

Утверждено:
Общероссийская общественная организация
"Российское общество
клинической онкологии"



Утверждено:
Общероссийский национальный союз
"Ассоциация онкологов России"



Клинические рекомендации

Злокачественное новообразование бронхов и легкого

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

C34

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 2025 г.

Разработчики клинических рекомендаций:

Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России"

Общероссийская общественная организация "Российское общество клинической онкологии"

Оглавление

Список сокращений.

Термины и определения.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

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

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

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

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

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

2.1 Жалобы и анамнез.

2.2 Физикальное обследование.

2.3 Лабораторные диагностические исследования.

2.4 Инструментальные диагностические исследования.

2.5 Иные диагностические исследования.

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

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

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

6. Организация оказания медицинской помощи.

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

Критерии оценки качества медицинской помощи.

Список литературы.

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.

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

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение В. Информация для пациента

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

Список сокращений

ALK – (anaplastic lymphoma kinase) киназа анатиастической лимфомы

AUC – (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 – серин-треонинкиназы B-raf

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

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

EUS/EBUS – (esophageal/endobronchial ultrasound) трансэзофагеальная/трансбронхиальная сонография (A04.11.003 - эндосонография средостения чреспищеводная)

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

RUSSCO – (Russian Society of Clinical Oncology) Российское общество клинической онкологии

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

SCC – (squamous cell carcinoma antigen) антиген плоскоклеточного рака

TNM – (от *tumor*, *nodus* и *metastasis*) международная классификация стадий развития раковых опухолей

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТХ - Анатомо-терапевтическо-химическая классификация

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БОС-терапия – терапия с биологически обратной связью

в/в – внутривенно

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

Г-КСФ – гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (ATX:

Колониестимулирующие факторы)

ГКС - глюкокортикоиды

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ИМТ – индекс массы тела

ИТ – иммунная терапия (иммунотерапия)

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

МНО – международное нормализованное отношение

МРЛ – мелкоклеточный рак легкого

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТ – масса тела

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

НПВП – нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты

ПЭТ-КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными радиофармпрепаратами (РФП)

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

УДД – уровень достоверности доказательств

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ХТ – химиотерапия

** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

– 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)

Термины и определения

EGFR (epidermal growth factor receptor) – ген рецептора эпидермального фактора роста

BRAF (rapidly accelerated fibrosarcoma (RAF) family gene B) – ген семейства киназ, идентифицированных в быстро растущих фиброзаркомах (ARAF, BRAF, CRAF)

KRAS (Kirsten rat sarcoma virus) – ген, гомологичный гену вируса саркомы крыс типа Kirsten (семейство генов RAS – KRAS, NRAS, HRAS)

ALK (anaplastic lymphoma kinase) – ген киназы анапластической лимфомы

ROS1 (homolog of RNA tumor virus UR2 (University of Rochester tumor virus2)

Of avian Sarcoma type 1) – ген, гомологичный РНК-вирусу птичьей саркомы типа 1

CTLA4 – моноклональное антитело, блокирующее антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4-го типа, также известно как CD152. Выполняет функции рецептора, лигандом служит молекула B7.1 или B7.2.

CYFRA 21-1 – цитокератиновый фрагмент.

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

Компьютерная томография (КТ) – метод получения послойных изображений при сканировании объекта веерообразным пучком рентгеновского излучения.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – метод получения послойных изображений на основе использования ядерного магнитного резонанса и регистрации электромагнитного излучения

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – метод радионуклидной диагностики, основанный на регистрации электромагнитных волн, возникающих при аннигиляции позитронов с электронами

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

ПЭТ-КТ-исследование – одновременное проведение ПЭТ- и КТ-исследования с последующим совмещением полученных изображений

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

Рентгенография органов грудной клетки (рентгенография легких) – методика получения проекционного изображения исследуемого объекта при регистрации ослабленного в исследуемом объекте рентгеновского излучения

Сцинтиграфия скелета (сцинтиграфия костей всего тела) — метод радионуклидной диагностики, основанный на введении в организм пациента тропного к костной ткани диагностического радиофармацевтического средства и последующей регистрации его распределения и накопления в скелете с помощью гамма-излучения изотопа, входящего в состав препарата

Ультразвуковая допплерография (ультразвуковая допплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей) – неинвазивное исследование движущихся объектов с помощью ультразвуковых волн.

Ультразвуковое исследование – метод получения изображений структуры исследуемого объекта в результате регистрации отраженного ультразвукового сигнала.

Этапы реабилитации:

- I этап – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/химиотерапию/лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания;
- II этап – реабилитация в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений заболевания в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации);
- III этап – реабилитация в ранний и поздний реабилитационные периоды, период остаточных явлений заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в том числе в условиях санаторно-курортных организаций), кабинетах логопеда (учителя-дефектолога).

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

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 [3].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

В России в 2022 г. с впервые выявленным установленным диагнозом РЛ взято на учет 44981 случай. Летальность на первом году составляет 44,8% [4]. От него ежегодно умирает больше пациентов, чем от рака простаты, молочной железы и толстой кишки вместе взятых [5].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Злокачественное новообразование бронхов и легкого (C34)

C34.0 Злокачественное новообразование главного бронха

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 Злокачественное новообразование бронхов или легкого, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C34.9 Злокачественное новообразование бронхов или легкого неуточненной локализации

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Международная гистологическая классификация (2021) [6]

Код МКБ-О Классификация эпителиальных опухолей легкого ВОЗ (2021)

Папилломы

8052/0 Плоскоклеточная папиллома БДУ

8053/0 Плоскоклеточная папиллома инвертированного типа

8260/0 Железистая папиллома

8560/0 Смешанная плоскоклеточно-железистая папиллома

Аденомы

8832/0 Склерозирующаяся пневмоцитома

8251/0 Альвеолярная аденома

8260/0 Папиллярная аденома

8140/0 Бронхиолярная аденома/реснитчатая микронодулярная муконодулярная папиллярная опухоль*

8470/0 Муцинозная цистаденома

8480/0 Аденома слизистых желез

Прединвазивные железистые процессы

8250/0 Атипичная аденоматозная гиперплазия

8250/2 Аденокарцинома *in situ* немуцинозная

8253/2 Аденокарцинома *in situ* муцинозная

Аденокарциномы

8256/3 Минимально инвазивная аденокарцинома, немуцинозная

8257/3 Минимально инвазивная аденокарцинома, муцинозная

8250/3 Стелющаяся аденокарцинома

8551/3 Ацинарная аденокарцинома

8260/3 Папиллярная аденокарцинома

8265/3 Микрапапиллярная аденокарцинома

8230/3 Солидная аденокарцинома

8253/3 Инвазивная муцинозная аденокарцинома

- 8254/3 Смешанная инвазивная муцинозная и немуцинозная аденокарцинома
- 8480/3 Коллоидная аденокарцинома
- 8333/3 Фетальная аденокарцинома
- 8144/3 Аденокарцинома кишечного типа
- 8140/3 Аденокарцинома БДУ

Прединвазивные плоскоклеточные процессы

- 8070/2 Плоскоклеточный рак *in situ*
- 8077/0 Слабая плоскоклеточная дисплазия
- 8077/2 Умеренная плоскоклеточная дисплазия
- 8077/2 Тяжелая плоскоклеточная дисплазия

Плоскоклеточные карциномы

- 8070/3 Плоскоклеточный рак БДУ
- 8071/3 Плоскоклеточный ороговевающий рак
- 8072/3 Плоскоклеточный неороговевающий рак
- 8083/3 Базалоидный плоскоклеточный рак
- 8082/3 Лимфоэпителиальный рак

Нейроэндокринные новообразования

Прединвазивный процесс

- 8040/0 Диффузная идиопатическая легочная нейроэндокриноклеточная гиперплазия

Нейроэндокринные опухоли

- 8240/3 Карциноид БДУ/нейроэндокринная опухоль БДУ
- 8240/3 Типичный карциноид/нейроэндокринная опухоль G1
- 8249/3 Атипичный карциноид/нейроэндокринная опухоль G2

Нейроэндокринные карциномы

- 8041/3 Мелкоклеточный рак
- 8045/3 Комбинированный мелкоклеточный рак
- 8013/3 Крупноклеточный нейроэндокринный рак
- 8013/3 Комбинированный крупноклеточный нейроэндокринный рак

Другие эпителиальные опухоли

- 8012/3 Крупноклеточный рак БДУ
- 8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак
- 8022/3 Плеоморфный рак
- 8032/3 Веретеноклеточный рак
- 8031/3 Гигантоклеточный рак

- 8980/3 Карциносаркома
- 8972/3 Легочная бластома
- 8023/3 NUT-карцинома
- 8044/3 Торакальная SMARCA4-дефицитная недифференцированная опухоль*

Опухоли по типу новообразований слюнных желез

- 8430/3 Мукоэпидермоидный рак
- 8200/3 Аденокистозный рак
- 8562/3 Эпителиально-миоэпителиальный рак
- 8940/0 Плеоморфная аденома
- 8982/0 Миоэпителиома
- 8982/3 Миоэпителиальный рак
- 8310/3 Гиалинизирующийся светлоклеточный рак

Клинико-анатомическая классификация

Центральный рак легкого локализуется в бронхах (главном, промежуточном, долевом, сегментарном, субсегментарном). По направлению роста различают экзофитный (эндбронхиальный) рак, при котором опухоль растет в просвет бронха; эндофитный (экзобронхиальный) рак, при котором опухоль растет преимущественно в толще 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].

Атипичные формы рака легкого: медиастинальная форма, милиарный канцероматоз [8, 9]

Стадирование

Для определения стадии РЛ используется Международная классификация стадий злокачественных новообразований TNM (от Tumor, Nodus и Metastasis) (9-е издание, 2024) [6, 7] (табл. 1).

T – первичная опухоль

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

T₀ – первичная опухоль не определяется.

T_is – карцинома *in situ*.

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

T₁mi – минимально инвазивная аденокарцинома.

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

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

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

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

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

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

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

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

N – вовлечение регионарных лимфатических узлов

N_x – невозможно дать оценку регионарных лимфатических узлов.

N₀ – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.

N₁ – метастазы в инспилатеральных перибронхиальных и/или инспилатеральных корневых лимфатических узлах или метастазы во внутрileгочных лимфатических узлах, включая прямое поражение лимфатических узлов

N₂ – метастазы в инспилатеральных медиастинальных и/или субкарнальных лимфатических узлах.

N2a – поражены лимфатические узлы одного коллектора N2

N2b – множественное вовлечение лимфатических узлов коллектора N2

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

M – отдаленные метастазы

M0 – нет отдаленных метастазов.

M1 – отдаленные метастазы есть.

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

M1b – одиночный отдаленный опухолевый узел.

M1c – множественные внелегочные метастазы в одном или нескольких органах.

M1c1 – множественные метастазы в пределах одного органа или системы

M1c2 – множественные метастазы в нескольких органах

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

PUL – легкое PER – брюшная полость

MAR – костный мозг BRA – головной мозг

OSS – кости SKI – кожа

PLE – плевра LYM – лимфатические узлы

ADP – почки SADP – надпочечники

HEP – печень OTH – другие

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

Таблица 1. Стадирование рака легкого по международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (9-е издание, 2024)

Стадия	T	N	M
Оккультная	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IA1	T1mi T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0

IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a-c	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N2a	M0
	T 2a, b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2b	M0
	T2 a,b	N2a	M0
	T3	N1-2a	M0
	T4	N0-1	M0
IIIB	T1a-c, 2a,b	N3	M0
	T3	N2b	M0
	T4	N2a,b	
IIIC	T3, T4	N3	M0
IV	Любое Т	Любое N	M1
IVA	Любое Т	Любое N	M1a, M1b
IVB	Любое Т	Любое N	M1c

Сокращения: Т – первичная опухоль, N – вовлечение регионарных лимфатических узлов, M - **отдаленные метастазы.**

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

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

Клинические симптомы опухолевого поражения могут сочетаться с симптомами сопутствующих осложнений. Первичные симптомы – кашель, одышка, боль в груди, кровохарканье, общие симптомы – слабость, утомляемость, снижение аппетита. Вторичные симптомы появляются в результате сопутствующих воспалительных осложнений, регионарного или отдаленного метастазирования, инвазии прилежащих органов [9]. К клиническим проявлениям относятся также паранеопластические синдромы. Возможно и бессимптомное течение РЛ.

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

Критерии установления диагноза: при наличии результатов комплексного обследования по оценке распространенности опухолевого процесса и морфологической верификации диагноз «рак легкого» считается доказанным. Если в силу каких-либо обстоятельств провести морфологическую верификацию диагноза не представляется возможным, то на основании клинико-рентгенологической картины, по решению консилиума, может быть определена тактика лечения.

Наименования медицинских услуг по НМУ представлены в Приложении А3 (Таблица А3-1. Термины, описывающие процедуры в клинической рекомендации и возможные (наиболее близкие) термины из действующей номенклатуры медицинских услуг).

2.1 Жалобы и анамнез

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 [1,9].

Кашель при центральном РЛ у большинства пациентов сухой, временами надсадный. С нарастанием обтурации бронха кашель может сопровождаться мокротой слизистого или слизистогнойного характера.

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

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

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

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

Синдром сдавления верхней полой вены (цианоз, отек лица, шеи, верхних конечностей, развитые подкожные венозные коллатерали на туловище) наиболее характерен для медиастинальной формы РЛ и 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 неопухолевой 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 большей группе заболеваний.

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

РЛ может сопровождаться тромбофлебитом, различными вариантами нейро- и миопатии, своеобразными дерматозами, нарушениями жирового и липидного обмена, артрапатическими и ревматоидноподобными состояниями. Нередко проявляется остеоартропатией (синдромом Марии–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») [1]. При периферическом раке верхушки легкого возможно появление синдрома Бернара–Горнера (птоза, миоза, энофтальма) в сочетании с болями в плечевом суставе и плече, прогрессирующей атрофией мышц дистальных отделов предплечья, обусловленными непосредственным распространением опухоли через купол плевры на плечевое сплетение, поперечные отростки и дужки нижних шейных позвонков, а также симпатические нервы [2].

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

При сборе анамнеза у всех пациентов **рекомендуется** обращать внимание на стаж курения и количество потребляемых сигарет, профессиональные вредности (п/п. 1, табл. А3-1) [1–3, 9].

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

2.2 Физикальное обследование

Рекомендуется всем пациентам: тщательный физикальный осмотр (п/п. 2, табл. А3-1), включающий измерение частоты дыхания и пульсоксиметрию, определение наличия и характера одышки, выявление симптомов сдавления верхней полой вены, пальпацию шейно-надключичных и других зон лимфоузлов, перкуссию и аускультацию органов грудной клетки и др. Кроме того, проводится оценка общего и нутритивного статуса, выявление парапластических синдромов. При проведении физикального обследования следует учитывать многообразие клинических проявлений опухолей легких и различные клинико-анатомические формы роста [1, 2, 9].

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

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется всем пациентам в целях дифференциальной диагностики на этапе установки диагноза и в целях оценки эффективности лечения определять уровень следующих онкомаркеров (в зависимости от гистологической структуры РЛ):

- Исследование уровня нейронспецифической енолазы в крови при МРЛ [1];
- Исследование уровня растворимого фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) в крови, антигена плоскоклеточной карциномы (squamous cell carcinoma antigen, SCC) в крови;
- Исследование уровня растворимого фрагмента цитокератина 19 CYFRA 21-1 в крови, антигена adenогенных типов рака CA-125 в крови при adenокарциноме [10];
- Исследование уровня растворимого фрагмента цитокератина 19 CYFRA 21.1 и антигена плоскоклеточной карциномы SCC в крови, ракового эмбрионального антигена при крупноклеточном раке [10].

