии может присоединиться раковый плеврит, сопровождающийся болевым синдромом. Если опухоль прорастает блуждающий нерв, присоединяется осиплость ввиду паралича голосовых мышц. Поражение диафрагмального нерва вызывает паралич диафрагмы. Проращение перикарда проявляется болями в области сердца. Поражение опухолью или её метастазами верхней полой вены вызывает нарушение оттока крови или лимфы из верхней половины туловища, верхних конечностей, головы и шеи. Лицо больного становится одутловатым, с цианотичным оттенком, набухают вены на шее, руках, грудной клетке.

## **3) Общее, физикальное обследование:**

- ослабление дыхания на стороне поражения, осиплость голоса (при проращении опухоли блуждающий нерв);
- одутловатость лица, с цианотичным оттенком, набухшие вены на шее, руках, грудной клетке (при проращении опухоли верхнюю полой вены).

**4) Лабораторные исследования,** необходимые для определения синдрома, проведенные до госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

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 енолазы при мелкоклеточном раке легкого;
- растворимого фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) в крови, антигена плоскоклеточной карциномы (squamous cell carcinoma antigen, SCC) в крови;
- CYFRA 21-1 в крови, антигена аденогенных типов рака СА-125 в крови при

аденокарциноме;

- CYFRA 21.1 и SCC в крови, ракового эмбрионального антигена при крупноклеточном раке.
- **Цитологическое исследование** – плевральных жидкостей и мазков из опухолей на атипичные клетки (увеличение размеров клетки вплоть до гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек), исследование плевральных жидкостей;
- **Гистологическое исследование** – крупные полигональные или шиповидные клетки с хорошо выраженной цитоплазмой, округлыми ядрами с четкими ядрышками, с наличием митозов, клетки располагаются в виде ячеек и тяжей с или без образования кератина, наличие опухолевых эмболов в сосудах, выраженность лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации, митотическая активность опухолевых клеток;
- **Молекулярно-генетическое исследования опухолей** (биопсийных и послеоперационных материалов, стеклоблоков, жидкостей, свободно циркулирующие опухоли ДНК):

– EGFR (с фиксированными в формалине и залитыми в парафин образцами ткани или образцами плазмы крови) – при немелкоклеточном раке легкого, вне зависимости от распространенности процесса (аденокарцинома, БДУ, плоскоклеточном раке у некурящих пациентов молодого возраста);

– T790M – необходимо проводить при неэффективности и резистентности к таргетным препаратам.

– ALK, ROS1 – при немелкоклеточном раке легкого (у пациентов с аденокарциномой, при плоскоклеточном раке - у некурящих пациентов молодого возраста или при смешанном гистологическом варианте);

– PD-L1 – при немелкоклеточном раке (при местнораспространенном или метастатическом НМРЛ);

– BRAF – при немелкоклеточном раке;

– KRAS – при немелкоклеточном раке;

– Мутация MET с утратой 14-го экзона у пациентов с местно-распространенным и метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Амплификация гена MET – одна из причин вторичной резистентности к ингибиторам тирозинкиназ, которая наблюдается у 20 % резистентных к терапии ТКИ EGFR.

– Комплексное геномное профилирование пациентов - у пациентов с тяжелым

клиническим течением, агрессивными опухолями, с высоким риском прогрессирования, отсутствием эффекта от традиционных методов противоопухолевого лечения (распространенный немелкоклеточный рак легкого)

– При выявлении клинически значимых геномных изменений/ биомаркеров опухоли в результате проведения комплексного геномного профилирования, допускается применение зарегистрированных лекарственных средств по незарегистрированным показаниям для оказания медицинской помощи/лечения конкретного пациента на основании заключения мультидисциплинарной группы курирующей организации в области онкологии в случаях, если исчерпаны стандартные терапевтические возможности.

**Таблица 17** - Персонализированная таблица для определения применения таргетных и иммуноонкологических препаратов у пациентов с метастатическим НМРЛ [8]

<b>Биомаркёр</b>	<b>Метод</b>	<b>Применение</b>	<b>Уровень доказательности</b>	<b>Градация рекомендации</b>
Активирующие мутации EGFR	Любой соответствующий, валидированный метод, при условии внешней гарантии качества.	Для отбора пациентов с активирующими мутациями к EGFR, с наибольшей вероятностью ответа на терапию EGFR ИТК.	1	A
Транслокация гена ALK	Любой соответствующий, валидированный метод, при условии внешней гарантии качества. FISH является историческим стандартом, но теперь ИГХ становится главным тестом, определяющим терапию. NGS - новая технология	Для отбора пациентов с перестройками гена ALK, с наибольшей вероятностью ответа на терапию ALK ИТК	1	A
Транслокация гена ROS1	FISH - это испытанный стандарт. ИГХ	Для отбора пациентов с перестройками гена	2	A

	может использоваться для отбора пациентов для подтверждающего тестирования FISH, ОТ-ПЦР. NGS - это новая технология.	ROS1, с наибольшей вероятностью ответа на терапию ROS1 ИТК.		
Мутация BRAF	Любой соответствующий, валидированный метод, при условии внешней гарантии качества.	Для отбора пациентов с сенсibiliзирующими мутациями BRAF V600, с наибольшей вероятностью ответа на ингибитор BRAF, терапию ингибитором MEK или без нее	2	A
Транслокации генов NTRK	Скрининг с помощью ИГХ или РНК NGS. Положительный результат с первым требует подтверждения молекулярным методом (FISH, NGS). Второй из них, вероятно, должен быть подтвержден ИГХ.	Для отбора пациентов со слиянием генов NTRK с наибольшей вероятностью ответа на терапию NTRK ИТК	2	A
Экспрессия PD-L1	ИГХ для определения экспрессии PD-L1 на соответствующем уровне и в соответствующей популяции клеток, как определено предполагаемым препаратом и линией терапии. Валидируются только конкретные	Для того чтобы определить тех пациентов, которые с большей вероятностью получают пользу от терапии анти-PD-1 или анти-PD-L1 ингибиторами. Для пембролизумаба тестирование является дополнительным диагностическим	1	A

	анализы. Внутренняя и внешняя гарантия качества очень важна	средством для ниволумаба* и атезолизумаба*, тестирование является альтернативным.		
<p>ALK, киназа анапластической лимфомы; EGFR, рецептор эпидермального фактора роста; FISH, флуоресцентная гибридизация in situ; ИГХ, иммуногистохимия; MEK, митоген-активированная протеинкиназа-киназа; NGS, секвенирование нового поколения; НМРЛ, немелкоклеточный рак легкого; PD-1, белок запрограммированной клеточной смерти 1; PD-L1, лиганд запрограммированной смерти клетки 1; ИТК, ингибитор тирозинкиназы.</p>				

Алгоритм тестирования пациентов с распространенным НМРЛ представлен на рисунке 2.

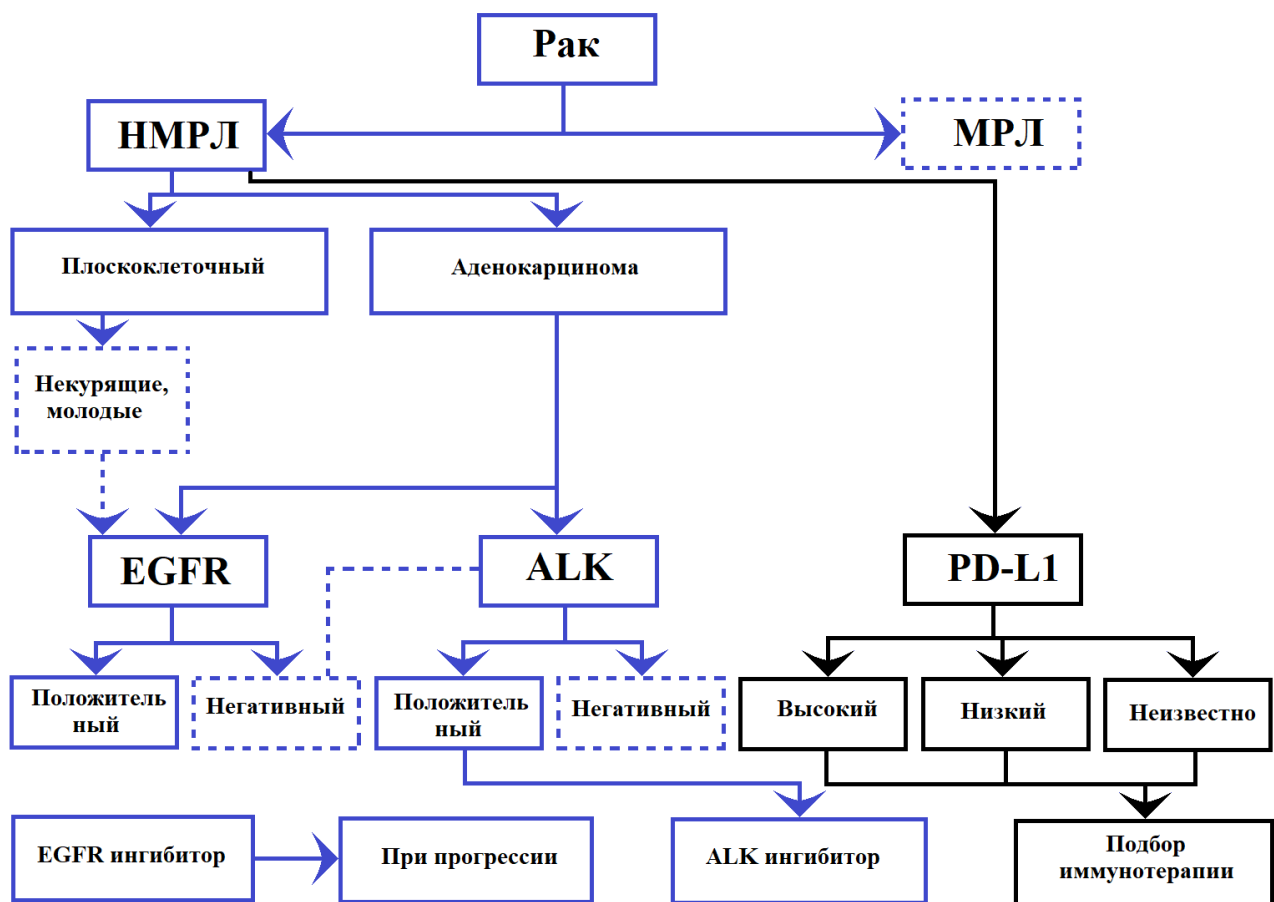


Рисунок 2. Алгоритм тестирования пациентов с распространенным НМРЛ.

**5) Инструментальные исследования**, необходимые для определения синдрома, проведенные до госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

**Рентгенография органов грудной клетки (2 проекции):**

- для периферического рака характерна нечеткость, размытость контуров тени. Опухолевая инфильтрация легочной ткани приводит к образованию вокруг узла своеобразной лучистости, что может обнаруживаться только в одном из краев новообразования;
- при наличии периферического рака легких может выявляться дорожка, которая соединяет ткани опухоли с тенью корня, обусловленная либо лимфогенным распространением опухоли, либо перибронхиальным, периваскулярным ее ростом;
- рентген картина при центральном раке – наличие опухолевых масс в области корня легкого; гиповентиляция одного или нескольких сегментов легкого; признаки клапанной эмфиземы одного или нескольких сегментов легкого; ателектаз одного или нескольких сегментов легкого;
- рентген картина при верхушечном раке сопровождается синдромом Панкоста. Для него характерно наличие округлого образования области верхушки легкого, плевральных изменений, деструкции верхних ребер и соответствующих позвонков;
- компьютерная томография органов грудной клетки и средостения – уточнение характера процесса, степени поражения корня легкого, средостения и грудной клетки, оценки мтс-поражения лимфатических узлов. При проведении исследования с контрастным усилением определение поражения магистральных сосудов средостения. Является обязательным методом обследования для постановки диагноза;
- фибробронхоскопия диагностическая – наличие опухоли в просвете бронха полностью или частично обтурирующий просвет бронха.

NB! При центральном расположении патологического очага диагностическая фибробронхоскопия рекомендуется под седацией с гистологическим и цитологическим исследованиями.

NB! При периферическом расположении опухоли необходима лечебно-диагностическая торакоскопия или торакотомия с экспресс гистологическим и цитологическим исследованиями.

- УЗИ надключичных и шейных лимфатических узлов;
- ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки);
- фиброэзофагоскопия;
- пункционная/аспирационная биопсия под УЗ контролем;
- отрытая биопсия увеличенных надключичных и шейных лимфатических

узлов (при наличии увеличенных лимфоузлов);

- магниторезонансная томография головного мозга с контрастированием;
- компьютерная томография головного мозга при наличии противопоказаний для проведения МРТ - исследований!
- позитронно-эмиссионная томография + компьютерная томография всего тела;
- спирография.

#### **4. Цели оказания паллиативной медицинской помощи.**

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

#### **5. Тактика оказания паллиативной медицинской помощи.**

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

**1) Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: нет.**

**2) Паллиативное немедикаментозное лечение:**

- **Режим:** при проведении консервативного симптоматического лечения – общий.
- **Диета:** для пациентов, получающих в условиях дневного стационара химио-лучевую терапию и не имеющих сопутствующих заболеваний, стол – №15; для пациентов с сопутствующими заболеваниями стол подбирается индивидуально.

**Паллиативная лучевая терапия.**

## **Паллиативная лучевая терапия:**

### **Синдром сдавления верхней полой вены**

При отсутствии выраженного затруднения дыхания и ширине просвета трахеи более 1 см лечение (при отсутствии противопоказаний) начинается с полихимиотерапии. Затем проводится лучевая терапия:

- при немелкоклеточном раке легкого РОД 2 Гр, СОД 40 Гр. Через 3-4 недели 28 решается вопрос о возможности продолжения лучевого лечения (РОД 2 Гр, СОД 20 Гр). При мелкоклеточном раке легкого лечение проводится непрерывно до СОД 60 Гр;
- при выраженной одышке и ширине просвета трахеи менее 1,0 см лечение начинают с лучевой терапии РОД 0,5-1 Гр. В процессе лечения при удовлетворительном состоянии больного разовую дозу увеличивают до 2 Гр, СОД 50-60Гр.

### **Отдаленные метастазы:**

**I вариант.** При удовлетворительном состоянии больного и наличии единичных метастазов проводится лучевая терапия на зоны первичного очага, регионарного метастазирования и отдаленных метастазов +полихимиотерапия;

**II вариант.** При тяжелом состоянии больного, но не менее 50% по шкале Карновского и наличии множественных отдаленных метастазов проводится лучевая терапия локально на зоны наиболее выраженного поражения с целью купирования одышки, болевого синдрома +полихимиотерапия.

### **Локальное облучение головного мозга:**

- стереотаксическая радиохирургия (SRS) – РОД 10,0-30,0 Гр 1 фракция при размерах метастаза не более 3 см в диаметре;
- стереотаксическая радиотерапия (SRT) – РОД 6,0-10,0 Гр 3-5 фракций при размерах метастаза от 3,0 до 6,0см;
- локальное облучение метастазов РОД 2,0-3,0 до СОД 20-60 Гр. Тотальное облучение головного мозга до С1 шейного позвонка:
- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-40Гр;
- РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-35Гр;
- РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-33Гр;
- РОД 4,0 Гр 5 фракций СОД 20Гр.

### **Лучевая терапия при метастазах в кости скелета.**

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

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

### **Трансфузионная поддержка.**

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

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

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

### **Эритроцитарная масса/взвесь (УДД):**

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

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

– >70	– 60
-------	------

### **Концентрат тромбоцитов (УДД):**

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

### **Свежезамороженная плазма (УДД):**

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

### **3) Паллиативное медикаментозное лечение**

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

#### **Паллиативная химиотерапия.**

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

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

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

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

### **Показания к паллиативной химиотерапии:**

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

### **Противопоказания к паллиативной химиотерапии:**

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

#### **Абсолютные противопоказания:**

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

(смотри приложение 1).

### **Относительные противопоказания:**

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

### **Наиболее эффективные схемы полихимиотерапии:**

#### **НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК**

### **Системная терапия первично-распространенного или метастатического НМРЛ [9]**

<p>Установить гистологический подтип на достаточном материале для проведения молекулярного исследования (проведение повторной биопсии при необходимости);</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Прекращение курения;</li><li>• Интеграция паллиативной помощи.</li></ul>	
<p><b>Аденокарцинома</b> <b>Крупноклеточный рак</b> <b>НМКРЛ</b></p>	<p><b>Плоскоклеточный рак</b></p>
<p>Определение:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• EGFR мутация (1A)</li><li>• ALK мутация (1A)</li><li>• ROS1 мутация</li><li>• BRAF мутация</li><li>• PD-L1 экспрессии (1A)</li><li>• MET мутация (пропуск 14 экзона)</li><li>• для EGFR-позитивных больных при прогрессировании на фоне таргетной терапии</li></ul>	<p>Необходимо рассмотреть мутацию EGFR и тест ALK у никогда не куривших или при смешанном гистологическом варианте</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Рассмотреть ROS1 мутацию</li><li>• BRAF мутацию</li><li>• PD-L1 мутацию</li></ul>

<p>тирозинкиазными ингибиторами 1 и 2 поколений показано выполнение повторных биопсий с определением мутации вторичной резистентности T790M</p>	
<p>Консолидирующая терапия для пациентов с неоперабельным процессом III стадии НМРЛ (определение статуса PD-L1 не требуется) без прогрессирования заболевания после 2 или более циклов химиолучевой терапии: Дурвалумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 недели, до 12 месяцев</p>	
<p>При метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK, независимо от уровня экспрессии PD-L1:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пембролизумаб, в комбинации с химиотерапией пеметрекседом и препаратом платины</li> <li>2. Атезолизумаб с последовательным введением бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина.</li> <li>3. Атезолизумаб с последовательным введением наб-паклитаксела и карбоплатина.</li> <li>4. Атезолизумаб во второй линии терапии взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ после предшествующей химиотерапии</li> <li>5. Атезолизумаб в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим НМРЛ при наличии экспрессии PD-L1<math>\geq</math>50% на клетках опухоли или при наличии экспрессии PD-L1<math>\geq</math>10% на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли</li> <li>6. При наличии мутации MET ( с</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пембролизумаб, в комбинации с карбоплатином и паклитакселом, либо альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом— при метастатическом плоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого, Определение статуса PD-L1 не требуется.</li> <li>2. Атезолизумаб во второй линии терапии с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ после предшествующей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1;</li> <li>3. Атезолизумаб в первой линии терапии взрослых пациентов метастатическим НМРЛ при наличии экспрессии PD-L1<math>\geq</math>50% на клетках опухоли или при наличии экспрессии PD-L1<math>\geq</math>10% на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации.</li> </ol>

пропуском в 14 экзоне) рекомендован капматиниб* при распространенном или метастатическом НМРЛ	
--	--

<b>EGFR позитивная мутация</b>			
<i>Первая линия терапии</i>			
<p>В случае если EGFR мутация обнаружена до проведения первой линии ХТ, необходимо назначение:</p> <p>Осимертиниб Эрлотиниб Афатиниб Гефитиниб Дакомитиниб Рамуцирумаб*+эрлотиниб</p>		<p>Если EGFR мутация обнаружена во время проведения первой линии ХТ, рекомендуется завершить и перейти на ингибиторы тирозинкиназы EGFR, включая терапию осимертинибом или эрлотинибом или афатинибом или гефитинибом или дакомитинибом или рамуцирумабом + эрлотинибом*</p> <p>Если обнаружена EGFR мутация по типу инсерции в экзоне 20 в момент диагностики или после проведения первой линии ХТ препаратами платины и доцетакселом, рекомендуется завершить и перейти на терапию амивантамабом*</p>	
<i>Прогрессирование</i>			
<i>Последующая линия</i>			
<i>Необходимо определение мутации T790M с использованием гистологического, цитологического материала или плазмы</i>			
Бессимптомное течение	Симптомы со стороны ЦНС	Симптомы со стороны др. органов	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рассмотреть вопрос о локальном лечении;</li> <li>• Назначение осимертиниба при T790M+;</li> <li>• Назначение амивантамаба пр</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рассмотреть вопрос о локальном лечении;</li> <li>• Назначение осимертиниба при; T790M+;</li> <li>• При T790M-</li> </ul>	<p>ПРИ T790M+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рассмотреть вопрос о локальном лечении;</li> <li>• Назначение осимертиниба при T790M+;</li> </ul>	<p>ПРИ T790M-</p> <p>Продолжить проведение цитостатической терапии.</p>