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

Рекомендуется пациентам с подозрением на РЛ проводить общий (клинический) анализ крови развернутый и анализ крови биохимический общетерапевтический (включая: исследование уровня глюкозы, креатинина, общего билирубина, альбумина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы в крови), исследование свертывающей системы крови (п/п. 5, табл. А3-1) (включая оценку активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), исследование уровня фибриногена в крови,

определение международного нормализованного отношения (МНО), определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме), общий (клинический) анализ мочи на наличие системной воспалительной реакции и определение уровня ее выраженности, установление функционального статуса кроветворной, гемостатической, детоксикационной и выделительной систем [11,12].

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

При выявлении неплоскоклеточного (в том числе, диморфного) НМРЛ **рекомендовано** проведение молекулярно-генетических и ИГХ исследований (гистологический или цитологический материал) на наличие активирующих мутаций и экспрессии *PD-L1* в зависимости от стадии:

- при I–III стадии после радикального хирургического лечения «обязательный объем тестирования» включает определение мутаций гена *EGFR* 18–21 экзоны (молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене EGFR в биопсийном (операционном) материале) и молекулярно-генетическое исследование транслокаций гена *ALK* (п/п. 7, табл. А3-1);
- при II–III стадии «обязательный объем тестирования» после радикального хирургического лечения включает определение экспрессии белка *PDL1* иммуногистохимическим методом;
- при неоперабельной III стадии и IV стадии — «обязательный объем тестирования» [мутации гена *EGFR* 18–21 экзоны (молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене EGFR в биопсийном (операционном) материале, либо молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене EGFR в цитологических образцах, либо молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене EGFR в крови методом ПЦР), транслокации *ALK* (молекулярно-генетическое исследование транслокаций гена *ALK*), транслокации *ROS1* (молекулярно-генетическое исследование транслокаций гена *ROS1*) и мутации *BRAF* V600E (молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *BRAF* в биопсийном (операционном) материале); при отсутствии перечисленных активирующих мутаций ИГХ — определение экспрессии белка *PD-L1* иммуногистохимическим методом и «возможный объем тестирования» [транслокации *RET* (молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *RET* в биопсийном (операционном) материале, молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *RET* в крови), мутации *c-MET*, мутации 20 экзоны *HER2* (п/п. 12, табл. А3-1) (определение амплификации гена *HER2* методом флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH)), мутации *KRAS* (молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *KRAS* в биопсийном (операционном) материале) и транслокации генов семейства *NTRK*, определение последовательности вставок (инсерций) в 20 экзоне гена *EGFR* (молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *EGFR* в биопсийном (операционном) материале, либо молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *EGFR* в цитологических образцах, либо молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *EGFR* в крови методом ПЦР)] [347].

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

Комментарии: в настоящее время выделено несколько биомаркеров, которые помогают выделить подгруппу пациентов со значимым ответом на определенную терапию. Данные биомаркеры включают: *ALK*, *ROS1* транслокацию генов, *EGFR* (18–21-й экзоны), *BRAF V600E*, определение последовательности вставок (инсерций) в 20 экзоне гена *EGFR* и *PD-L1* экспрессию. Молекулярно-генетическое тестирование может быть оправдано и в случае плоскоклеточного рака или при затруднении (при малом количестве материала) в определении гистологического подтипа у некурящих молодых пациентов [6,12].

Расширенное молекулярно-генетическое тестирование может быть полезным не только для определения тактики лечения в рамках стандартов, но и для включения пациента в клинические исследования по изучению новых противоопухолевых препаратов, что может обеспечить значимую выгоду для пациента в сравнении со стандартным лечением. Молекулярно-генетическое и ИГХ исследование может быть оправдано и при затруднении (мало материала) в определении гистологического подтипа или в случаях плоскоклеточного рака у некурящих молодых больных (< 50 лет). С учетом гетерогенности опухолей и появления новых мутаций в процессе терапии при прогрессировании целесообразны повторные биопсии с целью изменения лечебной тактики.

При необходимости возможно использовать NGS как метод молекулярного профилирования рака легкого для тестирования биомаркеров с учетом текущей доступности лекарственных препаратов «направленного действия» и индивидуализировать подходы к назначению иммунотерапии.

С целью оптимизации использования NGS кандидатами для данного вида исследования следует считать пациентов с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ при наличии показаний к проведению лекарственного лечения [347].

При выявлении неплоскоклеточного (в том числе диморфного) рака при отсутствии возможности проведения молекулярно-генетического исследования в биопсийном (операционном) материале (в том числе цитологическом) **рекомендовано** исследование свободно-циркулирующей опухолевой ДНК плазмы крови в целях детектирования мутаций в генах *EGFR* (молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *EGFR* в крови методом ПЦР) [11, 175].

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

Комментарии: исследование свободно-циркулирующей опухолевой ДНК плазмы крови (или «жидкостная биопсия») не следует проводить вместо молекулярно-генетического исследования биопсийного материала. Для исследования мутаций с использованием жидкостной биопсии характерны низкая чувствительность и высокая специфичность, обусловленная незначительным и

нестабильным количеством циркулирующей опухолевой ДНК. В соответствии с исследованиями, вероятность ложноотрицательного результата при проведении жидкостной биопсии по сравнению с традиционной биопсией может составлять до 30% [176,177,178,179]. Несмотря на указанные ограничения жидкостной биопсии, молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене EGFR в крови методом ПЦР необходимо выполнять для выявления мутаций гена EGFR и определения эффективности таргетной терапии в двух случаях: 1) при неоперабельном раке, когда тканевый образец недоступен для молекулярно-генетического исследования: 2) когда невозможно провести молекулярно-генетическое исследование по тканевому образцу ввиду низкого его качества или количества [176].

При проведении молекулярно-генетического исследования **рекомендуется** проводить анализ мутаций гена EGFR (молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене EGFR в биопсийном (операционном) материале, либо молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене EGFR в цитологических образцах, либо молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене EGFR в крови методом ПЦР) как в отношении распространенных генетических нарушений (делеции в 19-м экзоне; точечная замена p.L858R в 21-м экзоне), так и в отношении менее распространенных генетических нарушений в 18–21-х экзонах (в частности, вставки в 19-м экзоне, инсерций 20 экзона, а также точечные замены p.L861Q, p.G719X, p.S768I) [180,181,182, 183,184].

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

Комментарии: *в гене EGFR описаны генетические нарушения, ассоциированные как с потенциальной эффективностью ингибиторов тирозинкиназы EGFR, так и с резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы EGFR. В случае использования высокопроизводительного секвенирования могут быть обнаружены дополнительные мутации гена EGFR, значимость которых в отношении назначения таргетной терапии может быть неопределенной. Таким образом, результаты молекулярно-генетического исследования мутаций гена EGFR должны включать информацию о том, какое именно генетическое нарушение обнаружено.*

Определять дальнейшую лечебную тактику следует на междисциплинарном консилиуме.

Комментарии: *Мутационная нагрузка является относительным показателем общего количества мутационных событий, произошедших в опухолевой ткани, и в ряде случаев расценивается, как коррелирующая с появлениемneoантигенов, способных активировать противоопухолевый иммунный ответ [229]. Высокая мутационная нагрузка часто регистрируется при НМРЛ, ассоцииированном с курением.*

*Предварительные данные Checkmate 227 (рандомизированного исследования 3 фазы по применению комбинированного режима ниволумаб** + #ипилимумаб**) позволили предположить, что мутационная нагрузка может быть валидным маркером чувствительности опухоли к иммуноонкологической терапии [210]. Однако окончательный анализ показал, что эффективность этой терапии не зависит ни от степени мутационной нагрузки, ни от уровня экспрессии PDL1, ни от сочетания этих маркеров. Общая выживаемость в результате применения комбинации ниволумаба** и #ипилимумаба** повышалась у всех пациентов с НМРЛ [219].*

*Исследование Keynote 158 (исследование 2 фазы по эффективности пембролизумаба** у пациентов во второй линии терапии) определило мутационную нагрузку как маркер эффективности иммуноонкологических препаратов для ряда онкологических заболеваний, но не для НМРЛ [230]. Кроме того, серьезными препятствиями к использованию мутационной нагрузки как валидного маркера являются отсутствие стандартизации методов исследований и несовпадение в пороговых значениях, разделяющих низкую и высокую мутационную нагрузку в различных исследованиях [231]*

Таким образом, в настоящее время мутационная нагрузка не может быть использована как маркер чувствительности к иммуноонкологической терапии при НМРЛ

2.4 Инструментальные диагностические исследования

2.4.1. Визуализация

Рекомендуется проведение стандартной рентгенографии легких (или рентгенография легких цифровая) всем пациентам при подозрении на РЛ по клиническим данным (клинические симптомы) [5,11].

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

Рекомендуется проведение КТ органов грудной полости (компьютерная томография грудной полости с внутривенным болясным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией) от уровня выше верхней апертуры до уровня окончания реберных синусов (включая надпочечники) всем пациентам с подозрением на РЛ, по данным рентгенографии легких, или при невозможности исключить РЛ на основе клинического обследования при отсутствии изменений на рентгенограммах [8, 9, 195].

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

Комментарии: КТ является основной методикой визуализации для оценки патологических изменений, установленных при рентгенографии. При КТ органов грудной полости могут быть выявлены изменения, не видимые на обзорных рентгенограммах, имеющих важное значение для определения тактики лечения пациентов с РЛ. При локализации изменений в области средостения и корней легких, а также при необходимости дифференциальной диагностики выявленных изменений, целесообразно применять КТ органов грудной полости с внутривенным баллонным контрастированием.

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

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

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

Для дифференциальной диагностики с доброкачественными грануллемами (туберкулема) может иметь значение накопление контрастного средства в опухоли (при динамической КТ).

ПЭТ как метод диагностики солидных очагов оценивается неоднозначно, особенно в странах с высоким бременем туберкулеза. Очаг по типу «матового стекла» характерен для аденоракиномы со стелющимся ростом, в том числе *in situ*. Очаги по типу «матового стекла» увеличиваются медленнее солидных очагов. При ПЭТ-КТ с флюорезоксиглюкозой [18F] (18ФДГ) (позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП) такие очаги отличаются низким уровнем накопления изотопа. Субсолидный очаг имеет центральный солидный компонент и периферическую зону «матового стекла». Солидная часть очага ассоциируется с инвазивным ростом и имеет значение для определения прогноза и оценки Т-стадии опухолевого роста.

Рекомендуется всем пациентам для определения стадии (распространенности) опухолевого процесса при РЛ применять следующие методы визуализации:

1. Для оценки первичной опухоли в грудной полости проведение КТ органов грудной полости с внутривенным болясным контрастированием от уровня выше верхней апертуры до уровня окончания реберных синусов (включая печень и надпочечники) [197, 198, 199];

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

Комментарий: *при невозможности проведения КТ органов грудной полости (неисправность оборудования и проч.) или при невозможности применения внутривенного контрастирования (тяжелая аллергическая реакция на рентгеноконтрастные средства, содержащие йод, в анамнезе, отсутствие автоматического инжектора и пр.) возможно выполнение МРТ органов грудной клетки (или магнитно-резонансная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастированием) при наличии оборудования и подготовленных специалистов.*

2. Для оценки регионарных лимфатических узлов (N) и выявления отдаленных метастазов (M) проведение совмещенного ПЭТ-КТ-исследования всего тела (п/п 17, табл. А3-1) [198, 200, 201].

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

Комментарии: *совмещенное ПЭТ-КТ с 18ФДГ (позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП, в том числе с контрастированием) в целом является более эффективным исследованием в сравнении с УЗИ, КТ и МРТ (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование забрюшинного пространства, ультразвуковое исследование лимфатических узлов, компьютерная томография органов грудной полости, компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болясным контрастированием, магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства) в выявлении распространенности опухолевого процесса, в том числе в выявлении метастазов в лимфатических узлах, солидных органах, костях и костном мозге, серозных оболочках. Применение ПЭТ-КТ с 18ФДГ позволяет у 1/3 пациентов изменить стадию опухолевого процесса. Совмененное ПЭТ-КТ с 18ФДГ исследование не позволяет достоверно выявлять метастазы в головном мозге, что определяется необходимостью применения МРТ или КТ с внутривенным контрастированием (компьютерная томография головного мозга с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием). При невозможности выполнения ПЭТ-КТ с 18ФДГ это исследование может быть заменено КТ с внутривенным контрастированием области живота и таза (компьютерная томография органов*

брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болясным контрастированием, спиральная компьютерная томография органов малого таза у женщин с внутривенным болясным контрастированием, спиральная компьютерная томография органов таза у мужчин с внутривенным болясным контрастированием) в сочетании остеосцинтиграфией костей скелета (ОФЭКТ/КТ) (сцинтиграфия костей всего тела, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией костей всего тела).

3. Для выявления метастазов РЛ в головном мозге проведение МРТ головного мозга с контрастированием [391].

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

Комментарии: *внутривенное контрастирование достоверно повышает чувствительность метода в выявлении очагов метастазов в головном мозге, особенно небольшого размера. При невозможности проведения МРТ, исследование может быть заменено на КТ головного мозга с внутривенным контрастированием.*

Рекомендуется при динамическом наблюдении пациента после хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения РЛ проведение КТ органов грудной полости, в том числе при наличии показаний, с внутривенным болясным контрастированием [8, 9].

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

Рекомендуется применение низкодозной КТ органов грудной полости (НДКТ) для скрининга РЛ в группах риска [200–203].

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

Комментарии: *ряд проспективных рандомизированных исследований показал, что применение НДКТ в группах риска по РЛ с частотой раз в год приводит к снижению смертности от этого заболевания в популяции на 20 % и более [200–202]. Группы риска включают пациентов в возрасте 55–80 лет, курящих в настоящее время (индекс курения – 30 пачка/лет) или бросивших курить не более 15 лет назад.*

Программа скрининга РЛ предусматривает три основных этапа: 1) организационно-методический (информирование населения, выявление групп риска, составление плана-графика обследований, ведение картотеки и пр.); 2) диагностический (проведение диагностического теста в соответствии с международными и отечественными рекомендациями, и стандартами, с учетом региональных особенностей системы здравоохранения); 3) онкологический (возможность

дообследования или наблюдения пациентов с выявленной при НДКТ патологией в легких в условиях специализированной онкологической медицинской помощи).

Возможность реализации программы НДКТ скрининга РЛ определяется региональными возможностями системы здравоохранения, в том числе технологическими, организационными, географическими, экономическими и пр. При ограниченных ресурсах внедрение такой формы скрининга нецелесообразно.

Популяционный скрининг РЛ с использованием НДКТ не должен применяться для пациентов без доказанных факторов риска, в частности для лиц старше 80 и младше 55 лет, с меньшей интенсивностью курения, а также с хроническими заболеваниями легких (хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальные заболевания легких, профессиональные заболевания, хронические инфекции, в частности туберкулез, и пр.), поскольку эффективность скрининга для этих групп населения не доказана.

Рентгенографию легких не следует проводить для популяционного скрининга РЛ, поскольку проведенные проспективные рандомизированные исследования не выявили достоверного снижения смертности от РЛ при использовании этой методики. При этом рентгенография легких по-прежнему является основной методикой первичного выявления РЛ при проведении диагностического исследования по клиническим показаниям.

Рекомендуется пациентам с подозрением на РЛ проведение бронхологического исследования (бронхоскопии) при центральном расположении опухолевого узла в легком или периферическом расположении новообразования, но с наличием «дренирующего» бронха с целью оценки локализации, распространенности опухолевого процесса и получения материала для патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала (в том числе цитологического исследования) [1, 2].

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

Комментарии: бронхологическое исследование относят к основным и обязательным методам диагностики РЛ. Оно позволяет не только визуально исследовать горло, гортань, трахею и все бронхи, непосредственно увидеть локализацию опухоли, определить границы ее распространения, косвенно судить об увеличении лимфатических узлов корня легкого и средостения, но и провести биопсию, для гистологического исследования (биопсия трахеи, бронхов при бронхоскопии, биопсия легких при бронхоскопии), получить материал (браши-биоптаты, мазки-отпечатки, соскоб или смыв из бронхиального дерева) для цитологического изучения (цитологическое исследование микропрепарата тканей трахеи и бронхов, цитологическое исследование микропрепарата тканей легкого, цитологическое исследование микропрепарата тканей нижних дыхательных путей), т. е. морфологически подтвердить диагноз, и уточнить гистологическую структуру опухоли.