и наличии EGFR инсерция Exon20+ • При T790M- продолжить ранее назначенный эрлотиниб или афатиниб или gefитиниб или эрлотиниб+ рамуцирумаб* или дакомитиниб	продолжить ранее назначенный эрлотиниб или афатиниб или gefитиниб или эрлотиниб+ рамуцирумаб* или дакомитиниб	• При изолированных очагах без T790M- продолжить ранее назначенный эрлотиниб или афатиниб или gefитиниб или дакомитиниб	
<i>Прогрессирование на фоне Осимертиниба</i>			
Бессимптомное течения	Симптомы со стороны ЦНС	Симптомы со стороны др. органов	
• Рассмотреть вопрос о локальном лечении; • Продолжить осимертиниб.	• Рассмотреть вопрос о локальном лечении; • Продолжить осимертиниб.	Продолжить проведение цитостатической терапии.	
<b>ALK позитивная мутация</b>			
<i>Первая линия терапии</i>			
В случае если ALK мутация обнаружена до проведения первой линии ХТ, назначить: Алектиниб или Бригатиниб или Лорлатиниб или Церитиниб или Кризотиниб		Если ALK мутация обнаружена во время проведения первой линии ХТ: завершить плановую химиотерапию, включая поддерживающую терапию. Продолжить терапию алектинибом или бригатинибом или лорлатинибом или - церитинибом или кризотинибом	
<i>Последующая линия</i>			
Бессимптомное течение	Симптомы со стороны ЦНС	Симптомы со стороны др. органов	
• Рассмотреть	• Рассмотреть	При изолированных	При

вопрос о локальном лечении; • Продолжить кризотиниб; • Продолжить алектиниб или бригаиниб или церитиниб или лорлатиниба • Назначение лорлатиниба	вопрос о локальном лечении; • Продолжить алектиниб или бригаиниб или церитиниб или лорлатиниб • Назначение лорлатиниба	х симптомах: • Рассмотреть вопрос о локальном лечении; • Продолжить кризотиниб; • Продолжить алектиниб или бригаиниб или церитиниб или лорлатиниб • Назначение лорлатиниба	множественных симптомах: • Продолжить проведение цитостатической терапии • Назначение лорлатиниба
При прогрессировании: проведение цитостатической терапии или рассмотреть применение иммунотерапии (атезолизумаб) при отсутствии противопоказаний			
* не зарегистрирован на территории Республики Узбекистан			

<b>BRAF позитивная мутация</b>	
<i>Первая линия терапии:</i>	
1. Дабрафениб + траметиниб	2. Проведение цитостатической терапии
<i>При прогрессировании процесса переход на последующую линию терапии</i>	
1. Проведение цитостатической терапии (в случае если не проводилась в первой линии)	2. Дабрафениб + траметиниб (в случае если не проводилась в первой линии)
<i>Прогрессирование: проведение цитостатической терапии</i>	

<b>Позитивная экспрессия PD-L1</b>
<i>Первая линия терапии</i>
1. Пембролизумаб, 200 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели или 400 мг каждые 6 недель (1-я линия терапии) –при метастатическом немелкоклеточном раке легкого с экспрессией PD-L1 $\geq$ 50% опухолевыми клетками, при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK).

2. Атезолизумаб, 1200 мг в виде в/в инфузии в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим НМРЛ при наличии экспрессии PD-L1  $\geq 50\%$  на клетках опухоли или при наличии экспрессии PD-L1  $\geq 10\%$  на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации;
3. Атезолизумаб 1200 мг в виде в/в инфузии, с последовательным введением бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов. После завершения индукции, в поддерживающем режиме без химиотерапии, атезолизумаб в дозе 1200 мг, с последовательной в/в инфузией бевацизумаба каждые 3 недели в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ, независимо от уровня экспрессии PD-L1;
4. Атезолизумаб 1200 мг в виде в/в инфузии, с последовательным введением наб-паклитаксела и карбоплатина каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов. Наб-паклитаксел дополнительно в день 8 и день 15. После завершения фазы индукции, в поддерживающем режиме без химиотерапии, атезолизумаб 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации, независимо от уровня экспрессии PD-L1.

*Вторая линия терапии*

1. Пембролизумаб, 200 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели или 400 мг каждые 6 недель – при местно-распространённом или метастатическом НМРЛ с экспрессией PD-L1  $\geq 1\%$ , у ранее получавших как минимум один курс химиотерапии, включающей препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом пембролизумаб.
2. Атезолизумаб 1200 мг в виде в/в инфузии во второй линии терапии взрослых пациентов с местнораспространённым или метастатическим НМРЛ после предшествующей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1.

*При прогрессировании:*

Продолжить проведение цитостатической терапии

**Системная терапия для аденокарциномы, крупноклеточного рака,  
НМКРЛ**

<i>ECOG 0-2</i>		<i>ECOG 3-4</i>
Проведение системной терапии, с оценкой ответа на проведенное лечение		Проведение паллиативной терапии
<i>При прогрессировании:</i>	<i>Частичная регрессия или стабилизация:</i>	-
<p><i>При ECOG 0-2:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Проведение системной иммунотерапии (предпочтительно) – ниволумаб*, пембролизумаб или атезолизумаб (1)</li> <li>• Другая системная терапия: доцетаксел или пеметрексед или гемцитабин или рамуцирумаб*+доцетаксел (2B)</li> </ul> <p><i>При ECOG 3-4:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Проведение паллиативной терапии</li> </ul>	<p>Довести курсы ХТ до 4-6 суммарно</p> <p>Далее при стабилизации или частичной регрессии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Продолжить поддерживающую терапию бевацизумабом (1A), пеметрекседом (1A), бевацизумаб+пеметрексед, гемцитабин (2B)</li> </ul> <p><i>При прогрессировании:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Проведение паллиативной терапии</li> </ul>	-
<p>Консолидирующая терапия для пациентов с неоперабельным процессом III стадии НМРЛ (определение статуса PD-L1 не требуется) без прогрессирования заболевания после 2 или более циклов химиолучевой терапии: Дурвалумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 недели, до 12 месяцев.</p>		

<b>Системная терапия для плоскоклеточной карциномы</b>		
<i>ECOG 0-2</i>		<i>ECOG 3-4</i>
Проведение системной терапии, с оценкой ответа на проведенное лечение		Проведение паллиативной терапии
<i>При прогрессировании:</i>	<i>Частичная регрессия или стабилизация:</i>	-
<i>При ECOG 0-2:</i>	Довести курсы ХТ до 4-6	-

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проведение системной иммунотерапии (предпочтительно) – ниволумаб*, пембролизумаб или атезолизумаб (1А)</li> <li>• Другая системная терапия: доцетаксел или пеметрексед или гемцитабин или рамуцирумаб+доцетаксел (2В)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><i>При ECOG 3-4:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Проведение паллиативной терапии</li> </ul>	<p style="text-align: center;">суммарно</p> <p>Далее при стабилизации или частичной регрессии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Продолжить поддерживающую терапию гемцитабином (2В), или доцетакселем (2В)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><i>При прогрессировании:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Проведение паллиативной терапии</li> </ul>	
<p>Консолидирующая терапия для пациентов с неоперабельным процессом III стадии НМРЛ (определение статуса PD-L1 не требуется) без прогрессирования заболевания после 2 или более циклов химиолучевой терапии: Дурвалумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 недели, до 12 месяцев</p>		
<p>При прогрессировании: Продолжить цитостатическую терапию</p>		
<p>*не зарегистрирован на территории Республики Узбекистан</p>		

<b>Метастазы в кости</b>	<b>Уровень доказательности</b>	<b>Градация рекомендации</b>
<p>Золедроновая кислота снижает частоту костных осложнений (патологический перелом, облучение / хирургическое вмешательство в кости или сдавление спинного мозга) и рекомендуется при IV стадии метастатического поражения в кости.</p>	2	B
<p>Денозумаб демонстрирует тенденцию к превосходству над золедроновой кислотой при раке легких с точки зрения профилактики костных осложнений и рекомендуется некоторым пациентам с распространенным раком легкого с метастазами в кости.</p>	1	B
<p>В случае неосложненных болезненных</p>	1	A

<p>метастазов в кости однократная наружная лучевая терапия является рекомендуемым лечением на основании не меньшей эффективности по сравнению с многократной лучевой терапией</p>		
---	--	--

## Таргетная и иммунная терапия для распространенного или метастатического рака

### *Последующая терапия*

- Оценка ответа на лечение проводится с помощью КТ всех известных метастатических очагов с контрастированием или без него каждые 6-12 недель.

Сроки сканирования КТ назначаются согласно рекомендациям ПДил или являются клиническим решением.