В последние годы все шире используются диагностические аппараты, объединяющие в себе возможности рентгеноэндоскопии, эндосонографии и флюоресцентной эндоскопии (центр ультразвуковой эндоскопический, видеобронхоскоп гибкий, эндоскопы гибкие для обследования верхних дыхательных путей и др.). Наиболее перспективным методом выявления скрытых микроочагов рака слизистой оболочки считается бронхоскопия аутофлюоресцентная, которая основана на эффекте аутофлюоресценции и при которой регистрируется концентрация в опухоли эндогенных фотосенсибилизаторов [1, 2].

Рекомендуется пациентам с подозрением на РЛ проведение трансторакальной биопсии (биопсия трансторакальная легкого рентгенохирургическая) под рентгенологическим или ультразвуковым контролем периферического образования в легком (за исключением образований менее 1 см – T1a), если совокупность результатов перечисленных выше методов диагностики не позволяет верифицировать процесс, а вероятность злокачественной опухоли остается высокой. В случае неэффективности и при высоких рисках осложнений трансторакальной биопсии под контролем КТ (биопсия трансторакальная легкого рентгенохирургическая) может быть использована торакоскопия для верификации диагноза [8, 9].

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

Проведение трансбронхиальной или трансэзофагеальной пункции (EBUS/EUS) (эндосонография средостения чреспищеводная), медиастиноскопии, торакоскопии [8, 9] **рекомендуется** пациентам при подозрении на метастатическое поражение лимфатических узлов средостения (N2–3) для оценки распространенности процесса. Методики EBUS и EUS могут быть использованы и для верификации первичных периферических парамедиастинальных новообразований.

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

Диагностическую видеоторакоскопию (A03.10.001 – торакоскопия) проводят:

- при отсутствии результатов бронхологического и/или других исследований для получения морфологического материала из лимфатических узлов средостения или первичной опухоли у неоперабельных пациентов;
- с целью дифференциальной диагностики медиастинальной формы РЛ и опухоли переднего средостения (в случае неинформативности трансторакальной биопсии); о при экссудативном плевrite неясной этиологии;
- с целью стадирования РЛ;
- при метастазах опухоли в легком и по плевре (при невозможности применения малоинвазивных методов диагностики).

Комментарий: после интраоперационной торакоскопической ревизии и срочного патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала в зависимости от клинической ситуации операцию завершают удалением адекватного объема легочной ткани, а при злокачественном процессе дополняют ее медиастинальной лимфаденэктомией.

Всем пациентам с подозрением на РЛ **рекомендуется** ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) или КТ органов брюшной полости с внутривенным болясным контрастированием для уточнения распространенности заболевания [8, 9].

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

Пациентам с установленным диагнозом РЛ II-III стадии **рекомендуется** выполнение остеосцинтиграфии (сцинтиграфия костей всего тела) для уточнения распространенности заболевания и для контроля эффективности лечения, если не проводилось ПЭТ-КТ с $^{18}\text{ФДГ}$ всего тела [11,12].

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

Рекомендуется выполнение регистрации электрокардиограммы всем пациентам с подозрением на РЛ для выявления сопутствующей патологии [11,12].

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

Рекомендуется при подготовке пациента к хирургическому, лучевому и химиотерапевтическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводить дополнительное обследование: эхокардиографию, холтеровское мониторирование электрокардиографических данных, исследование функции внешнего дыхания, сцинтиграфию легких вентиляционную, ультразвуковую допплерографию сосудов шеи и сосудов (артерий и вен) нижних конечностей, эзофагогастродуоденоскопию, прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный, прием

(осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный, прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный и т.п. [11,12].

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

Рекомендуется использование технологий искусственного интеллекта для анализа изображений с целью выявления признаков злокачественных новообразований бронхов и легкого у взрослых [293].

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

2.5 Иные диагностические исследования

Рекомендуется проведение цитологического (цитологическое исследование микропрепарата тканей трахеи и бронхов, цитологическое исследование микропрепарата тканей легкого, цитологическое исследование микропрепарата тканей нижних дыхательных путей) и/или патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала с применением иммуноцитохимического или иммуногистохимического исследования (ИЦХ/ИГХ) для уточнения морфологической формы РЛ и исследования биомаркёров, имеющих прогностическое и предсказательное значение [6, 232].

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

Комментарии: приблизительно в 70% случаев морфологический диагноз у пациентов с нерезектируемым или метастатическим раком легкого ставится на основании исследования цитологического или биопсийного материала. Основными целями исследования малого диагностического материала являются: а) установления возможно более точной нозологической принадлежности опухоли в соответствии с классификацией ВОЗ 2021 и б) сохранить ткань для молекулярно-генетических исследований, особенно у пациентов с продвинутыми стадиями заболевания. В случае низкодифференцированных опухолей объема материала может оказаться недостаточно для точного определения гистологической формы РЛ даже с использованием ИЦХ/ИГХ. Поэтому в отсутствии морфологических признаков нейроэндокринной дифференцировки оптимальной для ИЦХ/ИГХ является панель из двух маркёров: TTF1 и p63 (или p40) [ВОЗ, IASLC]. Это поможет минимизировать количество подрезок блока и сохранить биоматериал для молекулярно-генетических исследований. При наличии морфологических признаков нейроэндокринной дифференцировки при выполнении ИЦХ/ИГХ можно пользоваться антителами к CD56, синаптофизину или хромогранину A. Более широкими панелями антител следует пользоваться если гистогенез опухоли не ясен или подозревается метастатический характер поражения легкого.

Рекомендуется при проведении патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала опухоли, полученной при первичной биопсии (*биопсия трахеи, бронхов при бронхоскопии, биопсия легких при бронхоскопии, биопсия трансторакальная легкого рентгенохирургическая*) с целью верификации диагноза, отражать в заключении следующие параметры [6,12]:

- 1) Гистологический тип опухоли в соответствии с классификацией ВОЗ 2021 [6],
- 2) Долю опухолевой ткани в биоптате в процентах.

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

Комментарии: *при исследовании малого диагностического материала вероятность некорректного определения гистологического типа опухоли выше, чем при исследовании операционного материала. Поэтому допустимы следующие формулировки диагноза: «низкодифференцированный рак, вероятно аденокарцинома», «низкодифференцированный рак, вероятно плоскоклеточный рак», «низкодифференцированный рак без достоверных признаков нейроэндокринной и плоскоклеточной дифференцировки». Также при исследовании малого объема биопсийного материала не следует указывать нижеперечисленные гистологические типы РЛ в рубрике патологоанатомический диагноз: аденокарцинома *in situ*, минимально инвазивная аденокарцинома, крупноклеточный рак, железисто-плоскоклеточный рак, карциносаркома, саркоматоидный (веретеноклеточный) рак, гигантоклеточный рак [ВОЗ].*

Рекомендуется при проведении патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала опухолей, опухолеподобных образований мягких тканей, полученных при повторной биопсии (*биопсия трахеи, бронхов при бронхоскопии, биопсия легких при бронхоскопии, биопсия трансторакальная легкого рентгенохирургическая, трепанбиопсия опухолей наружных локализаций, лимфатических узлов под визуальным контролем, биопсия опухолей, опухолеподобных образований мягких тканей*) на фоне прогрессирования/появления новых очагов, отражать в заключении следующие параметры [12]:

- 1) Соответствует ли гистологический тип опухоли исходному гистологическому типу в первичной биопсии,
- 2) долю опухолевой ткани в биоптате в процентах.

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

Комментарии: при повторной биопсии опухолей, опухолеподобных образований мягких тканей на фоне прогрессирования или появления новых очагов следует сравнить её тип гистологического строения с опухолью в материале первичной биопсии, выполненной с целью верификации диагноза. Т.к. приоритетным исследованием на материале повторной биопсии является молекулярно-генетическое исследование с целью определения механизмов резистентности к проведённой терапии, то ИЦХ/ИГХ выполняется только в ситуации морфологической трансформации опухоли. Например, в случае трансформации аденокарциномы в нейроэндокринный рак.

Рекомендуется при проведении патолого-анатомического исследования операционного материала отражать в макроописании следующие параметры [233, 234, 235]:

- 1) Тип образца, присланного на исследование,
- 2) Сторона поражения,
- 3) Расположение узловых образований в образце,
- 4) Максимальный размер инвазивной части опухоли в двух измерениях,
- 5) Наличие нескольких образований.

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

Рекомендуется при проведении патолого-анатомического исследования операционного материала отражать в микроописании следующие параметры [233, 235]:

- 1) Гистологический тип опухоли,
- 2) Гистологическая степень злокачественности,
- 3) Распространение по воздухоносным путям (наличие/отсутствие),
- 4) Инвазия висцеральной плевры (наличие/отсутствие),
- 5) Сосудистая инвазия (наличие/отсутствие),
- 6) Инвазия опухоли в смежные структуры,
- 7) Наличие или отсутствие инвазивной опухоли в крае резекции,
- 8) Расстояние от инвазивной опухоли до ближайшего края резекции (мм),
- 9) Наличие или отсутствие других опухолевых узлов (метастазы) в легких,
- 10) Наличие или отсутствие иных патологических процессов в лёгочной ткани,
- 11) Число исследованных лимфатических узлов,
- 12) Число лимфатических узлов с метастатическим поражением,

- 13) Степень морфологического регресса опухоли в случае проведения специализированного противоопухолевого лечения,

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

Комментарии: гистологический тип рака легкого следует указывать в соответствии с классификацией ВОЗ 2021 (см. табл. № 1 Кодирование по МКБ). Гистологическая степень злокачественности не валидирована для плоскоклеточного рака, имеет очень ограниченное прогностическое значение для аденокарциномы, но её обязательно указывать для нейроэндокринных опухолей легкого.

Для пациентов, получавших неоадъювантную химиотерапию и/или лучевую терапию перед оперативным лечением, следует проводить количественную оценку степени морфологического регресса опухоли. Следует вычислять долю, приходящуюся на жизнеспособные опухолевые клетки, от всего опухолевого ложа. Пороговым значением выраженного морфологического регресса является <10% жизнеспособных опухолевых клеток.

При выявлении двух и более первичных узлов РЛ, отразить содержание пунктов 1-8 и 12-13 для каждого узла.

Рекомендуется проводить определение экспрессии белка *PD-L1* иммуногистохимическим методом для выявления пациентов наиболее чувствительных к анти-*PD-1/PD-L1* терапии [236].

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

Комментарий: для тестирования *PD-L1* методом ИГХ были разработаны различные клоны антител. Часть из них, сопоставимы по интенсивности и доле окрашенных клеток, часть нет. Однако при высоком уровне экспрессии *PD-L1* данные тестов с антителами 22C3, SP263, SP142 сопоставимы в большом проценте случаев и эти тесты взаимозаменяемы. Критерии позитивности зависят от используемого антитела и платформы для окрашивания. Для тестов с антителами клонов 22C3 и SP263 следует указывать процент позитивных опухолевых клеток. Для теста с антителами клона SP142 следует указывать процент позитивных опухолевых клеток и процент позитивных иммунных клеток. Использование нескольких ИГХ-тестов одновременно обычно не приветствуется. В протоколе иммуногистохимического исследования следует указывать каким тестом было произведено исследование и по каким критериям оценивалась экспрессия *PD-L1*.

В настоящее время накоплено мало свидетельств в пользу определения *PD-L1* статуса опухоли методом ИЦХ.

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

3.1. Лечение пациентов с немелкоклеточным раком легкого

Один из основных методов лечения РЛ для I-II, частично III стадии – хирургический. Объем операции определяется распространностью опухолевого процесса, гистологической формой опухоли и функциональным состоянием пациента.

При карциноидных опухолях хирургический метод является основным. Карциноидные опухоли, особенно их типичные формы, характеризуются менее агрессивным местным инфильтративным ростом и отдаленным метастазированием, чем другие (более часто встречающиеся) формы НМРЛ – плоскоклеточный и железистый рак. Карциноиды развиваются чаще в крупных бронхах 1, 2 и 3-го порядка и характеризуются преимущественно экзофитным, внутрипросветным ростом, без распространения опухоли по стенке бронха, что часто позволяет выполнить органосохраняющую радикальную операцию в объеме лоб-, билобэктомии с использованием резекции и реконструкции бронхов и трахеи или изолированную радикальную резекцию бронхов, трахеи и ее бифуркации с сохранением функции всего легкого (A16.09.018.001. Пластика бронха. Реконструктивные операции на трахее и бронхах.). При получении планового гистологического заключения типичной нейроэндокринной опухоли после диагностической атипичной резекции лёгкого с тотальным удалением опухоли и гистологически подтверждённым отрицательным краем резекции (R0) у больных с ограниченными функциональными резервами выполненный объём резекции следует считать достаточным. Эндоскопическое, эндобронхиальное удаление карциноидных опухолей может быть проведено у пациентов без прорастания опухолью всей стенки бронха, у которых по тем или иным причинам нельзя провести радикальную резекцию легкого и бронха открытым способом или через торакоскопический доступ. При обследовании до операции всегда сложно установить истинную глубину поражения опухолью стенки бронха [14,17].

3.1.1. Принципы лечения пациентов с 0–IIIА стадиями заболевания

Пациенты 0–IIIА стадиями НМРЛ, с П1В (T3N2) – являются потенциально операбельными (при возможности R0-резекции), с учетом функциональных показателей [1, 2].

Пациентам с 0–IIIА стадиями НМРЛ рекомендуется хирургическое лечение с целью повышения выживаемости данных пациентов при условии соблюдения требований к радикальной операции (R0

резекция), и функциональной операбельности. При планировании операции в объеме пневмонэктомии следует обсудить возможные варианты терапии на мультидисциплинарном консилиуме с участием, в том числе, пациента [7,12].

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

Комментарий: стандартный объем операции включает анатомическую резекцию легкого (сегмент-, лоб-/билиобэктомию или пневмонэктомию) с инспираторальной систематической медиастинальной лимфодиссекцией (удалены минимум 6 лимфатических узлов: не менее 3 корневых или бронхопульмональных, не менее 3 – медиастинальных (средостенных) из 3-х разных групп (в том числе минимум 1 лимфатический узел из бифуркационной группы))

Для пациентов с Т3 (отсев в ту же долю) может быть предложено хирургическое лечение.

Для пациентов с Т4 (отсев в другую долю) хирургическое лечение может рассматриваться как возможная опция.

Торакоскопические операции при клинической форме РЛ I стадии могут быть рассмотрены как стандартный вариант хирургического лечения наряду с обычными открытыми вмешательствами [15–20].

Торакоскопические операции при II стадии оптимально выполнять только в лечебных учреждениях с большим опытом подобных хирургических вмешательств.

Не рекомендуются адьювантная химиотерапия (ХТ) и ЛТ пациентам с I стадией заболевания (кроме I^b стадией высокого риска) [12].

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

Пациентам группы высокого риска с I^b стадией (вовлечение висцеральной плевры, сосудистая инвазия, низкая степень дифференцировки, хирургическое лечение в объеме атипичной резекции, Nx, возраст моложе 75 лет) **рекомендуется** адьювантная химиотерапия (ХТ) с целью повышения выживаемости данных пациентов [20].

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

Пациентам с распространенностью заболевания cT1–2N0 в случае невозможности проведения хирургического лечения или отказа пациента **рекомендуется** дистанционная лучевая стереотаксическая гипофракционная терапия (A07.30.009.001 конформная дистанционная лучевая терапия, в том числе IMRT, IGRT, ViMAT, стереотаксическая) по радикальной программе (высокодозированное облучение) с использованием крупных доз за фракцию (РОД 10–18 Гр, СОД 50–54 Гр) с целью повышения выживаемости данных пациентов [11,24].

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

В случае отсутствия морфологической верификации решение о проведении стереотаксической лучевой терапии данной категории больных может быть принято расширенным консилиумом

медицинской организации на основании динамики рентгенологических данных (КТ или ПЭТ-КТ). Подтверждение биопсии перед SBRT настоятельно **рекомендуется**, но не является обязательным условием, если эта процедура сопряжена с высоким риском осложнений.

Возможные режимы фракционирования:

- 7,5Гр 8 Фр ультрацентральные опухоли*
- 12Гр 5Фр центральные опухоли
- 20Гр 3Фр периферические опухоли

*При облучении ультрацентрических опухолей (планируемый целевой объем примыкает к или накладывается на проксимальную часть бронхиального дерева, пищевод или трахею), целесообразно использовать схему со стандартным фракционированием [7, 12, 19,32].

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

Комментарий: лечение проводится с использованием методов контроля дыхания.

Пациентам со II стадией НМРЛ **рекомендуется** проведение адьювантной лекарственной противоопухолевой терапии в целях повышения показателей выживаемости (см. табл. 3). Предоперационное противоопухолевое лечение данной группе пациентов **не рекомендуется** в связи с отсутствием доказательств влияния этого лечения на их выживаемость [20–23].

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

Комментарий: режимы адьювантной лекарственной противоопухолевой терапии см. табл. 3.

Пациентам со II стадией НМРЛ в случае невозможности проведения хирургического лечения **рекомендуется** ХТ, или ЛТ, или ХЛТ с целью повышения выживаемости данных пациентов [7, 12, 19].

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

Неоадьювантная лекарственная терапия (2–4 курса) **рекомендуется** операбельным пациентам с ША (со статусом лимфатических узлов N2) и операбельной ШВ (T3N2) стадией, доказанной по данным патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала или ПЭТ/ КТ, в качестве этапа комбинированного лечения [294].

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

Пациентам, которые являются кандидатами для неоадьювантной лекарственной терапии (операбельным пациентам с ША (со статусом лимфатических узлов N2), операбельной ШВ (T3N2) стадией, доказанной по данным патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала или ПЭТ-КТ, имеющих экспрессию PD-L1 > 1% при постановке первичного диагноза,

показано проведение НАХТ в комбинации с ингибиторами контрольных точек иммунитета (ИКТ, L01F Моноклональные антитела и конъюгаты антител): #ниволумаб** 360 мг 1 раз в 3 нед [334], или #пембролизумаб** 200 мг 1 раз в 3 нед или #дурвалумаб** 1500 мг 1 раз в 3 нед. [347] (для пациентов с погранично резектабельными стадиями) + платиносодержащие режимы ХТ (режимы неоадьювантной лекарственной терапии см. таблица 2). Противопоказания для назначения ИКТ могут включать активные или ранее документированные аутоиммунные поражения, иммunoупрессивную терапию, драйверные мутации, ассоциированные с меньшим выигрышем от ИТ (мутации EGFR, транслокации ALK).

Таблица 2. Рекомендуемые схемы комбинированной **неоадьювантной** лекарственной терапии при немелкоклеточном раке легкого

Препарат	Схема лечения
Гемцитабин** + цисплатин**	1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни цикла. 80 мг/м ² в/в в 1-й день цикла. Цикл – 21 день; до 4 циклов [29]
Винорелбин** + цисплатин**	30 мг/м ² в/в (максимум 60 мг/м ² внутрь) в 1-й и 8-й дни цикла. 80 мг/м ² в/в в 1-й день цикла. Цикл – 21 день; до 4 циклов [20, 27, 347]
#Паклитаксел** + карбоплатин**	175 мг/м ² в/в в 1-й день цикла. AUC 5 в/в в 1-й день цикла. Цикл – 21 день; до 4 циклов [29]
#Доцетаксел** + карбоплатин**	75 мг/м ² в/в в 1-й день цикла. AUC 6 в/в в 1-й день цикла. Цикл – 21 день; до 4 циклов [29]
#Доцетаксел** + цисплатин**	75 мг/м ² в/в в 1-й день цикла. 75 мг/м ² в/в в 1-й день цикла. Цикл – 21 день; до 4 циклов [31]
#Ниволумаб** + 1) карбоплатин** + #паклитаксел** (для любого гистологического подтипа) или 2) цисплатин** + гемцитабин** (для	360 мг в/в кап. в 1-й день в комбинации с одним из режимов ХТ [334,335]: AUC 5–6 в / в в 1-й день 175– 200 мг / м ² в/в в 1-й день Цикл 21 день, 3 цикла 75 мг / м ² в / в в 1-й день 1250 мг / м ² в / в в 1-й и 8-й дни Цикл 21 день, 3 цикла

<p>плоскоклеточного НМРЛ) или</p> <p>3) цисплатин** + #пеметрексед** (для неплоскоклеточного НМРЛ)</p>	<p>75 мг / м2 в / в в 1-й день 500 мг / м2 в / в в 1-й день Цикл 21 день x 3 цикла</p>
<p>#Пембролизумаб**</p> <p>1) цисплатин** + гемцитабин** (для плоскоклеточного НМРЛ) или</p> <p>2) цисплатин** + #пеметрексед** (для неплоскоклеточного НМРЛ)</p> <p><i>Адъювантный этап:</i> #пембролизумаб** 200 мг в/в каждые 3 нед. до 13 циклов [336]</p>	<p>200 мг в/в в 1-й день в комбинации с одним из режимов XT [336]:</p> <p>75 мг / м2 в / в в 1-й день 1000 мг / м2 в / в в 1-й и 8-й дни Цикл 21 день x 4 цикла</p> <p>75 мг / м2 в / в в 1-й день 500 мг / м2 в / в в 1-й день Цикл 21 день x 4 цикла</p>
<p>#Дурвалумаб**</p> <p>1) цисплатин** + гемцитабин** (для плоскоклеточного НМРЛ) или</p> <p>2) #паклитаксел+** карбоплатин** (для плоскоклеточного НМРЛ)</p> <p>3) цисплатин** + #пеметрексед** (для неплоскоклеточного НМРЛ)</p> <p><i>Адъювантный этап:</i> #дурвалумаб** 1500 мг в/в каждые 4 нед. 12 циклов [347]</p>	<p>1500 мг в/в 60-минутная инфузия + XT [337]:</p> <p>75 мг/м2 в/в в 1й день 1250 мг/м2 в/в в 1й и 8-й дни Цикл 21 день x 4 цикла</p> <p>200 мг/м2 в/в в 1-й день AUC 5-6 в/в в 1-й день Цикл 21 день x 4 цикла [337]</p> <p>75 мг / м2 в / в в 1-й день 500 мг / м2 в / в в 1-й день Цикл 21 день x 4 цикла</p>

** Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты;

– препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата.

Примечание: фактическая доза карбоплатина** рассчитывается индивидуально, исходя из показателя креатинина в анализе крови пациента накануне проведения лечения.

Адьювантная ХТ, при отсутствии противопоказаний, **рекомендуется** пациентам во всех случаях N+ с целью повышения выживаемости данных пациентов [2].

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

ЛТ **рекомендуется** пациентам с НМРЛ при нерадикальной операции (R+), так как уменьшает риск рецидива у данных пациентов [7].

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

Относительными показаниями к послеоперационной ЛТ у пациентов с НМРЛ могут являться:

- экстракапсулярное распространение при N2;
- поражение самого высокого из резецированных лимфатических узлов (потенциально не радикальная резекция);
- недекватная лимфаденэктомия и / или N2 с выходом опухоли за пределы капсулы: я є целью улучшения локорегионарного контроля рекомендуется ХЛТ (последовательный вариант) до 54 Гр в режиме стандартного фракционирования [11].

Послеоперационная ЛТ не влияет на ОВ пациентов НМРЛ.

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

Таблица 3. Рекомендуемые режимы **адьювантной** лекарственной терапии, в т.ч. периоперационные схемы лечения

Препарат	Схема лечения
Цисплатин** + #Винорелбин**	50 мг / м ² в / в в 1-й и 8-й дни 25 мг / м ² в / в в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни, каждые 4 нед., 4 цикла [21]
Цисплатин** + #Винорелбин**	100 мг / м ² в / в в 1-й день 30 мг / м ² в / в в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни, каждые 4 нед., 4 цикла [33]
Цисплатин** + Винорелбин**	80 мг / м ² в / в в 1-й день 25 мг / м ² в/в или 60 мг / м ² внутрь в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед., 4 цикла [347]

<i>Цисплатин** + Этопозид**</i>	<i>100 мг / м2 в / в в 1-й день 100 мг / м2 в/в в 1–3-й дни, каждые 4 нед., 4 цикла [33]</i>
<i>Цисплатин** + Гемцитабин**</i>	<i>75 мг / м2 в / в в 1-й день 1250 мг / м2 в / в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед., 4 цикла [347]</i>
<i>Цисплатин** + #Доцетаксел**</i>	<i>75 мг / м2 в / в в 1-й день 75 мг / м2 в / в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла [347]</i>
<i>Цисплатин** + #Пеметрексед**</i>	<i>75 мг / м2 в / в в 1-й день 500 мг / м2 в / в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла на фоне премедикации фолиевой кислотой** и цианокобаламином** (для неплоскоклеточного НМРЛ) [340]</i>
<i>Карбоплатин** + #Паклитаксел**</i>	<i>AUC 5–6 в / в в 1-й день 175–200 мг / м2 в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла [30, 347]</i>
<i>Карбоплатин** + #Гемцитабин**</i>	<i>AUC 5 в / в в 1-й день 1000 мг / м2 в / в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед., 4 цикла [342]</i>
<i>Карбоплатин** + Винорелбин**</i>	<i>AUC 5 в / в в 1-й день 25 мг / м2 в / в или 60 мг / м2 внутрь в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед., 4 цикла [348].</i>
<i>Карбоплатин** + #Пеметрексед**</i>	<i>AUC 5 в / в в 1-й день 500 мг / м2 в / в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла на фоне премедикации фолиевой кислотой** и цианокобаламином** (для неплоскоклеточного НМРЛ) [343]</i>
<i>Осимертиниб**</i>	<i>80 мг внутрь ежедневно до 3 лет или развития непереносимой токсичности, после адьювантной ХТ или без нее (при делеции 19 экзона или мутации L858R в 21 экзоне)</i>
<i>Атезолизумаб**</i>	<i>1200 мг в / в в 1-й день каждые 3 нед. или 840 мг в / в каждые 2 нед. или 1680 мг в / в каждые 4 нед. до 1 года или развития непереносимой токсичности, после адьювантной ХТ (при гиперэкспрессии PD-L1 в ≥50% опухолевых клеток). Возможно использование лекарственной формы атезолизумаба** для подкожного введения в дозе 1875 мг/15 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед. [286]</i>

<p><i>Неоадъювантный этап:</i> #пембролизумаб** в комбинации с одним из режимов ХТ:</p> <p>цисплатин** + гемцитабин**</p> <p>или</p> <p>цисплатин** + #пеметрексед**</p> <p><i>Адъювантный этап:</i> #пембролизумаб**</p>	<p>200 мг в/в в 1-й день</p> <p>75 мг / м² в / в в 1-й день 1000 мг / м² в / в в 1-й и 8-й дни (для плоскоклеточного НМРЛ) [347]</p> <p>75 мг / м² в / в в 1-й день 500 мг / м² в / в в 1-й день каждые 3 нед., 4 цикла (для неплоскоклеточного НМРЛ [336])</p> <p>200 мг в/в каждые 3 нед. до 13 циклов [237]</p>
#Пембролизумаб**	200 мг в/в каждые 3 нед. длительно, до 1 года [237] (PD-L1 1-49%)
Алектиниб**	600 мг x 2 раза в день до 2х лет (при транслокации ALK) [239]
<p><i>Неоадъювантный этап:</i> #Ниволумаб** + Любой гистологический подтип:</p> <p>#Паклитаксел** + Карбоплатин**</p> <p><i>Неплоскоклеточный НМРЛ:</i></p> <p>#Пеметрексед** + Цисплатин** - Или Карбоплатин**</p> <p><i>Плоскоклеточный НМРЛ:</i></p> <p>#Доцетаксел**+ Цисплатин**</p>	<p>360 мг в/в каждые три недели [335,347]</p> <p>175 мг/м² в/в кап в 1й день AUC 5-6 в/в кап в 1й день Цикл 21 день x 4 цикла [347]</p> <p>500 мг/м² в День 1 75 мг/м² в День 1 AUC 5 - 6 в/в кап в День 1 [347]</p> <p>75 мг/м² в День 1 75 мг/м² в День 1 Цикл 21 день x 4 цикла [349].</p>

<p><i>Адъювантный этап:</i> #Ниволумаб**</p>	<p><i>480 мг каждые 4 недели в адъювантном режиме до прогрессирования заболевания, рецидива или непереносимой токсичности или максимально до 13 курсов (до 1 года терапии) [334]</i></p>
<p>#Дурвалумаб**</p> <p>1) цисплатин ** + гемцитабин* *</p> <p>(для плоскоклеточного НМРЛ) или</p> <p>2) #паклитаксел+** карбоплатин ** (для плоскоклеточного НМРЛ)</p> <p>3) цисплатин** + #пеметрексед** (для неплоскоклеточного НМРЛ)</p> <p><i>Адъювантный этап:</i> #дурвалумаб** 1500 мг в/в каждые 4 нед. 12 циклов [347]</p>	<p><i>1500 мг в/в 60-минутная инфузия + ХТ [337]:</i></p> <p><i>75 мг/м² в/в в 1-й день</i> <i>1250 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни</i> <i>Цикл 21 день x 4 цикла</i></p> <p><i>200 мг/м² в/в в 1-й день</i> <i>AUC 5-6 в/в в 1-й день</i> <i>Цикл 21 день x 4 цикла [337]</i></p> <p><i>75 мг / м² в / в в 1-й день</i> <i>500 мг / м² в / в в 1-й день</i> <i>Цикл 21 день x 4 цикла</i></p>

После завершения 1-4 курсов платиносодержащей ХТ пациентам с положительной экспрессии *PD-L1* в ≥ 50% опухолевых клеток без активирующих мутаций в генах *EGFR*, *ALK*, рекомендуется поддерживающая ИТ атезолизумабом** (если не проводилась неоадъювантная терапия с включением ИТ) [240].

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

Пациентам с Ib–IIIА стадией при выявлении активирующих мутаций гена *EGFR* (делеции в 19-м экзоне; точечная замена p.L858R в 21-м экзоне) рекомендуется адъювантная таргетная терапия ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста 3-го поколения осимертинибом** (L01E ингибиторы протеинкиназы) в течение 3 лет, с целью улучшения безрецидивной и общей выживаемости у данных пациентов. Таргетная терапия может быть начата после адъювантной ПХТ (до 26 недель после операции) или вместо адъювантной ПХТ (до 10 недель после операции) [204].

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

У пациентов с Ib–IIIА с выявленной *ALK* транслокацией адьювантная терапия препаратом алектиниб** 600 мг 2 р/сут в течение 2 лет улучшала показатели безрецидивной выживаемости [239].

При исходно нерезектабельной опухоли у пациентов в удовлетворительном общем состоянии (0–1 балл по шкале ECOG, приложение Г3) при IIIА стадии заболевания на 1-м этапе **рекомендуется** одновременная химиолучевая терапия; у пациентов с оценкой 2 балла по шкале оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) предпочтительнее последовательное использование 2 методов в целях повышения выживаемости данных пациентов [2]. Рекомендуемые подходы к проведению ХЛТ и ведению пациентов после завершения ХЛТ описаны в разделе 3.1.2.