<p><b>Положительная мутация EGFR</b></p> <p>Первая линия терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Осимертиниб внутрь 80мг 1 раз в сутки, длительно;</li> <li>• Эрлотиниб 150мг внутрь, ежедневно, до прогрессии (в комбинации с гемцитабином 100 мг);</li> <li>• Дакомитиниб 45 мг внутрь 1 раз в сутки, длительно.</li> <li>• Гефитиниб 250 мг 1 раз всутки, внутрь, до прогрессии;</li> <li>• Афатиниб 40мг 1 раз в сутки внутрь,</li> </ul>	<p><b>ROS1 мутация</b></p> <p>Первая линия терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кризотиниб внутрь 250мг 2 раза в сутки, длительно</li> <li>• Церитиниб# 450мг 1 раз в сутки, длительно</li> </ul> <p><u>Последующая линия:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лорлатиниб 100 мг 1 раз в сутки, длительно</li> <li>• Церитиниб# 450 мг в сутки, длительно, при прогрессировании на кризотиниб</li> </ul>
---	--

<p>до прогрессии;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рамуцирумаб* 10 мг/кг, в/в, каждые 2 нед. в комбинации с эрлотинибом 150 мг, внутрь, ежедневно;</li> </ul> <p><u>Последующие линии терапии:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Осимертиниб внутрь 80мг 1 раз в сутки, длительно;</li> <li>• В качестве альтернативы при невозможности своевременного назначения ингибиторов EGFR показана ХТ или химиотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> в/в + карбоплатин АUC6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 курса, в дальнейшем - поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности.</li> <li>• Рамуцирумаб* 10 мг/кг, в/в, каждые 3 недели + доцетаксел (после платиносодержащих режимов первой линии НМРЛ, без предшествующей или с предшествующей иммунотерапией)</li> </ul>	<p><b>Мутация BRAFV600E</b></p> <p><u>Первая линия терапии:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дабрафениб внутрь 150мг 2 раза в сутки, длительно + траметиниб внутрь 2 мг 1 раз в сутки, длительно</li> </ul> <p><u>Последующая линия:</u></p> <p>Дабрафениб + траметиниб</p> <p><b>Мутация MET (с пропуском в 14 экзоне)</b></p> <p>Первая линия терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Капматиниб* внутрь 400мг, дважды в сутки, длительно</li> </ul> <p>Последующая линия:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Капматиниб* внутрь 400мг, дважды в сутки, длительно</li> </ul>
<p>При положительной ALK-мутации</p> <p><u>Первая линия терапии:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>о Алектиниб внутрь 600 мг (четыре капсулы по 150 мг) два раза в сутки (суточная доза составляет 1200 мг), длительно.</li> <li>о Бригатиниб внутрь 90 мг один раз в день в течение первых 7 дней, затем 180 мг один раз в день, длительно</li> <li>о Кризотиниб внутрь 250мг 2 раза в сутки, длительно;</li> <li>о Церитиниб внутрь 450мг 1 раз в сутки, длительно;</li> </ul>	<p><b>PD-L1 экспрессия</b></p> <p><u>Первая линия терапии:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пембролизумаб, 200 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели или 400 мг каждые 6 недель. С экспрессией PD-L1 <math>\geq 50\%</math> опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK).</li> <li>2. Атезолизумаб в первой линии</li> </ol>

<p>о Лорлатиниб 100 мг 1 раз в сутки, длительно</p> <p>Последующие линии терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>о Алектиниб</li> <li>о Бригатиноб</li> <li>о Церитиниб</li> <li>о Лорлатиниб 100 мг 1 раз в сутки, длительно</li> <li>о Рамуцирумаб* 10 мг/кг, в/в, каждые 3 недели + доцетаксел (после платиносодержащих режимов первой линии НМРЛ, без предшествующей или предшествующей иммунотерапией)</li> <li>о В качестве альтернативы при невозможности своевременного назначения ингибиторов ALK второго поколения показана ХТ или химиоиммунотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> в/в + карбоплатин АУС6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 курса, в дальнейшем - поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности.</li> </ul>	<p>терапии взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ при наличии экспрессии PD-L1 <math>\geq 50\%</math> на клетках опухоли или при наличии экспрессии PD-L1 <math>\geq 10\%</math> на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации;</p> <p>3. Атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ, независимо от уровня экспрессии PD-L1;</p> <p>4. Атезолизумаб в комбинации с набпаклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации.</p> <p style="text-align: center;"><u>Последующие линии терапии:</u></p> <p>1. Пембролизумаб, 200 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели или 400 мг каждые 6 недель. С экспрессией PD-L1 <math>\geq 1\%</math> опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, у ранее получавших как минимум один курс химиотерапии, включающей препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом пембролизумаб.</p> <p>2. Атезолизумаб во второй линии</p>
--	---

	<p>терапии взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ после предшествующей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1.</p> <p><u>Последующие линии терапии:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Атезолизумаб</li> <li>• Ниволумаб</li> <li>• Пембролизумаб</li> </ul>
<p>Консолидирующая терапия для пациентов с неоперабельным процессом III стадии НМРЛ (определение статуса PD-L1 не требуется) без прогрессирования заболевания после 2 или более циклов химиолучевой терапии: Дурвалумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 недели, до 12 месяцев</p>	
<p>Пембролизумаб, в комбинации с химиотерапией пеметрекседом и препаратом платины – при метастатическом неплоскоклеточном НМРЛ, при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK), 200 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели (1-я линия терапии). Определение статуса PD-L1 не требуется.</p>	
<p>Пембролизумаб, в комбинации с карбоплатином и паклитакселом, либо альбумин - стабилизированным нанодисперсным паклитакселом - при метастатическом плоскоклеточном НМРЛ, 200 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели (1-я линия терапии). Определение статуса PD-L1 не требуется.</p>	
<p>* не зарегистрирован на территории Республики Узбекистан</p>	

## Системная терапия для распространенного или метастатического процесса

Варианты цитотоксической терапии при аденокарциноме, ККРЛ, НМКРЛ

ECOG 0-1	ECOG 2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Бевацизумаб / карбоплатин / паклитаксел (категория1)</li> <li>• Бевацизумаб / карбоплатин /пеметрексед</li> <li>• Бевацизумаб / цисплатин /пеметрексед</li> <li>• Карбоплатин / набпаклитаксел(категория1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Набпаклитаксел (паклитаксел/доцетаксел)</li> <li>• Карбоплатин / набпаклитаксел</li> <li>• Карбоплатин / доцетаксел</li> <li>• Карбоплатин / этопозид</li> <li>• Карбоплатин /гемцитабин</li> <li>• Карбоплатин /паклитаксел</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Карбоплатин / доцетаксел (категория1)</li> <li>• Карбоплатин / этопозид (категория1)</li> <li>• Карбоплатин / гемцитабин (категория1)</li> <li>• Карбоплатин / паклитаксел (категория 1)</li> <li>• Карбоплатин / пеметрексед (категория 1)</li> <li>• Цисплатин / доцетаксел (категория1)</li> <li>• Цисплатин / этопозид (категория1)</li> <li>• Цисплатин (липоплатин*)/ гемцитабин (категория1)</li> <li>• Цисплатин(липоплатин*) / паклитаксел (категория1)</li> <li>• Цисплатин (липоплатин*) / пеметрексед (категория1)</li> <li>• Гемцитабин / доцетаксел (категория1)</li> <li>• Гемцитабин / винорелбин (категория1)</li> <li>• Пембролизумаб / пеметрексед / карбоплатин (категория 1)</li> <li>• Нинтеданиб + доцетаксел</li> <li>• Атезолизумаб/бевацизумаб/ паклитаксел/карбоплатин (категория1)</li> <li>• Атезолизумаб/набпаклитаксел/ карбоплатин (категория1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Карбоплатин /паклитаксел</li> <li>• Доцетаксел</li> <li>• Гемцитабин</li> <li>• Гемцитабин / доцетаксел</li> <li>• Гемцитабин /винорелбин</li> <li>• Паклитаксел</li> <li>• Пеметрексед</li> <li>• Нинтеданиб + доцетаксел</li> </ul>
---	--

1. Паклитаксел, связанный с альбумином, может заменить либо паклитаксел, либо доцетаксел у пациентов, у которых наблюдались реакции гиперчувствительности после приема паклитаксела или доцетаксела, несмотря на премедикацию, или для пациентов, у которых противопоказаны стандартные премедикации (например, дексаметазон, блокаторы H2, блокаторы H1).

2. Схемы на основе карбоплатина часто используются для пациентов с сопутствующими заболеваниями или тех, кто не переносит цисплатин.

3. Бевацизумаб следует назначать до прогрессирования.

4. Любой режим с высоким риском тромбоцитопении и потенциальным риском кровотечения следует использовать с осторожностью в сочетании с бевацизумабом.

5. Критериями для лечения бевацизумабом являются: не плоскоклеточный НМРЛ, а также отсутствие в анамнезе кровохарканья. Бевацизумаб не следует назначать в качестве одного агента, если только он не является поддерживающей терапии, и первоначально использовался с химиотерапией.

6. Консолидирующая терапия Дурвалумабом для пациентов с неоперабельным процессом III стадии НМРЛ без прогрессирования заболевания после 2 или более циклов химиолучевой терапии

7. Пембролизумаб использовать в случае, если ранее не назначался. Пембролизумаб в комбинации с химиотерапией пеметрекседом и препаратом платины – при метастатическом неплюскоклеточном немелкоклеточном раке легкого, при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK), в 1-ой линии терапии.

8. Атезолизумаб в первой линии терапии взрослых пациентов сместнораспространенным или метастатическим НМРЛ при наличии экспрессии PD-L1 $\geq$ 50% на клетках опухоли или при наличии экспрессии PD-L1 $\geq$ 10% на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации;

9. Атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим неплюскоклеточным НМРЛ, независимо от уровня экспрессии PD-L1;

10. Атезолизумаб в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим неплюскоклеточным НМРЛ при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации, независимо от уровня экспрессии PD-L1;

11. Атезолизумаб во второй линии терапии взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ после предшествующей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1;

12. Амивантамаб\* во второй линии терапии у взрослых пациентов с положительной EGFR мутацией в 20 экзоне по типу инсерции при местнораспространенным или метастатическим НМРЛ после предшествующей химиотерапии;

13. Возможно использование нинтеданиба при местно-распространенном, метастатическом или местнорецидивирующем немелкоклеточном раке легкого после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом.