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

Пациентам с IIIА стадией заболевания после завершения одновременной ХЛТ пациентам, не имеющим признаков прогрессирования болезни (контрольное КТ [компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным балюсным контрастированием, компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным балюсным контрастированием] целесообразно проводить непосредственно после окончания ХЛТ), без активирующих мутаций в гене

EGFR/ALK и при уровне экспрессии PD-L1 более 1 %, рекомендуется поддерживающая иммунотерапия дурвалумабом**. С началом поддерживающего этапа не позже 60 дней от окончания лучевой терапии с целью улучшения выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у этих пациентов. Препарат назначается в дозе 10 мг/кг в виде 60-минутной внутривенной инфузии каждые 2 нед., либо в дозе 1500 мг 1 раз в 4 недели в течение не менее 12 мес., или до прогрессирования, или до развития непереносимой токсичности [40,42].

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

3.1.2. Принципы лечения пациентов с IIIВ–IIIС стадией заболевания

Пациентам с IIIВ – IIIС стадией НМРЛ на 1-м этапе рекомендуется одновременная химиолучевая терапия для достижения ремиссии и увеличения выживаемости [23, 35]. Важнейшими целями современной ЛТ являются достижение максимального контроля опухоли и минимизация токсичности лечения. Минимальным технологическим стандартом является 3D-ХЛТ.

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

Комментарий: Стадии IIIВ и IIIС являются неоперабельными, IIIВ (T3N2) – является потенциально операбельной (при возможности R0-резекции), для данной категории пациентов возможно проведение одновременной (предпочтительно) или последовательной ХЛТ в качестве основного метода лечения. Планируемая СОД ЛТ в рамках ХЛТ должна составлять 60 Гр ($\pm 10\%$) в течение 6 нед. (перерывы в лечении снижают эффективность); рекомендуемые режимы ХТ при одновременной ХЛТ представлены в табл.4. Режимы ХТ включают соединения платины: цисплатин** или карбоплатин** при противопоказаниях к цисплатину**.

Одновременная ХЛТ дает более высокие результаты по сравнению с последовательной у пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии, однако, она более токсична и назначается только пациентам в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл). При ослабленном состоянии пациента (по шкале ECOG 2 балла) целесообразно последовательное применение ХТ и ЛТ. Вопрос о тактике ведения решается индивидуально на мультидисциплинарном консилиуме.

Важнейшими целями современной ЛТ являются максимизация контроля опухоли и минимизация токсичности лечения. Минимальным технологическим стандартом является 3D-ХЛТ.

Более «продвинутые» технологии уместны, когда это необходимо для безопасного подведения дозы ЛТ. Эти технологии включают (но не ограничиваются ими) 4D-КТ и / или ПЭТ-КТ, IMRT, VMAT, IGRT (конформная дистанционная лучевая терапия, в том числе IMRT, IGRT, ViMAT, стереотаксическая), синхронизацию дыхания.

Рандомизированные исследования применяемых сегодня технологий ЛТ демонстрируют снижение токсичности и улучшение выживаемости по сравнению с более старыми методами. В проспективном исследовании «радикальных программ» ХЛТ для пациентов с НМРЛ III стадии (RTOG 0617) IMRT ассоциировалась с почти 60 %-ым снижением (с 7,9 % до 3,5 %) частоты лучевых пневмонитов, а также аналогичными улучшениями выживаемости и контроля опухоли по сравнению с 3D-ХЛТ.

Дистанционная ЛТ первичной опухоли и пораженных лимфатическихузлов: ЛТ с IMRT, VMAT, IGRT, синхронизацией дыхания (минимально необходимые требования: 3D конформная ЛТ) РОД 2 Гр, СОД 60Гр +/- 10%Гр (КТ, ПЭТ).

Проведение индукционной ХТ не целесообразно, так как этот подход не позволяет достичь преимуществ в эффективности над стандартной ХЛТ. Индукционную ХТ следует рассматривать при значительных размерах опухоли и невозможности достижения запланированных объемов облучения. Не показано проведение консолидирующей ХТ после ХЛТ в связи с отсутствием преимуществ в ВБП. Режимы химиотерапии, применяемые в комбинации с лучевой терапией указаны в таблице 4.

Таблица 4. Режимы химиотерапии, часто применяемые в лечении IIIА, IIIВ, IIIС стадий НМРЛ в комбинации с лучевой терапией

Схема лечения
#Паклитаксел** 175-200 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин** AUC 5 (фактическая доза карбоплатина** рассчитывается индивидуально, исходя из уровня креатинина в крови пациента накануне проведения лечения) в/в капельно в 1-й день, интервал 3 нед., 3–4 курса [350, 351, 352].
#Пеметрексед** 500 мг/м ² в/в капельно в 1-й день + цисплатин** 75 мг/м ² (или карбоплатин** AUC 5 (фактическая доза карбоплатина** рассчитывается индивидуально, исходя из уровня креатинина в крови пациента накануне проведения лечения)) в/в капельно в 1-й день каждые 3 нед., 3 курса одновременно с ЛТ (при неплоскоклеточном НМРЛ) [38]
Этопозид** 50 мг/м ² в/в в 1–5-й, 29–33-й дни + цисплатин** 50 мг/м ² в 1, 8, 29, 36-й дни одновременно с ЛТ [39,40]
#Паклитаксел** 50 мг/м ² в/в + карбоплатин** AUC 2 (фактическая доза карбоплатина** рассчитывается индивидуально, исходя из уровня креатинина в крови пациента накануне проведения лечения) в/в капельно еженедельно на фоне ЛТ

Примечание: фактическая доза карбоплатина** рассчитывается индивидуально, исходя из уровня креатинина в крови пациента накануне проведения лечения.

После завершения ХЛТ в одновременном или последовательном вариантах пациентам, не имеющим признаков прогрессирования заболевания (контрольное КТ органов грудной полости и УЗИ органов брюшной полости (комплексное), другие дополнительные исследования по показаниям

целесообразно проводить непосредственно после окончания ХЛТ) и противопоказаний к иммунотерапии, без активирующих мутаций в гене EGFR/ALK и при уровне экспрессии PD-L1 более 1 % рекомендуется иммунотерапия дурвалумабом**. С началом поддерживающего этапа не позже 60 дней** независимо от окончания лучевой терапии, уровня экспрессии *PD-L1*. [42].

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

*Комментарий: Препарат назначается в дозе 10 мг / кг в виде 60-минутной в / в инфузии каждые 2 нед. либо в дозе 1500 мг в виде 60-минутной в / в инфузии каждые 4 нед. в течение не менее 12 мес. или до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. Поддерживающая терапия дурвалумабом** у больных с драйверными мутациями в генах EGFR или ALK может быть ассоциирована с более низкой эффективностью [42].*

У больных с активирующими мутациями в гене *EGFR* (делеция в 19 экзоне и мутация L858R) рекомендуется поддерживающая терапия осимертинибом** (80 мг в сут внутрь до прогрессирования или непереносимой токсичности) после ХЛТ улучшает безрецидивную выживаемость [241, 345].

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

Пациентам с неоперабельными локорегиональными рецидивами после радикального хирургического лечения возможно проведение ХЛТ. Возможно проведение 3–4 циклов ХТ перед ЛТ, либо 2–4 циклов ХТ одновременно с ЛТ. После окончания ЛТ в отсутствие признаков прогрессирования процесса необходимо рассмотреть вопрос о проведении консолидирующей иммунотерапии дурвалумабом** в течение 12 месяцев. Для достижения максимальной эффективности и безопасности комбинированного лечения (ХЛТ + иммунотерапия) крайне важным является мультидисциплинарное планирование стратегии лечения пациентов с III стадией НМРЛ, преемственность между специалистами, сокращение сроков между окончанием ХЛТ и началом иммунотерапии.

При противопоказаниях к ХЛТ рекомендуется проводить системное лекарственное лечение (см. раздел 3.1.3.1), включая молекулярно-направленное и иммунотерапию. При наличии противопоказаний к проведению химиотерапии возможно рассмотреть вариант проведения ЛТ в монорежиме [317].

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

3.1.3. Принципы лечения пациентов с IV стадией заболевания

Рекомендуется проводить противоопухолевую лекарственную терапию. Лечение пациентов с IV стадией НМРЛ следует расценивать как паллиативное, направленное на увеличение продолжительности жизни, улучшение ее качества и эффективный контроль за симптомами болезни.

Раннее начало противоопухолевой терапии, поддерживающей и сопроводительной симптоматической терапии увеличивает продолжительность жизни [7, 12].

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

Пациентам с IV стадией рекомендуется назначать лечение с учетом предиктивных и прогностических факторов [43, 44].

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

Комментарии: режимы 1-й линии комбинированной платиносодержащей химиотерапии немелкоклеточного рака легкого IV стадии представлены в табл. 5.

При выявлении активирующих мутаций гена *EGFR* (18–21-й экзоны) или транслокаций *ALK*, *ROS1*, мутации *BRAF* V600E, рекомендуется назначение таргетной терапии [43–51] (см. 3.1.3.4.).

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

При отсутствии драйверных молекулярно-генетических нарушений рекомендуется ХТ, химиоиммунотерапия или ИТ в зависимости от ряда клинических и лабораторных параметров, в некоторых случаях с учетом уровня экспрессии *PD-L1* опухолевыми клетками (см. 3.1.3.1 Химиотерапия 1-й линии) [12].

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

3.1.3.1. Химиотерапия 1-й линии

Рекомендации по применению активных режимов 1-й линии комбинированной платиносодержащей ХТ для лечения пациентов с IV стадией НМРЛ (табл. 5) представлены ниже.

Таблица 5. Активные режимы 1-й линии комбинированной платиносодержащей химиотерапии немелкоклеточного рака легкого IV стадии

Препарат	Схема лечения	Источник
Этопозид** + цисплатин**	100 мг/м ² в/в в 1, 2, 3-й дни. 100 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед	[76]
Этопозид** + карбоплатин** AUC 5	100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни. В/в в 1-й день каждые 3 нед	[295, 397, 398]
Винорелбин** + цисплатин**	25 мг/м ² в/в (или 60-80 мг/м ² внутрь) в 1-й и 8-й дни. 80 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед	[55]

#Паклитаксел** + карбоплатин** AUC 6 ± бевацизумаб**	175–200 мг/м ² в 1-й день. В/в в 1-й день каждые 3 нед. 15 мг/кг 1 раз в 3 нед до прогрессирования (только при adenокарциноме)	[56, 296]
Гемцитабин** + цисплатин**	1250 мг/м ² в 1-й и 8-й дни. 80 мг/м ² в 1-й день каждые 3 нед	[55, 57]
Гемцитабин** + карбоплатин** AUC 5	1250 мг/м ² в 1-й и 8-й дни. В/в в 1-й день каждые 3 нед	[353,399]
Пеметрексед** + цисплатин** или #Пеметрексед +карбоплатин**AUC5 с премедикацией фолиевой кислотой** и цианкобаламином** для уменьшения токсичности ± бевацизумаб**	500 мг/м ² в 1-й день. 75 мг/м ² в 1-й день каждые 3 нед. Фолиевая кислота** по 350– 1000 мкг, в среднем 400 мг как минимум за 5 дней до начала лечения пеметрекседом** и цианкобаламин** (витамин B12) в дозе 1000 мкг в/м в период за 7 дней до начала лечебного цикла). 7,5-15 мг/кг 1 раз в 3 нед до прогрессирования (только при adenокарциноме)	[59, 60, 354]

** Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты;

- препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата.

Примечание: фактическая доза карбоплатина** рассчитывается индивидуально, исходя из показателя креатинина в анализе крови пациента накануне проведения лечения.

Сокращения: в/в – внутривенно, AUC – площадь под фармакологической кривой.

Комментарий: комбинация цисплатина** с пеметрекседом** у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ в метаанализе показала преимущество по сравнению с комбинацией с гемцитабином**[60].

Всем пациентам с IV стадией НМРЛ без активирующих мутаций в состоянии, оцениваемом в 0–2 балла по шкале ECOG (см. приложение Г3), при отсутствии противопоказаний **рекомендуется** проведение комбинированной платиносодержащей ХТ [62–64].

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

Комментарии: режимы представлены в таблице 5. Целесообразны 4 цикла ХТ при контроле роста опухоли (стабилизации, полном или частичном регрессе); число циклов может быть увеличено до 6 при нарастающем объективном эффекте и удовлетворительной переносимости [65]. При неплоскоклеточном РЛ при отсутствии признаков прогрессирования заболевания после 4–6 циклов лечения возможна поддерживающая терапия пеметрекседом**, или бевацизумабом**, или их комбинацией, если эти препараты входили в схему 1-й линии лечения. Для контроля эффективности лечения необходимо проводить обследование с использованием методов объективной визуализации (КТ, рентгенографии, МРТ, ПЭТ-КТ, сцинтиграфии костей скелета) до начала лечения, после каждого 2 циклов ХТ в сроки около 2 нед от 1-го дня четного циклов и далее 1 раз в 6–12 нед с учетом клинических показаний. Представляется целесообразным применять тот же метод оценки, что и до начала лечения.

Рекомендуется рассмотреть возможность проведения монохимиотерапии (винорелбин**, гемцитабин**, этопозид**, пеметрексед**) для лечения пациентов, состояние которых оценивается в 2 балла по шкале ECOG (см. приложение Г3); в качестве минимального варианта лечения.

- этопозидом** 50 мг/м² внутрь в течение 14–21 дня с повторением циклов каждые 28 дней [54; 273, 297];

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

- винорелбином** (прием внутрь или внутривенное введение), пеметрекседом** (при неплоскоклеточном НМРЛ), таксанами, гемцитабином** [67–69].

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

Комментарии: режимы см. табл. 6.

- моноиммунотерапия пембролизумабом** при уровне экспрессии $PD-L1 >50\%$ [78],

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

- При непереносимости ХТ и экспрессии $PD-L1 >1\%$ может быть **рекомендован** пембролизумаб** [242].

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

При непереносимости ХТ и ECOG 2 при любом уровне $PD-L1$ может быть **рекомендован** атезолизумаб** [242]

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

Таблица 6. Режимы терапии для лечения пациентов, состояние которых оценивается в 2 балла по шкале ECOG

Препарат	Схема лечения	Источник
Винорелбин**	25–30 мг/м ² в/в (или 60–80 мг/м ² внутрь) 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед	[355, 356, 357]
Гемцитабин**	1000 мг/м ² в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед	[70, 71, 358]
Доцетаксел**	75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.	[72, 73]
Пеметрексед** с фолиевой кислотой** и цианкобаламином** для уменьшения токсичности	500 мг/м ² в 1-й день каждые 3 нед. Фолиевая кислота** по 350–1000 мкг, в среднем 400 мг как минимум за 5 дней до начала лечения пеметрекседом**. Цианкобаламин** (витамин B12) в дозе 1000 мкг в/м в период за 7 дней до начала лечебного цикла (при неплоскоклеточном НМРЛ)	[74]

Сокращения: в/в – внутривенно, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого.

** Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.

Рекомендуется в случае метастатического поражения костей (литического и смешанного характера) назначать бифосфонаты или деносумаб** (оптимально) в целях уменьшения болевого синдрома у пациентов [69, 75].

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

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

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

3.1.3.2. Иммунотерапия

Иммунотерапия относится к эффективному при НМРЛ виду системной лекарственной терапии и включает ингибиторы контрольных точек (L01X Другие противоопухолевые препараты). При НМРЛ применяются ингибиторы контрольных точек иммунитета *PD-1* (нивотумаб**, пембролизумаб**, пролголимаб**), лиганда *PD-L1* (атезолизумаб**, дурвалумаб**) и *CTLA-4* (#ипилимумаб**).

Рекомендации по применению режимов лекарственных препаратов, назначаемых в рамках ИТ и ХТ, для лечения пациентов с НМРЛ (табл. 7) представлены ниже.

Таблица 7. Иммуно- и иммунохимиотерапия в первой линии лечения немелкоклеточного рака легкого.

Препарат	Схема лечения	Источник
Пембролизумаб**	<p>200 мг в/в в виде 30-минутной инфузии каждые 3 нед для пациентов при распространенном или местно-распространенном, при отсутствии возможности ХЛТ, плоскоклеточном или неплоскоклеточном НМРЛ при отсутствии мутаций в генах <i>EGFR</i> или транслокации <i>ALK/ROS1</i> с НМРЛ без активирующих мутаций с экспрессией <i>PD-L1</i> в ≥50 % опухолевых клеток.</p> <p>Или</p> <p>400 мг в/в в виде 30-минутной инфузии каждые 6 нед.</p> <p>Длительно (до 2 лет).</p>	[78,91,221]

<p><i>Атезолизумаб**</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> · 1200 мг в/в каждые 3 нед, · 840 мг в/в каждые 2 нед, · 1680 мг в/в каждые 4 нед. <p><i>Для пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 (TC3 или IC3)</i></p> <p><i>Возможно использование лекарственной формы атезолизумба** для подкожного введения в дозе 1875 мг/15 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед.</i></p>	<p>[215–218, 286]</p>
<p><i>Пембролизумаб** + пеметрексед** + цисплатин** (карбоплатин** AUC 5)</i></p>	<p>200 мг. 500 мг/м². 75 мг/м²</p> <p><i>в/в капельно 1 раз в 3 нед., 4 курса; в дальнейшем – поддерживающая терапия пембролизумабом** и пеметрекседом** до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (пембролизумабом** – до 2 лет).</i></p> <p><i>Только при неплоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций</i></p>	<p>[359]</p>

<p><i>Пембролизумаб**</i> + <i>#паклитаксел**</i> + <i>карбоплатин**</i></p>	<p>200 мг. · 200 мг/м² в 1-й день. <i>AUC5– 6 в/в капельно 1 раз в 3 нед</i></p> <p><i>В 1-й день каждые 3 нед, 4 курса, в дальнейшем – поддерживающая терапия пембролизумабом** до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (до 2 лет).</i> <i>При плоскоклеточном НМРЛ</i></p>	<p>[360]</p>
<p><i>Атезолизумаб**</i> + <i>#паклитаксел**</i> + <i>карбоплатин**A</i> <i>UC 6</i> + <i>бевацизумаб**</i></p>	<p>1200 мг. Возможно использование лекарственной формы атезолизумба** для подкожного введения в дозе 1875 мг/15 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед. 200 мг/м² (175 мг/м² для пациентов-азиатов). <i>AUC 6 в/в капельно 1 раз в 3 нед</i> <i>15 мг/кг в/в капельно в 1-й день каждые 3 нед, 4 курса.</i> · <i>В дальнейшем – поддерживающая терапия атезолизумабом** и бевацизумабом** до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (только при неплоскоклеточном НМРЛ).</i> <i>Перед началом терапии атезолизумабом** пациенты с геномной опухолевой мутацией EGFR или ALK должны получить таргетную терапию. Пациенты с положительным статусом PD-L1 получают больший выигрыш от назначения иммунотерапии, по данным клинических исследований.</i></p>	<p>[82, 87, 92, 1 37, 218, 244, 286]</p>
<p><i>#Ниволумаб** +</i> <i>#ипилимумаб**</i></p>	<p>3 мг/кг или 240 мг 1 раз в 2 нед. 1 мг/кг 1 раз в 6 нед. · <i>Продолжительность двойной иммунотерапии – до прогрессирования или непереносимой токсичности, максимально до 2 лет. Показана пациентам с плоскоклеточным раком легкого с уровнем PD-L1 менее 1% и стажем курения > 20 п/л</i></p>	<p>[219]</p>
<p><i>Ниволумаб**</i> + <i>#ипилимумаб**</i> + химиотерапия</p>	<p>360 мг 1 раз в 3 нед. 1 мг/кг 1 раз в 6 нед. 1 раз в 3 нед 2 цикла (при плоскоклеточном НМРЛ – <i>#паклитаксел** 200 мг/м² + карбоплатин**</i> <i>AUC 6 в/в капельно 1 раз в 3 нед; при</i> <i>неплоскоклеточном НМРЛ – #пеметрексед**</i> <i>500 мг/м² + цисплатин** 75 мг/м²</i> <i>(#пеметрексед** 500 мг/м²+карбоплатин**</i> <i>AUC 5 или 6) в/в капельно 1 раз в 3 нед).</i></p>	<p>[220, 346]</p>

	<i>Продолжительность двойной иммунотерапии – до прогрессирования или непереносимой токсичности, максимально до 2 лет.</i> <i>Двойная иммунотерапия в комбинации с химиотерапией показана пациентам с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ без активирующих мутаций EGFR/ALK при PD-L1 менее 1%. и стажем курения > 20 п/л.</i>	
<i>Пролголимаб** + пеметрексед** + цисплатин** или (#пеметрексед** 500 мг/м2 + карбоплатин** AUC 5)</i>	<i>3мг/кг 1 раз в 3 нед или 250 мг 1 раз в 3 недели 500 мг/м2. 75 мг/м2 в/в капельно 1 раз в 3 нед., 4 курса; в дальнейшем – поддерживающая терапия пролголимабом** и пеметрекседом** до прогрессирования или развития непереносимой токсичности</i> <i>Только при неплоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций в генах EGFR и перестройках гена ALK</i>	[287]

**Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты;

- препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата.

Примечания: фактическая доза карбоплатина** рассчитывается индивидуально, исходя из показателя креатинина в анализе крови пациента накануне проведения лечения).

Сокращения: в/в – внутривенно, АУС – площадь под фармакокинетической кривой.

Возможно применение иммунотерапии в комбинации с цитостатическими препаратами (L01BA Аналоги фолиевой кислоты, L01CD Таксаны, L01XA Соединения платины) и изолированно. Применение иммунотерапии целесообразно у больных без активирующих мутаций EGFR, BRAF или транслокаций ALK, ROS1.

Комментарий: наиболее эффективным можно считать применение иммунотерапии только у пациентов с высоким ($\geq 50\%$ опухолевых клеток) или ультравысоким ($\geq 90\%$ опухолевых клеток) уровнем экспрессии PD-L1. В остальных группах (1-49%, <1%) число чувствительных пациентов невелико, а критериев для определения таких пациентов до лечения на текущий момент нет, в связи

с чем применение иммунотерапии целесообразно в сочетании с ПХТ, что, однако не сопровождается критическим улучшением результатов для группы пациентов с отсутствием PD-L1 экспрессии [246-253].

У больных с экспрессией PD-L1 в $\geq 50\%$ опухолевых клеток дополнение терапии ингибиторами контрольных точек (другие противоопухолевые препараты) крайне желательно. При высокой $\geq 50\%$ и тем более ультравысокой экспрессии PD-L1 ($\geq 90\%$), курении в анамнезе, небольшом объеме опухолевой массы и отсутствии выраженных симптомов, связанных с опухолевым процессом, возможно применение иммунотерапии без цитостатического компонента - пембролизумабом** [246, 251], атезолизумабом** [247, 248, 253].

При непереносимости ХТ в качестве иммунотерапии I линии при распространенном НМРЛ с экспрессией PD-L1 в $\geq 1\%$ опухолевых клеток при отсутствии активирующих мутаций в генах EGFR, BRAF, транслокации ALK / ROS1 возможно проведение анти-PD-1 терапии МКА (моноклональные антитела) пембролизумабом** 200 мг в / в 30 мин. каждые 3 нед. или 400 мг в / в 30 мин. каждые 6 нед.

При непереносимости ХТ у ослабленных больных (ECOG 2) может быть также применена иммунотерапия атезолизумабом** в монорежиме без учета статуса PD-L1 [242].

При экспрессии PD-L1 $>50\%$, большом объеме опухолевой массы и выраженных симптомах болезни предпочтительно рассмотреть применение химиоиммунотерапии в связи с более высоким непосредственным эффектом [243,244].

Комментарий: пембролизумаб** назначается в дозе 200 мг в/в, введение 30 мин каждые 3 нед или пембролизумаб** 400 мг каждые 6 нед, вводимые внутривенно в виде 30-минутной инфузии [77, 221]; атезолизумаб** назначается в одной из следующих доз [90, 215–217, 218]: 1200 мг в/в каждые 3 нед, 840 мг в/в каждые 2 нед, или 1680 мг в/в каждые 4 нед. [219].

*Возможно использование лекарственной формы атезолизумба для подкожного введения в дозе 1875 мг/15 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед. Фармакокинетический профиль, клиническая эффективность и безопасность подкожного введения атезолизумаба** в дозе 1875 мг эквивалентны стандартному внутривенному введению атезолизумаба** в дозе 1200 мг [286].*

Ни для одного из режимов преимущества перед другими вариантами показано не было, в связи с чем, выбор может осуществляться с учетом организационных, финансово-экономических или других факторов.

В случае риска быстрого ухудшения состояния при недостаточно глубоком или быстрым ответе опухоли на лечение у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 и у пациентов с умеренным или негативным уровнем экспрессии целесообразно применение комбинации ингибиторов контрольных точек и цитостатических платиновых дуплетов (ингибиторы контрольных точек: L01F моноклональные антитела и коньюгаты антител, L01BA аналоги фолиевой кислоты, L01CD таксаны,

L01XA соединения платины). Оптимальный вариант комбинаторных цитостатических партнеров зависит от гистологической формы опухоли.

Рекомендуется комбинация ИТ с ХТ пациентам с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ в одном из двух режимов:

пембролизумаб** 200 мг + пеметрексед** 500 мг/м² + цисплатин** 75 мг/м² (при непереносимости цисплатина** – #пеметрексед** 500 мг/м² + карбоплатин** AUC 5, фактическая доза которого рассчитывается индивидуально, исходя из показателя креатинина в анализе крови пациента накануне проведения лечения): в/в капельно 1 раз в 3 нед., 4 курса; в дальнейшем – поддерживающая терапия пембролизумабом** и пеметрекседом** до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (только при неплоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций) [83,246,250];

атезолизумаб** 1200 мг (возможно использование лекарственной формы атезолизумба** для подкожного введения в дозе 1875 мг/15 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед. [286]) + #паклитаксел** 200 мг/м² (для пациентов монголоидной расы – 175 мг/м²) + карбоплатин** AUC 6 + бевацизумаб** 15 мг/кг в/в капельно в 1-й день каждые 3 нед, 4 курса; в дальнейшем – поддерживающая терапия атезолизумабом** и бевацизумабом** в прежних дозах до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (только при неплоскоклеточном НМРЛ). Перед началом применения данной комбинации пациенты с установленной геномной мутацией EGFR или ALK должны получить таргетную терапию [248]. **Пациенты с положительным статусом PD-L1 получают больший выигрыш от назначения иммунотерапии, по данным клинических исследований.**

двойная ИТ (#ниволумаб** 3 мг/кг капельно 1 раз в 2 нед + #ипилимумаб** 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 6 нед до прогрессирования или непереносимой токсичности максимально до 2 лет) и/или двойная ИТ (ниволумаб** + #ипилимумаб**) в сочетании с двумя циклами ХТ [219,220,253].

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

Рекомендуется двойная ИТ (ниволумаб** + ипилимумаб**) в сочетании с двумя циклами ХТ пациентам с неплоскоклеточным НМРЛ при известном отсутствии активирующих мутаций EGFR/ALK при PD-L1 менее 1% и стажем курения > 20 п/л [220, 346].

При плоскоклеточном НМРЛ – #паклитаксел** 200 мг/м² + карбоплатин** AUC 6 в/в капельно 1 раз в 3 нед; при неплоскоклеточном НМРЛ – пеметрексед** 500 мг/м² + цисплатин** 75 мг/м² (#пеметрексед** 500 мг + карбоплатин** AUC 5 или 6) в/в капельно 1 раз в 3 нед). [361, 362]

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

Рекомендуется двойная ИТ у пациентов с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ без активирующих мутаций EGFR/ALK при PD-L1 менее 1% и стажем курения > 20 п/л.

- пролголимаб** 3 мг/кг 1 раз в 3 нед или 250 мг 1 раз в 3 недели + пеметрексед** 500 мг/м² + цисплатин** 75 мг/м² (при непереносимости цисплатина** – #пеметрексед** 500 мг + карбоплатин** AUC 5, фактическая доза которого рассчитывается индивидуально, исходя из показателя креатинина в анализе крови пациента накануне проведения лечения): в/в капельно 1 раз в 3 нед., 4 курса; в дальнейшем – поддерживающая терапия пролголимабом** и пеметрекседом** до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (только при неплоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций в генах *EGFR* и перестроек гена *ALK*) [287].

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

Комментарий: выбор в пользу бевацизумаб-содержащих режимов для достижения максимальной непосредственной эффективности или уменьшения опухолевой нагрузки [252].

Пациентам с распространенным плоскоклеточным РЛ может быть **рекомендована** комбинация ИТ с ХТ в следующем режиме:

- пембролизумаб** 200 мг + #паклитаксел** 200 мг/м² в 1-й день + карбоплатин** AUC 6 (расчет точной дозы см. выше) в 1-й день каждые 3 нед, 4 курса; в дальнейшем – поддерживающая терапия пембролизумабом** до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [81,251] или двойная ИТ (#ниволумаб** 3 мг/кг капельно 1 раз в 2 нед + #ипилимумаб** 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 6 нед до прогрессирования или непереносимой токсичности максимально до 2 лет) и/или двойная ИТ (ниволумаб** + #ипилимумаб**) в сочетании с двумя циклами ХТ [219,253].

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

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

На настоящий момент нет результатов прямого сравнения различных вариантов иммунохимиотерапии между собой. На основании непрямого сравнения результаты применения любого из режимов при экспрессии PD-L1 для любых вариантов гистологии сходны.

Некоторое преимущество при непрямом сравнении в отношении доли больных без прогрессирования в течение 3 и более лет, а также пациентов с курением в анамнезе и отрицательным уровнем экспрессии PD-L1 имеет комбинация двух иммунотерапевтических препаратов. Комбинация ниволумаба** и #ипилимумаба** в сочетании с двумя циклами ХТ в клинических исследованиях продемонстрировала преимущество в когортах пациентов с плоскоклеточным раком лёгкого, а также при отсутствии экспрессии PD-L1.

Переход между препаратами, относящимся к ингибиторам PD-L1 и PD-1, не сопровождается

ухудшением результатов или усилением проявлений токсичности [294].

Отклонения от инструкции должны быть оправданы клинической ситуацией и подтверждены решением врачебной комиссии медицинской организации. По имеющимся данным нерандомизированных исследований снижение дозовой плотности PD-1-ингибиторов (L01X Другие противоопухолевые препараты) может не сопровождаться ухудшением непосредственных и отдаленных результатов лечения (например, #пембролизумаб** 100 мг 1 раз в 3 недели, #пембролизумаб** 300 мг 1 раз в 6 недель, #ниволумаб** 100 мг 1 раз в 3 недели) [387, 388, 390].

3.1.3.3. Лекарственная терапия 2-й линии

Применение системной терапии во 2-й линии может уменьшать выраженность симптомов, связанных с РЛ, и увеличивать продолжительность жизни отдельных пациентов. Вторая линия терапии применяется строго при прогрессировании опухолевого процесса на фоне или после проведенного в первой линии лечения. При выборе варианта лечения следует учитывать возможное влияние на качество жизни пациента с учетом сопутствующих заболеваний [84].

Все пациенты, у которых зарегистрировано прогрессирование после первой линии терапии могут быть разделены на четыре группы:

- 1) больные, не получавшие ранее ИТ;
- 2) больные чувствительные к иммунотерапии (прогрессирование через 6-8 месяцев после окончания иммунотерапии, проведенной либо в монорежиме, либо в поддержке после комбинации с ХТ и оконченной, либо по достижении срока окончания – например 2 года для пембролизумаба**, либо в связи с токсичностью, либо по другим причинам);
- 3) больные чувствительные к соединениям платины, но резистентные к терапии ингибиторами контрольных точек (другие противопухолевые препараты) – прогрессирование на фоне иммунотерапии после 6-8 месяцев поддерживающего режима или первой линии монотерапии;
- 4) больные резистентные к иммунотерапии и терапии соединениями платины.