14. Комбинированный режим рамуцирумаба\* и эрлотиниба демонстрирует равную высокую эффективность у пациентов с активирующими мутациями в 19 и

21 экзоне (рамуцирумаб 10 мг/кг, в/в, каждые 2 нед. в комбинации с эрлотинибом 150 мг, внутрь, ежедневно).

15. Рекомендуется использование нинтеданиба в комбинации с доцетакселом при местно-распространенном, метастатическом или местнорецидивирующем НМРЛ в случае прогрессирования после химиотерапии первой линии.

#### Варианты цитотоксической терапии при плоскоклеточной карциноме

ECOG 0-1	ECOG 2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Карбоплатин / наб- паклитаксел (категория 1)</li> <li>• Карбоплатин / доцетаксел (категория 1)</li> <li>• Карбоплатин / гемцитабин (категория 1)</li> <li>• Карбоплатин / паклитаксел (категория 1)</li> <li>• Цисплатин / доцетаксел (категория 1)</li> <li>• Цисплатин / этопозид (категория 1)</li> <li>• Цисплатин / гемцитабин (категория 1)</li> <li>• Цисплатин / паклитаксел (категория 1)</li> <li>• Гемцитабин / доцетаксел (категория 1)</li> <li>• Гемцитабин / винорелбин (категория 1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наб-паклитаксел (паклитаксел/доцетаксел)</li> <li>• Карбоплатин / наб-паклитаксел</li> <li>• Карбоплатин / доцетаксел</li> <li>• Карбоплатин / этопозид</li> <li>• Карбоплатин / гемцитабин</li> <li>• Карбоплатин / паклитаксел</li> <li>• Доцетаксел</li> <li>• Гемцитабин</li> <li>• Гемцитабин / доцетаксел</li> <li>• Гемцитабин / винорелбин</li> <li>• Паклитаксел</li> </ul>

1. Паклитаксел, связанный с альбумином, может заменить либо паклитаксел, либо доцетаксел у пациентов, у которых наблюдались реакции гиперчувствительности после приема паклитаксела или доцетаксела, несмотря на премедикацию, или для пациентов, у которых противопоказаны стандартные премедикации (например, дексаметазон, блокаторы H<sub>2</sub>, блокаторы H<sub>1</sub>).

2. Атезолизумаб в первой линии терапии взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ при наличии экспрессии PD-L1 ≥ 50% на клетках опухоли или при наличии экспрессии PD-L1 ≥ 10% на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации;

3. Атезолизумаб во второй линии терапии взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ после предшествующей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1;

4. Схемы на основе карбоплатина часто используются для пациентов с сопутствующими заболеваниями или у тех, кто не переносит цисплатин.

5. Афатиниб используется для лечения взрослых пациентов при плоскоклеточном типе рака легкого во второй линии терапии, если предшествующая химиотерапия дала недостаточный результат.

### **МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК:**

#### **Критерии для оценки прогноза и выбора тактики лечения МРЛ**

Прогрессирование заболевания во время лечения	Рефрактерная форма
Рецидив в течение 2-3 месяцев от начала лечения	Резистентная форма
Рецидив после 3 месяцев от начала лечения	Чувствительная форма

При чувствительном рецидиве рекомендуется повторное применение терапевтического режима, который был эффективен ранее. Для больных с рефрактерным рецидивом целесообразно применение противоопухолевых препаратов или их комбинаций, не использовавшихся в предыдущей терапии.

#### **Тактика лечения «рецидивирующего» МРЛ**

Чувствительные формы МРЛ: Рецидив > 3 мес. после окончания 1-й линии лечения	Реиндукционная терапия с использованием 1-й линии CAV Топотекан Этопозидвнутри
Рефрактерные формы МРЛ: лечение без эффекта или рецидивов < 3 мес. после окончания 1-й линии	Моно- или комбинированная химиотерапия препаратами, не использованными в 1-й линии

При чувствительных формах МРЛ при рецидивах применяется реиндукционная терапия с использованием той же схемы химиотерапии, которая была в 1-й линии. Для 2-й линии химиотерапии назначается схема CAV или топотекан. Схема CAV, как уже указывалось выше, ранее была схемой 1-й линии химиотерапии МРЛ, которая и сейчас может быть рекомендована для 1-й линии в случаях необходимости оказания «срочной» помощи больному, с выраженной одышкой и синдромом сдавления верхней полой вены или при наличии противопоказаний к

использованию платиновых препаратов. В настоящее время схема САУ стала 2-й линией лечения МРЛ.

Больные с резистентной формой МРЛ могут также получать 2-ю линию химиотерапии. Хотя объективный эффект при этом достигается у небольшого процента больных. Химиотерапия может привести к стабилизации и/или замедлению темпа прогрессирования.

### Третья линия химиотерапии МРЛ

Эффективность 3-й линии химиотерапии распространенного МРЛ остается неизвестной. Больные в 3-й линии могут получать паклитаксел, гемцитабин, ифосфамид, как в монотерапии, так и в комбинации с цисплатином или карбоплатином.

Таблица 18

**Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения).**

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Алкилирующие агенты – комплексные соединения платины	цисплатин	75мг/м <sup>2</sup> 1-й день, в/в	А
	карбоплатин	АУС 5-6 1-й день, в/в	А
Микротрубочковые ингибиторы – таксаны	доцетаксел	75мг/м <sup>2</sup> 1-й день, в/в	А
	паклитаксел	175мг/м <sup>2</sup> 1-й день, в/в	А
Микротрубочковые ингибиторы – алколоиды барвинка	винорелбин	25мг/м <sup>2</sup> 1, 8, 15 дни, в/в	А
Моноклональные антитела к факторам роста и их рецепторам	бевацизумаб	7,5-15 мг/кг 1 раз в 3 недели до прогрессирования, в/в	А
	дурвалумаб	10 мг/кг в/в	А
	атезолизумаб	1200 мг в виде в/в инфузии	А
Противоопухолевые антибиотики – антрациклины	доксорубицин	50-60 мг/м <sup>2</sup> 1-й день, в/в	В

Противоопухолевые антибиотики–флеомицины	блеомицин	30мг, в/в, в/м, 1,3 дни	С
Алкилирующие агенты–хлорэтиламины	ифосфамид	1500 мг/м <sup>2</sup> , 1-5 дни, в/в	В
Антидот акролеина	месна	400 мг/м <sup>2</sup> , 3 раза в день 1-5 дни, в/в	В
Антиметоболиты–аналоги цитидина	гемцитабин	1000 мг/м <sup>2</sup> 1-й, 8-й и 15-й день, в/в	А
Антиметоболиты–антифолаты	метотрексат	2,5 мг в 1-й и 2-1 дни каждой недели, внутрь	В
Ингибиторы топоизомеразы I	топотекан	0,75-1,25 мг/м <sup>2</sup> в 1 - 3 дни, в/в	В
	иринотекан	140 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, в/в	В
Ингибиторы топоизомеразы II	этопозид	100 мг/м <sup>2</sup> 1-5 дни, в/в	А
Противоопухолевое средство, антиметаболит	пеметрексед	500 мг м <sup>2</sup> день 1 раз в/в	А
Противоопухолевое средство, алкилирующее соединение	темозоломид	200 мг/м <sup>2</sup> в/в	В
<b>Скачать (ссылки)</b>	<a href="https://diseases.medelement.com/disease/%D1%80%D0%B0%D0%BA-%D0%BB%D0%B5%D0%B3%D0%BA%D0%BE%D0%B3%D0%BE-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D0%BA-2022/17273">https://diseases.medelement.com/disease/%D1%80%D0%B0%D0%BA-%D0%BB%D0%B5%D0%B3%D0%BA%D0%BE%D0%B3%D0%BE-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D0%BA-2022/17273</a>		

\*не зарегистрирован на территории Республики Узбекистан

**Таблица 19**

**Перечень дополнительных лекарственных средств (имеющих 100% вероятности применения):**

<b>Фармакотерапевтическая группа</b>	<b>МНН лекарственных средств</b>	<b>Способ применения</b>	<b>Уровень доказательности</b>
<b>Препараты, снижающие токсичность противоопухолевой терапии</b>	кальция фолинат	400 мг/м <sup>2</sup> в/в или 200 мг/м <sup>2</sup> в/в	В
	динатрия фолинат	400 мг/м <sup>2</sup> в/в или 200 мг/м <sup>2</sup> в/в	С
	динатрия	200 мг/м <sup>2</sup> в/в	С

	левофолинат	или 100 мг/м <sup>2</sup> в/в	
<b>Скачать (ссылки)</b>	<a href="https://diseases.medelement.com/disease/%D1%80%D0%B0%D0%BA-%D0%BB%D0%B5%D0%B3%D0%BA%D0%BE%D0%B3%D0%BE-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D0%BA-2022/17273">https://diseases.medelement.com/disease/%D1%80%D0%B0%D0%BA-%D0%BB%D0%B5%D0%B3%D0%BA%D0%BE%D0%B3%D0%BE-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D0%BA-2022/17273</a>		

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

### **Диетотерапия**

Не применяется.

## **6. Хирургическое вмешательство.**

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 [78, 79, 83, 85, 86, 87-89].

## **7. Дальнейшее ведение:**

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

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

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

Методы обследования:

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови (белок, креатинин, мочевины, билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза крови);
- коагулограмма (протромбиновый индекс, фибриноген, фибринолитическая активность, тромботест);

- рентгенография органов грудной клетки (2 проекции);
- УЗИ шейных и надключичных лимфоузлов;
- УЗИ ОБП;
- Фибробронхоскопия;
- Спирография;
- компьютерная томография органов грудной клетки и средостения;
- МРТ головного мозга с контрастированием.

По показаниям: фиброколоноскопия, ирригоскопия, ангиография, сцинтиграфия костей скелета и другие обследования.