После 1-й линии ХТ у пациентов с плоскоклеточным раком или неплоскоклеточным раком при известном отсутствии активирующих мутаций EGFR/ALK рекомендуется ИТ моноклональными антителами к PD-(L)1, если они не назначались в 1-й линии: ниволумабом** [83, 84], или атезолизумабом**[85] или пембролизумабом** [86]. Эффективность данных моноклональных антител возрастает (по сравнению с ХТ) с увеличением уровня экспрессии [87].

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

Во второй группе пациентов рекомендуется реинтродукция ИТ моноклональными антителами к PD-(L)1: ниволумабом** [85, 86], или атезолизумабом**[87] или пембролизумабом** при экспрессии PD-L1 в ≥1 % опухолевых клеток [87].

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

Комментарии: Эффективность данных моноклональных антител возрастает (по сравнению с ХТ) с

увеличением уровня экспрессии PD-L1 [88].

Рекомендуется ниволумаб** пациентам с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ при известном отсутствии активирующих мутаций EGFR/ALK в виде 60- или 30-минутной инфузии в одном из трех дозовых режимов [84,85,86, 90, 89]:

- 3 мг/кг каждые 2 нед,
- 240 мг каждые 2 нед,
- 480 мг каждые 4 нед.

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

Комментарий: можно менять режим дозирования и интервал введения ниволумаба** с 3 мг/кг или 240 мг 1 раз в 2 нед на 480 мг 1 раз в 4 нед и наоборот следующим образом:

- Если пациент получал ниволумаб** в дозе 3 мг/кг или 240 мг 1 раз в 2 нед, то первую дозу 480 мг нужно вводить через 2 нед и далее продолжить лечение в дозе 480 мг 1 раз в 4 нед.
- Если пациент получал ниволумаб** в дозе 480 мг 1 раз в 4 нед, то первую дозу 3 мг/кг или 240 мг нужно вводить через 4 нед и далее продолжить лечение в дозе 3 мг/кг или 240 мг 1 раз в 2 нед.

Рекомендуется пациентам с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ при известном отсутствии активирующих мутаций EGFR/ALK при экспрессии PD-L1 в $\geq 1\%$ опухолевых клеток:

- пембролизумаб** в дозе 200 мг каждые 3 нед вводимые внутривенно в виде 30-минутной инфузии [88, 78]

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

или

- пембролизумаб** в дозе 400 мг каждые 6 недель, вводимые внутривенно в виде 30-минутной инфузии [221].

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

Атезолизумаб** **рекомендуется** для лечения пациентов с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ [86] в одном из трех дозовых режимов:

- 1200 мг в/в каждые 3 нед,
- 840 мг в/в каждые 2 нед,
- 1680 мг в/в каждые 4 нед [87, 92, 286].

Возможно использование лекарственной формы атезолизумба** для подкожного введения в дозе 1875 мг/15 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед. Фармакокинетический профиль, клиническая эффективность и безопасность подкожного введения атезолизумаба** в дозе 1875 мг эквивалентны стандартному внутривенному введению атезолизумаба** в дозе 1200 мг.

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

Комментарий: доказанных различий в эффективности разных антител или режимов нет, поэтому решение о выборе препарата и режима введения должно быть произведено с учетом организационных

факторов.

В третьей группе рекомендуется назначение комбинаций с соединениями платины пациентам в общем удовлетворительном состоянии (0–1 балл по шкале ECOG, приложение Г3) при исчерпанных возможностях таргетного лечения при известных активирующих мутациях, без активирующих мутаций и при длительном интервале без прогрессирования после 1-й платиносодержащей линии лечения [7, 12].

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

Рекомендуется монотерапия пеметрекседом, или доцетакселом**, или гемцитабином**, или винорелбином**, ослабленным пациентам (в состоянии, оцениваемом в 2 балла по шкале ECOG) до клинического прогрессирования, если эти препараты не использовались в 1-й линии для достижения ремиссии и продления жизни [72, 74, 95].**

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

Для гемцитабина уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: выбор между проведением иммунотерапии и реинтродукцией платинового дуплета у больных с длительным интервалом без прогрессирования после окончания первой платиносодержащей линии лечения может быть произведен по принципам назначения первой линии – с учетом уровня экспрессии PD-L1.

Рекомендуется #афатиниб (40 мг/сут) пациентам без активирующих мутаций в гене EGFR, если имеются противопоказания к ИТ и ХТ для достижения ремиссии и продления жизни [96 – 101].**

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

Комментарий: необходимо отметить, что клиническая эффективность этих лекарственных препаратов у данной группы пациентов ниже, чем ИТ и ХТ.

Назначение 3-й и последующих линий терапии рекомендуется пациентам в удовлетворительном общем состоянии (0–1 балл по шкале ECOG) при наличии не использованных ранее опций терапии с принципиально другим механизмом противоопухолевого эффекта для достижения ремиссии и продления жизни [7, 12].

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

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

Рекомендации по применению таргетных лекарственных препаратов для лечения пациентов НМРЛ с активирующими мутациями (табл. 8) представлены ниже.

Таблица 8. Таргетные препараты для лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого

Препарат	Схема лечения	Источник
Гефитиниб**	<i>250 мг внутрь ежедневно, длительно, при наличии активирующих мутаций в гене EGFR до прогрессирования или развития непереносимой токсичности</i>	[102, 106]
Эрлотиниб**	<i>150 мг внутрь ежедневно, длительно, при наличии активирующих мутаций в гене EGFR до прогрессирования или развития непереносимой токсичности</i>	[106]
Афатиниб**	<i>40 мг внутрь ежедневно, длительно, при наличии активирующих мутаций в гене EGFR до прогрессирования или развития непереносимой токсичности</i>	[107]
Осимертиниб**	<i>80 мг внутрь ежедневно, длительно, при наличии активирующих мутаций в гене EGFR до прогрессирования или развития непереносимой токсичности</i>	[108]
Кризотиниб**	<i>По 250 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно, длительно, при транслокации ALK и ROS1 до прогрессирования или развития непереносимой токсичности в 1-й линии терапии</i>	[48]
Церитиниб**	<i>450 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (при транслокации ALK) в 1-й линии терапии.</i> <i>Допустимо назначение, после прогрессирования на фоне терапии кризотинибом**, если терапия кризотинибом** была начата до выхода актуальной версии рекомендаций или при ее непереносимости</i>	[49, 103]
Алектиниб**	<i>По 600 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (при транслокации ALK) в 1-й линии терапии; при прогрессировании заболевания на фоне терапии кризотинибом** или при ее непереносимости, длительно</i>	[50]
Лорлатиниб	<i>100 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно в течение длительного времени до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (при транслокации ALK в I линии терапии; при прогрессировании заболевания на фоне терапии алектинибом** или церитинибом** в I линии).</i> <i>Допустимо назначение либо после прогрессирования на фоне терапии кризотинибом**, применения кризотиниба** и как минимум еще одного ингибитора тирозинкиназы ALK (ингибиторы киназы анапластической лимфомы (ALK)), если терапия кризотинибом** была начата до выхода актуальной версии рекомендаций</i>	[254]

Препарат	Схема лечения	Источник
<i>Осимертиниб** + пеметрексед** + цисплатин** (или #пеметрексед* * 500 мг + карбоплатин** AUC5)</i>	<i>80 мг внутрь ежедневно 500 мг/м² в/в в 1й день 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла в дальнейшем поддерживающая терапия осимертинибом** и пеметрекседом** длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности</i>	<i>[289]</i>
<i>Ингибиторы BRAF/MEK: (Ингибиторы протеинкиназы): дабрафениб** + траметиниб**</i>	<i>По 150 мг 2 раза в сутки внутрь и 2 мг/сут внутрь соответственно. Оба препарата принимаются ежедневно до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (при наличии активирующей мутации BRAF V600E)</i>	<i>[51]</i>

** Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.

– препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата.

Сокращение: в/в – внутривенно.

Молекулярно-направленная терапия рекомендуется всем пациентам, имеющим в опухоли мутации EGFR, BRAF, транслокации ALK, ROS1 с целью достижения максимальной эффективности [101, 363].

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

Комментарий: Таргетное лечение (ингибиторы протеинкиназы) может быть назначено пациентам в ослабленном состоянии, включая случаи ECOG 3–4. С учетом высокой эффективности, хорошей переносимости и менее выраженного негативного влияния на качество жизни таргетная терапия должна рассматриваться как предпочтительная опция лечения в сравнении с ХТ. Тестирование более редких молекулярных нарушений и применение таргетных ингибиторов целесообразно у пациентов с удовлетворительным соматическим статусом и минимальным стажем курения после прогрессирования на фоне первой и последующих линий неспецифической терапии [363]

Рекомендуется пациентам непрерывное проведение молекулярно-направленной (таргетной) терапии до появления клинических признаков прогрессирования процесса, однако, при локальном

прогрессировании (олигометастатический процесс, например, в головном мозге) **рекомендуется** продолжение лечения ингибиторами протеинкиназ с одновременной ЛТ (стереотаксической или на весь объем головного мозга) или хирургическое удаление солитарного очага с целью достижения максимального эффекта [7, 12].

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

Рекомендуется регулярный контроль эффективности лечения пациентов с применением молекулярно-направленной терапии – 1 раз в 2–3 мес или по клиническим показаниям [104– 106]. Для опухолей с активирующими мутациями *EGFR*, *ALK/ROS1* характерна высокая частота метастазирования в головной мозг, что определяет необходимость проведения КТ/МРТ головного мозга с (внутривенным) контрастированием до начала и в процессе противоопухолевого лечения.

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

Пациентам с мутациями гена *EGFR* в 19-м или 21-м экзонах в качестве терапии 1-й линии **рекомендуются** ингибиторы тирозинкиназы *EGFR*: осимертиниб** [108], или гефитиниб** или эрлотиниб** [106], или афатиниб** [107] или комбинированный режим бевацизумаб**/рамуцирумаб** с эрлотинибом** или осимертиниб** с ХТ [223,225,289].

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

Комментарий: при выявлении мутации *EGFR* (экзоны 19 и 21) назначение осимертиниба** в 1-й линии лечения позволяет увеличить общую выживаемость в сравнении с гефитинибом** и эрлотинибом** [109]. Для пациентов с наиболее частыми мутациями *EGFR* (делецией экзона 19 и L858R в экзоне 21) определение оптимального подхода I линии лекарственной терапии производится с учетом факторов риска прогрессирования на фоне монотерапии ИТК. Больным с L858R, метастатическим поражением головного мозга, печени или более трех органов, наличием комутации *TP53* (в случае выполнения секвенирования следующего поколения), в связи с высокой вероятностью недостаточной эффективности монотерапии ИТК и значимого преимущества по времени до прогрессирования на фоне комбинированного режима, показано комбинированное лечение (Осимертиниб** + ПХТ, Эрлотиниб** + бевацизумаб**) [223, 225, 289]. Во всех остальных клинических ситуациях возможна монотерапия ИТК *EGFR* (гефитиниб**, эрлотиниб**, афатиниб**, осимертиниб**). С учетом результатов прямого сравнения, менее выраженной токсичности и большего влияния на общую продолжительность жизни, приоритет должен быть отдан ингибиторам третьего поколения (осимертиниб**).

Кумулятивная вероятность прогрессирования в ЦНС или смерти в рамках исследования FLAURA-2 в 2.5 раза ниже в группе комбинированного режима по сравнению с монотерапией.

*Редкие мутации EGFR и в первую очередь инсерции в экзоне 20 существенно отличаются по критерию чувствительности к стандартным ИТК (афатиниб** и осимертиниб**). Так, часть нарушений (например, L861Q, ex20ins A763_Y764 и др.) могут определять чувствительность к зарегистрированным ИТК EGFR (афатиниб** и осимертиниб**), в то же время при других нарушениях (например Asp770_Asn771ins, Val769_Asp770ins и тд) таргетная терапия низкомолекулярными препаратами не приводит к результату и показано проведение платиносодержащей химиотерапии [364]. В этих случаях требуется консультация врача-генетика с целью определения потенциальной чувствительности к таргетной терапии.*

Если мутация в гене EGFR выявлена после начала 1-й линии противоопухолевой нетаргетной терапии, такую терапию необходимо завершить и перейти на ингибиторы тирозинкиназы EGFR.

При системном прогрессировании опухолевого процесса с мутацией в гене EGFR на фоне 1-й линии таргетной терапии ингибиторами 1-го и 2-го поколений **рекомендуется** оценить возможность повторной биопсии любого очага, содержащего опухолевый субстрат и определение циркулирующей опухолевой ДНК в плазме, для определения возможного механизма резистентности к проводимой терапии для определения дальнейшей тактики лечения [110, 111].

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

При выявлении мутации EGFR T790M всем пациентам **рекомендуется** назначение осимертиниба** с целью достижения максимального эффекта и увеличения продолжительности жизни [47, 108].

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

При выявлении прогрессирования по критериям RECIST на фоне терапии первой линии терапии крайне важно тщательно оценить наличие симптомов болезни, ассоциированных с прогрессированием. В случае отсутствия симптомов и рисков ухудшения состояния (подрастание к сосудам, угроза компрессии, появление новых бессимптомных очагов в головном мозге) возможно продолжение таргетной терапии в прежнем режиме до следующего обследования [365].

Кроме того, необходимо оценить масштаб прогрессирования – в случае олигометастатического его характера (появление 1-5 очагов в одном органе) необходимо оценить возможность применения локальных методов лечения (хирургического, лучевого) с целью абляции вновь появившихся или увеличивающихся очагов. В случае проведения локального лечения на «прогрессирующие» очаги возможно продолжение прежнего лечения [366].

При прогрессировании на монотерапии ИТК или на комбинации ИТК с антиангиогенными препаратами (L01FG Ингибиторы VEGF / VEGFR (фактора роста эндотелия сосудов)) показано

проведение первой линии платиносодержащей цитостатической терапии с дополнением бевацизумаб** (при отсутствии противопоказаний) или четырехкомпонентной схемы атезолизумаб**+паклитаксел**+карбоплатин**+бевацизумаб** [367, 400]. При прогрессировании заболевания на комбинации осимертиниба с ПХТ необходимо оценить срок после окончания цитостатического дуплета. При прогрессировании через 6 месяцев после последнего введения платинового дуплета возможна попытка его повторного применения на фоне продолжения прежнего ИТК. При прогрессировании до 6 месяцев показано проведение стандартной терапии второй линии (доцетаксел**, пеметрексед**, гемцитабин**).

В качестве альтернативы (при невозможности своевременного назначения осимертиниба**), а также при отсутствии мутации T790M возможно проведение ХТ с включением платиносодержащих дуплетов (см. 1-ю линию ХТ) [82].

У пациентов с активирующими мутациями EGFR назначение во 2-й линии ингибиторов контрольных точек (моноклональных антител) не увеличивает общую выживаемость по сравнению с доцетакселом**.

В отдельных случаях при невозможности определения активирующих мутаций гена EGFR в опухоли или в плазме как при adenокарциноме, так и плоскоклеточном РЛ может быть реализована молекулярно-направленная терапия эрлотинибом** [98] или афатинибом** [96–101].

При эффективности/стабилизации показано продолжение лечения до клинического прогрессирования.

При выявлении транслокации *ALK* в опухоли в качестве 1-й линии лечения НМРЛ необходимо назначить один из трех препаратов: алектиниб**, или церитиниб** или лорлатиниб. Лечение проводится до клинического прогрессирования или развития непереносимой токсичности [11, 49–51, 101, 112].

- алектиниб** по 600 мг 2 раза внутрь,
- церитиниб** 450 мг/ внутрь,
- лорлатиниб 100 мг внутрь 1 раз / сут.

При выявлении транслокации *ALK* после начала 1-й линии противоопухолевой нетаргетной терапии такую терапию необходимо завершить (при эффективности возможно продолжение проводимой ХТ до 4 курсов) и перейти на таргетную терапию в кратчайшие сроки. При выявлении мутации *ALK* назначение алектиниба** и лорлатиниба в 1-й линии лечения позволяет увеличить общую выживаемость [226, 368]. При метастатическом поражении головного мозга наибольшую внутримозговую эффективность проявляют алектиниб** и лорлатиниб; алектиниб** и лорлатиниб статистически значимо увеличивают время до внутримозговой прогрессии *ALK*-позитивного НМРЛ.