## **8. Индикаторы эффективности паллиативного лечения:**

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

**Эффект от проведенного лечения оценивается по критериям классификации RECIST:**

- **полный эффект** – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4-х недель;
- **частичный эффект** – уменьшение очагов на 30% и более;
- **прогрессирование** – увеличение очага на 20%, или появление новых очагов;
- **стабилизация** – нет уменьшения опухоли менее чем 30%, и увеличение более чем на 20%;
- сопроводительная терапия при раке легкого независимо от вида лечения;
- контроль спирографии в течение первого года каждые 3 месяца;
- в случае снижения жизненной емкости легких ниже 50% необходимо увлажненный кислород в условиях реабилитационного отделения онкологического учреждения или терапевтического отделения городской или районной больницы, с контрольной спирографией в течение недели;
- контроль функции выброса левого желудочка при ЭхоКГ. При снижении ниже 50%, госпитализация в терапевтическое отделение городской или районной больницы

## 9. Приложения

### Приложение 1

#### Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG

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

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

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

Тип: шкала оценки

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

Содержание:

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

### Приложение 2

#### Шкала Карновского

Оригинальное название (если есть): KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

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

Тип: шкала оценки.

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

Содержание (шаблон):

Шкала Карновского

100— Состояние нормальное, жалоб нет

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

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

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

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

50— Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании.

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

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

20 — Тяжелый пациент. Необходимы госпитализация и активное лечение.

10— Умирающий.

0— Смерть.

### Приложение 3

#### **Визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома**

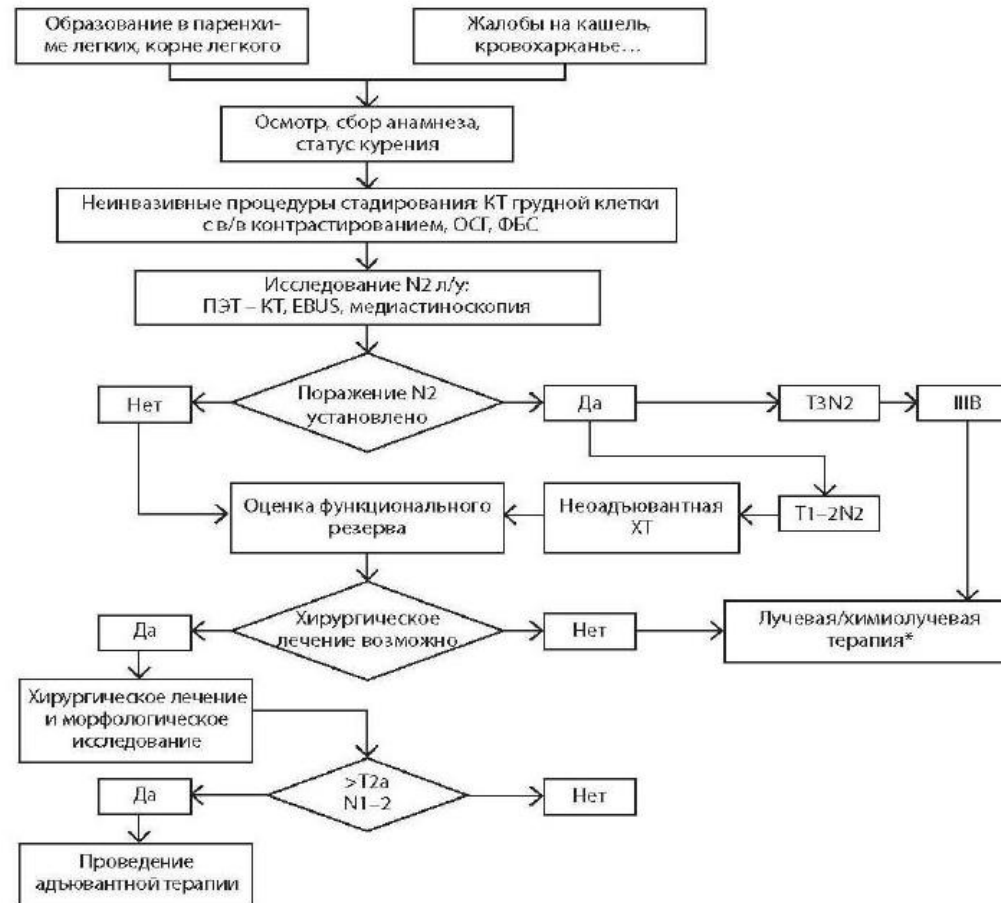
*Название на русском языке:* Визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома.

*Оригинальное название:* The Numeric Pain Rating Scale Instructions.

*Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):*

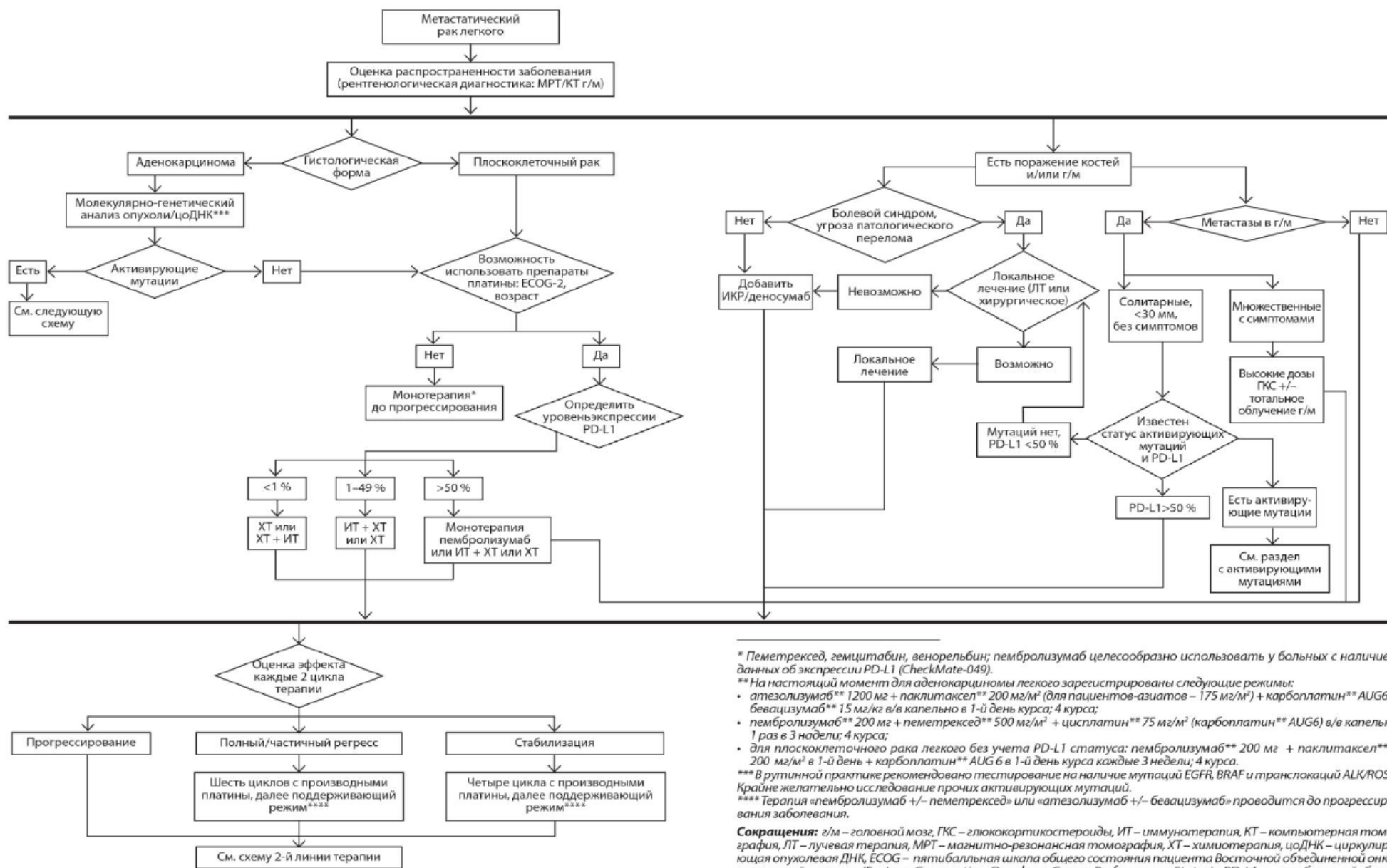


## Приложение 4. Алгоритмы действия врача



\*Пациентам с I стадией НМРЛ при функциональности, 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 химио-, химиолучевая, или лучевая терапия. При T1-2N0 стадии в случае невозможности проведения хирургического лечения возможно проведение стеретахсической гипофракционной радиотерапии с использованием крупных доз за фракцию (РОД 12 Гр, СОД 48-56 Гр).

Сокращения: л/у – лимфатические узлы, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, ОСГ – остеосцинтиграфия, ПЭТ и КТ – позитронно-эмиссионная и компьютерная томография, ФБС – фибробронхоскопия, EBUS – (endobronchial ultrasound) трансбронхиальная сонография.



\* Пеметрексед, гемцитабин, венорельбин; пембролизумаб целесообразно использовать у больных с наличием данных об экспрессии PD-L1 (CheckMate-049).

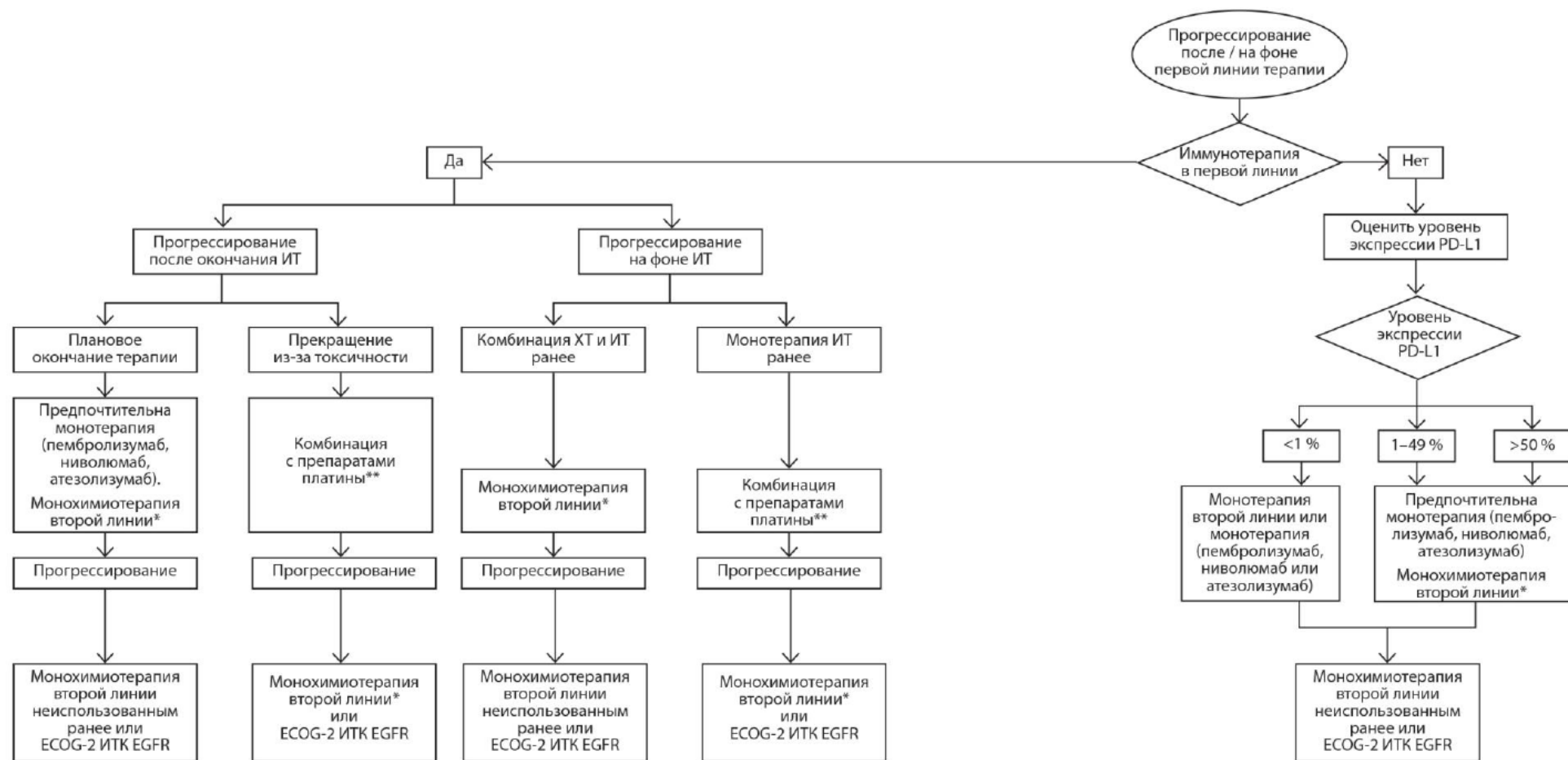
\*\* На настоящий момент для аденокарциномы легкого зарегистрированы следующие режимы:

- атезолизумаб\*\* 1200 мг + паклитаксел\*\* 200 мг/м<sup>2</sup> (для пациентов-азиатов – 175 мг/м<sup>2</sup>) + карбоплатин\*\* AUG6 + бевацизумаб\*\* 15 мг/кг в/в капельно в 1-й день курса; 4 курса;
- пембролизумаб\*\* 200 мг + пеметрексед\*\* 500 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин\*\* 75 мг/м<sup>2</sup> (карбоплатин\*\* AUG6) в/в капельно 1 раз в 3 недели; 4 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\*\* AUG 6 в 1-й день курса каждые 3 недели; 4 курса.

\*\*\* В рутинной практике рекомендовано тестирование на наличие мутаций EGFR, BRAF и транслокаций ALK/ROS1. Крайне желательно исследование прочих активирующих мутаций.

\*\*\*\* Терапия «пембролизумаб +/- пеметрексед» или «атезолизумаб +/- бевацизумаб» проводится до прогрессирования заболевания.

**Сокращения:** г/м – головной мозг, ГКС – глюкокортикостероиды, ИТ – иммунотерапия, КТ – компьютерная томография, ЛТ – лучевая терапия, МРТ – магнитно-резонансная томография, ХТ – химиотерапия, цДНК – циркулирующая опухолевая ДНК, ECOG – пятибалльная шкала общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status); PD-L1 – мембранный белок запрограммированной смерти клеток/его лиганд.



**Сокращения:** ХТ – химиотерапия; ИТ – иммунотерапия; PD-L1 – мембранный белок запрограммированной смерти клеток / его лиганд; ECOG – пятибалльная шкала общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status); EGFR – (epidermal growth factor receptor) рецептор эпидермального фактора роста; ИТК – ингибиторы тирозинкиназ.



## 10. Список использованной литературы

1. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого. М.: Радикс, 1994.
2. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000.
3. IARC. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide GLOBOCAN 2012. <http://gco.iarc.fr/>
4. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. J Natl Cancer Inst 2017; 109: djx 0130.
5. Кайдарова Д.Р., Балтабеков Н.Т., Душимова З.Д., Шатковская О.В., и др. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2019 год (статистические и аналитические материалы), 2020 год, Алматы, КазНИИОиР.
6. Travis W.D. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Int. Agency Res. Cancer. 2015.
7. Brierley J, Gospodarowicz МК, Wittekind C, Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition, 1–241.
8. Planchard D. et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up //Originally published in 2018 Annals of Oncology. – 2018. – Т. 29. – С. iv192-iv237. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. version1.2022 – December 7,2021.NCCN.org.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small cell lung cancer. version3.2021-March23,2021.NCCN.org.
11. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Published in 2018 – Ann Oncol (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237, Authors: D. Planchard, S. Popat, K. Kerr, S. Novello, E. F. Smit, C. Faivre- Finn, T. S. Mok, M. Reck, P. E. Van Schil, M. D. Hellmann & S. Peters, on behalf of the ESMO GuidelinesCommittee.
12. Early-Stage and Locally Advanced (non-metastatic) Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Published in 2017 – Ann Oncol (2017) 28 (suppl 4): iv1–iv21. Authors: P. E. Postmus, K. M. Kerr, M. Oudkerk, S. Senan, D. A. Waller, J. Vansteenkiste, C. Escriu and S. Peters.
13. Hanna N. H. et al. Therapy for stage IV non–small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO and OH (CCO) joint guideline update //Journal of Clinical Oncology. – 2021. – Т. 39. – №. 9. – С. 1040-1091.

14. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11).
15. American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Edge S.B., Byrd D.R., Carducci M.A. et al., eds. New York: Springer;2009.
16. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под редакцией Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. Москва2015г.
17. The chemotherapy Source Book, Fourth Edition, Michael C. Perry 2008 by Lippincot Williams&Wilkins.
18. Journal of Clinical Oncology Том 2, №3, стр 235, «Карциноид» 100 лет спустя: эпидемиология и прогностические факторы нейроэндокринных опухолей.
19. Ardill JE. Circulating markers for endocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. Ann Clin Biochem. 2008;539-59.
20. Arnold R, Wilke A, Rinke A, et al. Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008, стр.820-7.
21. Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. New Engl J Med.1999;340(3):190-195.
22. Griffin AM, Butow PN, Coates AS, et al. On the receiving end V: patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. Ann Oncol.1996;7(2):189-195.
23. Osaba D, Zee B, Warr D, Kaizer L, Latreille J, Pater J. Quality of life studies in chemotherapy-induced emesis. Oncology. 1996;53(suppl1):92-95.
24. Morrow GR, Roscoe JA, Kirshner JJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ. Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT3 antiemetics. Support Care Cancer.1998;6:244-247.
25. Bilgrami S, Fallon BG. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. Postgrad Med. 1993;94(5):55-58,62-64.
26. Адаптировано из 1 - Berger AM, Clark-Snow RA. In Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:2515– 2523; Antiemetic Subcommittee Ann Oncol1998;9:811–819.
27. J.D. Hainsworth “Nausea and vomiting”, Abeloff’s Clinical Oncology (Fifth Edition), 2014,626-634.
28. Roila F et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy and radiotherapy induced nausea and vomiting and of nausea and

vomiting in advanced cancer patients. Clinical practice guidelines. *Annals of Oncology* 27: v 119- 133,2016.

29. Antiemetic guidelines: MASCC/ESMO2016  
[http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc\\_antiemetic\\_guidelines\\_english\\_2016\\_v.1.2.pdf](http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.2.pdf).
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 1, 2021–December 23, 2020.
31. P. Hesketh, M. G. Kris, et al. “Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update”. *Journal of Clinical Oncology*. Volume 35 (28), October 1, 2017 <http://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2017.74.4789>.
32. Yi-Long Wu., et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med*, Sep. 19, 2020; 383:1711-1723. DOI: 10.1056/NEJMoa2027071.
33. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al: Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1454-1466, 2017
34. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al: Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol* 36:2244-2250, 2018
35. Yun, J., Hong, M.H., et al. (2019). *Clinical Cancer Research*. 25(8) 2575-87, YH25448, an Irreversible EGFR-TKI with Potent Intracranial Activity in EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer, <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/25/8/2575>
36. Moores, S.L., Chiu, M.L., et al. (2016). *Cancer Research*. 76(13): 3942-53, A Novel Bispecific Antibody Targeting EGFR and cMet Is Effective against EGFR Inhibitor-Resistant Lung Tumors, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27216193/>
37. FDA approved Amivantamab for EGFR Exon 20-Mutant NSCLC, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34083225/>
38. Jiyeon Yun et al., *Cancer Discov*. 2020 Aug;10(8):1194-1209, Antitumor Activity of Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-cMet Bispecific Antibody, in Diverse Models of EGFR Exon 20 Insertion-Driven NSCLC, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32414908/>
39. Hida, Toyoaki, et al. "Phase II study of ceritinib in alectinib-pretreated patients with anaplastic lymphoma kinase-rearranged metastatic non-small-cell lung cancer in Japan: ASCEND-9." *Cancer science* 109.9 (2018): 2863-2872.

40. ALTA-1L Study: A Phase 3 Study of Brigatinib Versus Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase Positive (ALK+) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (ALTA-1L) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02737501>
41. A Study of Brigatinib in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+), Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progressed on Alectinib or Ceritinib (ALTA-2) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03535740>
42. Ando K, Akimoto K, Sato H, et al. Brigatinib and Alectinib for ALK Rearrangement-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With or Without Central Nervous System Metastasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.
43. Food and Drug Administration et al. FDA Grants Accelerated Approval to Capmatinib for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. – 2020.
44. Huber RM, et al. J Clin Oncol. 2018;36(suppl) [abstract 384]. Brigatinib (BRG) in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Long-term Efficacy and Safety Results From a Phase 1/2 Trial
45. Huber RM, et al. J Clin Oncol. 2018;Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK<sup>+</sup> NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(19\)33645-7/pdf](https://www.jto.org/article/S1556-0864(19)33645-7/pdf)
46. Tiseo M, et al. Ann Oncol. 2017;28(suppl 2) [abstract 241]; Ou S-H, et al. Ann Oncol. 2017;28(suppl) [abstract 1345P]. Intracranial Efficacy of Brigatinib (BRG) in Patients (Pts) With Crizotinib (CRZ)-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Baseline CNS Metastases
47. Srivastava K, et al. Patient Prefer Adherence. 2013;7:419-434. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis
48. Camidge DR, et al. N Engl J Med. 2018;379:2027-2039. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1810171>
49. Soria, Jean-Charles, et al. "First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study." *The Lancet* 389.10072 (2017): 917-929.
50. Cho, Byoung Chul, et al. "Efficacy and safety of ceritinib (450 mg/d or 600 mg/d) with food versus 750-mg/d fasted in patients with ALK receptor tyrosine kinase (ALK)-positive NSCLC: primary efficacy results from the ASCEND-8 study." *Journal of Thoracic Oncology* 14.7 (2019): 1255-1265.
51. Shaw, Alice T., et al. "Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial." *The Lancet Oncology* 18.7 (2017): 874-886.

52. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al: First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 383:2018-2029, 2020
53. Michels S, Massuti B, Schildhaus HU, et al: Safety and efficacy of crizotinib in patients with advanced or metastatic ROS1-rearranged lung cancer (EUCROSS): A European phase II clinical trial. *J Thorac Oncol* 14:1266-1276, 2019
54. Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al: Phase II study of crizotinib in East Asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 36: 1405-1411, 2018
55. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al: First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 383:2018-2029, 2020
56. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al: Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: Results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 19: 1654-1667, 2018
57. Landi L, Chiari R, Tiseo M, et al: Crizotinib in MET-deregulated or ROS1-rearranged pretreated non-small cell lung cancer (METROS): A phase II, prospective, multicenter, two-arms trial. *Clin Cancer Res* 25:7312-7319, 2019
58. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al: Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: A multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 20:1691-1701, 2019
59. Советский энциклопедический словарь / Гл. ред. А. М. Прохоров. — 4-е изд. — М.: Советская энциклопедия, 1988. — 1600 с.
60. Профилактика / Лисицын Ю. П., Трофимов В. В. // Большая медицинская энциклопедия : в 30 т. / гл. ред. Б. В. Петровский. — 3-е изд. — М. : Советская энциклопедия, 1983. — Т. 21 : Преднизолон — Растворимость. — 560 с. : ил.
61. Профилактика (в медицине) // Большая советская энциклопедия. — М. : Советская энциклопедия, 1969—1978. — (Большая советская энциклопедия : [в 30 т.] / гл. ред. А. М. Прохоров ; 1969—1978).
62. Перейти обратно:1 2 Профилактика // Большая российская энциклопедия : [в 35 т.] / гл. ред. Ю. С. Осипов. — М. : Большая российская энциклопедия, 2004—2017.
63. Полунина Н. В., Пивоваров Ю. П., Милушкина О. Ю. Профилактическая медицина — основа сохранения здоровья населения Архивная копия от 18 мая 2021 на Wayback Machine / ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, научная статья, DOI: 10.24075/vrgmu.2018.058 // М.: РНИУ им. Пирогова, журнал «Вестник Российского государственного медицинского университета», № 5, 2018 г., С. 5-13. ISSN: 2070-7320

64. Профилактика болезней посредством создания здоровой окружающей среды  
Архивная копия от 13 ноября 2018 на Wayback Machine // Статья на сайте ВОЗ от марта 2016 года
65. Буренков С. П., Лидов И. П., Сточик А. М. Первичная профилактика // Большая медицинская энциклопедия : в 30 т. / гл. ред. Б. В. Петровский. — 3-е изд. — М. : Советская энциклопедия, 1983. — Т. 21 : Преднизолон — Растворимость. — 560 с. : ил.
66. Статистика санитарная // Большая медицинская энциклопедия : в 30 т. / гл. ред. Б. В. Петровский. — 3-е изд. — М. : Советская энциклопедия, 1985. — Т. 24 : Сосудистый шов — Тениоз. — 544 с. : ил.
67. Социальная гигиена // Большая медицинская энциклопедия : в 30 т. / гл. ред. Б. В. Петровский. — 3-е изд. — М. : Советская энциклопедия, 1985. — Т. 24 : Сосудистый шов — Тениоз. — 544 с. : ил.
68. А. Б. Полетаев. «Превентивная медицина: введение в проблему» // Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал. Архивировано 28 октября 2021 года.
69. Депутаты призвали развернуть медицину и сделать превентивной // Статья от 19.09.2017 г. «Медвестник». Р. Шевченко
70. Материалы для подготовки и квалификационной аттестации по специальности «Общественное здоровье и здравоохранение» (учебное пособие)./Под ред. В. С. Лучкевича и И. В. Полякова.— СПб,2005
71. Алексеенко С. Н., Дробот Е. В. Профилактика заболеваний // М.: Академия Естествознания, 2015. — 449 с. ISBN 978-5-91327-352-9. (Текст в электронном виде Архивная копия от 26 января 2021 на Wayback Machine на сайте monographies.ru)
72. Katz. D., Ater. A. "«Preventive medicine, integrative medicine and the health of the population»" (PDF). Архивировано (PDF) 27 августа 2010. Дата обращения: 20 июля 2020.
73. Советский энциклопедический словарь / Гл. ред. А.М. Прохоров. — 4-е изд. — М.: Советская энциклопедия, 1988. — 1600 с.
74. Реабилитация в медицине / Турович Е. А., Скобля Е. С. // Большая медицинская энциклопедия : в 30 т. / гл. ред. Б. В. Петровский. — 3-е изд. — М. : Советская энциклопедия, 1984. — Т. 22 : Растворители — Сахаров. — 544 с. : ил.
75. Реабилитация Архивная копия от 12 мая 2022 на Wayback Machine // 10.11.2021 г. Просветительская статья на сайте ВОЗ.
76. Реабилитация больных и инвалидов // Большая российская энциклопедия [Электронный ресурс]. — 2017. (Реабилитация больных и инвалидов //

Пустырник — Румчерод. — М. : Большая российская энциклопедия, 2015. — С. 277-278. — (Большая российская энциклопедия : [в 35 т.] / гл. ред. Ю. С. Осипов ; 2004—2017, т. 28). — ISBN 978-5-85270-365-1.).

77. Статья 40 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 03.10.2016).
78. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого. М.: Радикс, 1994.
79. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000.
80. 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>.
81. Grunnet M., Sorensen J.B., Carcinoembryonic antigen (CEA) as a tumor marker in lung cancer. *Lung Cancer* 2012;76:138–43.
82. 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* 2018;29(Suppl. 4):192–234.
83. Lung cancer. Ed. by F.V. Fossella, J.B. Putnam, R. Komaki. NewYork: Springer, 2003.
84. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., Франк Г.А. Нейроэндокринные опухоли легких. М.: Практическая медицина, 2012.
85. Аллахвердиев 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.
86. 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.
87. Naruke T. Lymph node metastasis of lung cancer and associated surgery. *Asian Med J* 1990;33(12):668–77.
88. 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.
89. 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.

90. 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.
91. Sebio R., Yóchez-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.
92. Sebio G.R., Yóchez 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.
93. 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.
94. Rogers L.J., Bleetman D., Messenger D.E., Joshi N.A. et al. The impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol compliance on morbidity from resection for primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(4):1843–52.
95. Li S., Zhou K., Che G. et al. Enhanced recovery programs in lung cancer surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Manag Res* 2017 Nov 16;9:657–70. doi: 10.2147/CMAR.S150500.
96. 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, 3rd ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e420S–36S.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.

101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. Li M., Kennedy E., Byrne N. et al. Systematic review and meta-analysis of collaborative care interventions for depression in patients with cancer. *Psycho-Oncology*. 2017;26:573–87.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.

113. Kilinz M., Livanelioglu A., Yildirim 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.
114. 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.
115. 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.
116. Hetkamp M., Bender J., Rheindorf N. et al. A Systematic Review of the Effect of Neurofeedback in Cancer Patients. *Integr Cancer Ther* 2019;18:1534735419832361. doi:10.1177/1534735419832361.
117. 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.
118. 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.
119. Williams S., Dale J. The effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2006;94:372–90.
120. Мукерия А.Ф. Эпидемиология и профилактика рака легкого / А.Ф. Мукерия // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН - 2010. - Т.21 - №3 - С. 3-12.
121. Кириллова Э.В. Особенности проявления заболеваемости раком легкого среди мужского населения на территориях отличных по экологическим характеристикам / Э.В. Кириллова [и др.] // Медицинский альманах - 2011. - №5 (18) - С. 99-103.
122. Протасова А.Э., Орлова Н.В. Современное состояние скрининга злокачественных опухолей / А.Э. Протасова, Н.В. Орлова // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина - 2011. - Сер.11 - Вып. 2 - С. 90-100.
123. Ильинский А.П. Профилактика рака легкого. Информационный бюллетень «Первичная профилактика рака». Москва. 2007. Выпуск № 1 (5) С. 8-14.
124. Покровский В. И. Энциклопедический словарь медицинских терминов. 2-е изд. М.: «Медицина», 2001. С. 960.
125. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). М., 2011. 260 с.

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