В качестве альтернативы при невозможности своевременного назначения ингибиторов киназы анапластической лимфомы (ALK) 2-го поколения возможно проведение терапии кризотинибом** или платиносодержащая ХТ с пеметрекседом** и, при отсутствии противопоказаний, — бевацизумабом** или химиоиммунотерапия по схеме: атезолизумаб** 1200 мг в / в + #паклитаксел** 200 мг / м 2 в / в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг / м 2) + карбоплатин** AUC6 в / в + бевацизумаб** 15 мг / кг в / в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом** и бевацизумабом** в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности [82].

Пациентам с транслокацией *ALK*, начавшим терапию кризотинибом** до выхода актуальной версии клинических рекомендаций, при прогрессировании **рекомендуется** 2-я линия таргетной терапии церитинибом** или алектинибом** [11, 49, 50].

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

Комментарий: в качестве альтернативы при невозможности своевременного назначения ингибиторов киназы анапластической лимфомы (ALK) 2-го поколения возможно проведение платиносодержащей ХТ с пеметрекседом** и, при отсутствии противопоказаний, — бевацизумабом**.

*Пациентам с транслокацией ALK при прогрессировании на фоне терапии алектинибом** или церитинибом** в I линии лечения показана II линия таргетной терапии лорлатинибом по 100 мг внутрь 1 раз в сутки до прогрессирования или непереносимой токсичности. При невозможности своевременного назначения ингибиторов киназы анапластической лимфомы (ALK) третьего поколения показана платиносодержащая ХТ с пеметрекседом** и, при отсутствии противопоказаний, — бевацизумабом**. ХТ или химиоиммунотерапия по схеме: атезолизумаб** 1200 мг в / в + #паклитаксел** 200 мг / м 2 в / в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг / м 2) + карбоплатин** AUC6 в / в + бевацизумаб** 15 мг / кг в / в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом** и бевацизумабом** в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности [333].*

*Пациентам с транслокацией ALK при прогрессировании на фоне терапии кризотинибом**, начавшим терапию кризотинибом** до выхода актуальной версии клинических рекомендаций, и как минимум еще одним ингибитором киназы анапластической лимфомы (ALK) второго поколения целесообразно проведение III линии таргетной терапии лорлатинибом.*

Рекомендуется пациентам при выявлении транслокации в гене *ROS1* таргетная терапия кризотинибом** или энтректинибом [332].

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

При прогрессировании на таргетной терапии кризотинибом** рекомендуется платиносодержащая ХТ [7, 12] или таргетная терапия другими ингибиторами протеинкиназ последующих поколений.

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

Комментарии: Энтректиниб обладает более высокой интракраниальной эффективностью по сравнению с кризотинибом**, оказывая протективное действие в отношении метастазирования в головной мозг.

При мутации *BRAF* V600E рекомендуется режим 1-й линии терапии – комбинация ингибиторов протеинкиназ BRAF/МЕК: дабрафениба** по 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно и траметиниба** по 2 мг/сут внутрь ежедневно до клинического прогрессирования или развития непереносимой токсичности [116].

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

При выявлении мутации *BRAF* V600E после начала 1-й линии противоопухолевой нетаргетной терапии, такую терапию рекомендуется при эффективности довести до 4 курсов и перейти на комбинацию ингибиторов BRAF/МЕК. При прогрессировании рекомендуется соответствующая таргетная терапия [330, 331].

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

При применении ингибиторов BRAF/МЕК в 1-й линии терапии, во 2-й линии показана платиносодержащая ХТ с пеметрекседом** и, при отсутствии противопоказаний, — бевацизумабом** или иммунотерапией [401].

У взрослых пациентов с распространенным НМРЛ без активирующих мутаций EGFR, BRAF, ALK, ROS1 в I линии терапии назначение стандартных опций терапии, как при НМРЛ без активирующих мутаций. При выявлении редких молекулярных нарушений на фоне окончания эффекта стандартных опций терапии (> 2 линий системной терапии) возможно применение таргетных препаратов. При выявлении редких молекулярных нарушений на фоне окончания эффекта стандартных опций терапии (> 2 линий системной терапии) возможно применение таргетных препаратов (табл. 9).

Таблица 9. Молекулярно-направленная терапия НМРЛ при активирующих мутациях и перестройках.

Капматиниб	По 400 мг 2 раза в сутки ежедневно длительно (при мутации в 14 экзоне гена c-MET)	[255]
------------	---	-------

Энтректиниб	<i>По 600 мг × 1 раз/сут. внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности в I линии терапии (при транслокациях ROS1 и NTRK)</i>	[256]
Соторасиб	<i>По 960 мг × 1 раз/сут, внутрь, ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности во II и последующих линиях терапии (при мутации KRAS G12C)</i>	[257]
Селперкатиниб	<i>160 мг × 2 раза/сут. внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при весе пациента менее 50 кг — 120 мг × 2 раза/сут.</i>	

Для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией в гене c-MET, приводящей к выпадению 14 экзона (METex14), на фоне окончания эффекта стандартных опций терапии (> 2 линий системной терапии) возможно применение в качестве монотерапии препарата капматиниб до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности [255, 369].

Комментарии: Капматиниб позволяет достичь интракраниального эффекта более чем в половине случаев у пациентов с НМРЛ METex14 с метастазами в головном мозге [255].

В случае, если назначение капматиниба невозможно, может быть применена терапия кризотинибом** (частота объективного эффекта при его использовании достигает 32%).

Для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с наличием реаранжировки гена NTRK на фоне окончания эффекта стандартных опций терапии (> 2 линий системной терапии) возможно применение в качестве монотерапии препарата энтректиниб 600 мг 1 раз в сутки [370] до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с наличием активирующей мутации в экзоне 20 гена HER2 (ERBB2) и/или гиперэкспрессией HER2 (3+) на фоне окончания эффекта стандартных опций терапии (> 2 линий системной терапии) рекомендуется назначение стандартных опций терапии, как при НМРЛ без активирующих мутаций. Монотерапия #трастузумабом** и афатинибом** не рекомендована в связи с низкой частотой объективных ответов в данной когорте пациентов.

Для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с транслокацией в гене RET на фоне окончания эффекта стандартных опций терапии (> 2 линий системной терапии) возможно применение в качестве монотерапии препарата селперкатиниб до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности [372].

У взрослых пациентов с распространенным НМРЛ с мутацией KRAS G12C при прогрессировании по крайней мере после двух предшествующих линии системной терапии (в т. ч. иммунотерапии) и

наличии метастатического поражения головного мозга может быть **рекомендован** в качестве монотерапии соторасиб внутрь, 1 раз в сутки в дозе 960 мг [257].

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

Комментарий: соторасиб продемонстрировал более чем 2-х кратное увеличение ВБП по сравнению с доцетакселом** у предлеченных пациентов с НМРЛ и мутацией KRAS G12C. Долгосрочное клиническое преимущество наблюдалось при экспрессии PD-L1, включая опухоли с низкой экспрессией PD-L1 и ко-мутациями STK11.

3.1.3.5. Лечение при метастазировании в головной мозг

Появление метастазов в головном мозге — это частое проявление прогрессирования РЛ, в основном аденокарциномы (до 30 %) [40, 65, 74, 120, 121].

Рекомендуется локальное лечение пациентов при выявлении в головном мозге единичных метастазов: стереотаксическая радиотерапия (конформная дистанционная лучевая терапия, в том числе IMRT, IGRT, ViMAT, стереотаксическая)/радиохирургия [121, 123].

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

Комментарий: добавление к локальному лечению ЛТ на весь объем головного мозга улучшает интракраниальный контроль, но не влияет на общую выживаемость [124].

При множественном (5 и более метастазов) церебральном метастатическом поражении **рекомендуется** ЛТ на весь объем головного мозга (РОД 2,5 Гр (15 фракций) до СОД 37,5 Гр; РОД 3 Гр (10 фракций) до СОД 30 Гр) [392-394].

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

Рекомендуется: нейрохирургическое лечение при симптомных метастазах в ГМ в случаях [299, 300, 326-328]:

- крупного метастатического очага в головном мозге (более 4 см), когда проведение стереотаксической ЛТ сопряжено с высоким риском осложнений;
- метастазов в ГМ, определяющих клиническую картину внутричерепной гипертензии, дислокации срединных структур мозга, обширного перифокального отека, а также при наличии угрозы блокирования ликворных путей;
- клинических ситуаций, контроль которых невозможен с помощью других лечебных мероприятий (радиорезистентный локальный рецидив после стереотаксической ЛТ, симптомный радионекроз, резистентный к проводимой терапии).

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

При бессимптомном метастатическом поражении вещества головного мозга у пациентов с высоким (более 50 % опухолевых клеток) уровнем экспрессии *PD-L1* без драйверных мутаций в 1-й линии терапии **рекомендуется** применение моноклонального антитела пембролизумаба** или атезолизумаба** [373].

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

Комментарий: В остальных случаях у пациентов без драйверных мутаций применение ЛТ (при возможности стереотаксическое облучение) должно быть рассмотрено уже в дебюте заболевания. В такой клинической ситуации целесообразно рассмотреть применение бевацизумаб-содержащих режимов химиоиммунотерапии.

При бессимптомном метастатическом поражении вещества головного мозга у пациентов с активирующими мутациями в гене *EGFR*, транслокации в генах *ALK*, *ROS1*, мутациями *BRAF*, **рекомендуется** начинать лечение с ингибиторов протеинкиназы для увеличения выживаемости пациентов [7, 12]. Такой же подход может быть рассмотрен и у пациентов с симптомными метастазами в ГМ, однако в этом случае решение должно быть тщательно взвешено с учётом экстракраниального распространения заболевания, общесоматического статуса, риска первичной резистентности к ингибиторам протеинкиназы (около 10-20% пациентов).

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

Комментарий: Осимертиниб** у пациентов с активирующими мутациями *EGFR*, алектиниб**, лорлатиниб у пациентов с активирующими мутациями *ALK*, энтректиниб у пациентов с активирующими мутациями *ROS-1* обладают преимуществом в отношении интракраниального контроля и ВБП по сравнению с ингибиторами протеинкиназы первого поколения в I линии терапии. С учетом меньшей эффективности ИТК *EGFR*, *ALK*, *ROS-1* первого поколения в отношении интракраниального контроля, если в I линии терапии рассматривается их применение, то ЛТ (при возможности – стереотаксическое облучение) должна быть рассмотрена уже в дебюте заболевания. Применение ИТК второго-третьего поколений позволяет отложить применение ЛТ до интракраниального прогрессирования. Этот же принцип распространяется на пациентов с лептоменингиальными поражениями.

Применение ИТК, хорошо проникающих через гематоэнцефалический барьер, позволяет снижать риск интракраниального прогрессирования. Кумулятивная частота прогрессирования в ЦНС через 12 мес. при применении осимертиниба** в 3 раза ниже по сравнению с ингибиторами тирозинкиназы *EGFR* первого поколения (8 % против 24 %). Кумулятивная частота прогрессирования в ЦНС через 12 мес. при применении алектиниба** в 4 раза ниже по сравнению с ингибитором *ALK* первого

поколения кризотинибом** (9,4% против 41,4%). Частота прогрессирования МГМ при применении энтректиниба в группе пациентов с ROS-1 транслокацией без исходных метастазов составила 1 %, а медиана ВБП в этой подгруппе – 25,2 мес.

При симптомных МГМ, в случае доказанного отека головного мозга инструментальными методами (компьютерная томография или магнитно-резонансная томография головного мозга) рекомендуется назначение ГКС для уменьшения отека вещества мозга; минимально необходимую дозу ГКС следует использовать в течение как можно более короткого времени с попыткой уменьшения дозы всякий раз, когда это возможно. Начальная доза дексаметазона** составляет 4–8 мг/сут.; при неэффективности глюкокортикоидов в рекомендованной дозе дальнейшее повышение дозы не рекомендуется; это свидетельствует о неблагоприятном прогнозе [300]. Пациентам с обширным отеком в сочетании и без масс-эффекта следует назначать ГКС не менее чем за 24 часа до начала ЛТ.

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

Комментарий: Пациенты с высоким риском желудочно-кишечных побочных эффектов (например, пациенты, имеющие в анамнезе язвы/кровотечение из ЖКТ, принимающие НПВП или антитромботические средства должны получать блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной насоса.

Дозы дексаметазона** снижаются постепенно, в течение 2 недель и более с учетом индивидуальной динамики клинических симптомов и возможных осложнений стероидной терапии.

Снижение/отмена ГКС (дексаметазона**) до хирургического удаления и/или ЛТ нецелесообразно.

Назначение и прием ГКС осуществляется в 1–3 приема внутрь (при суточных дозах менее 4 мг) или в/м, в соответствии с циркальным ритмом, с максимальными дозами в утренние часы и последним приемом не позднее 16–17 часов.

#Бевацизумаб** у пациентов с МГМ и наличием неврологической симптоматики, обусловленной радионекрозом и обширным отеком мозга после ЛТ, резистентным к проводимой стандартной противоотечной терапии назначается как средство коррекции постлучевых изменений [301, 324]. Следует рассмотреть вопрос о терапии #бевацизумабом** у пациентов с противопоказаниями к назначению ГКС, наличием радионекроза и локального рецидива (по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с туморотропными РФП: с тирозином (Фторэтил-L-тироzin (18F)) и метионином (11C-метионин (11C-MET)в ранее облученном очаге с целью минимизации осложнений после повторного облучения. Доза #бевацизумаба** составляет 5 мг/кг массы каждые 2 нед. или 7,5 мг/кг каждые 3 нед. и проводится до регресса симптомов или улучшения рентгенологической картины (обычно 4–6 введений).

Принципы лечения олигометастатического НМРЛ

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

При синхронном выявлении **рекомендуется** оценить возможности локального воздействия на первичную опухоль. При распространенности первичной опухоли T1–3N0–1 применяют локальные методы лечения (назначают операцию или ЛТ) как в отношении первичного очага, так и солитарных метастазов. При невозможности использования локальных методов **рекомендуют** лекарственную терапию, принципы которой изложены выше. При выявлении метастазов в лимфатических узлах средостения (N2+) и их морфологическом подтверждении одним из вышеуказанных способов (путем биопсии под контролем EBUS/EUS, медиастино- и торакоскопии), пациентам **рекомендуется** проведение лекарственной противоопухолевой терапии независимо от индекса Т (см. 3.1.3. Принципы лечения пациентов с IV стадией заболевания) [7, 12].

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

При метахронном выявлении олигометастазов и отсутствии признаков рецидива первичной опухоли **рекомендуется** проведение пациентам хирургического лечения или ЛТ (стереотаксической) в соответствии с общими принципами. Удаление солитарного метастаза может быть рекомендовано при его локализации в головном мозге, надпочечнике, оперированном или противоположном легком, грудной стенке. Этап локального контроля должен быть дополнен системной терапией с учетом гистологического подтипа и молекулярно-биологических характеристик опухоли (см. 3.1.3 Принципы лечения пациентов с IV стадией заболевания) для увеличения выживаемости пациентов [7, 12].

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

При невозможности локального воздействия **рекомендуется** проведение лекарственного противоопухолевого лечения с учетом гистологического подтипа и молекулярно-биологических характеристик опухоли (см. 3.1.3 Принципы лечения пациентов с IV стадией заболевания) для увеличения выживаемости пациентов [7, 12].

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

3.1.4. Аспекты хирургического лечения

Хирургическое лечение пациентов с РЛ в радикальном варианте подразумевает удаление органа (пневмонэктомию) или его анатомическую резекцию (лобэктомия (билиобэктомия) с резекцией и реконструкцией бронха, бифуркации трахеи; билобэктомия расширенная при новообразованиях легких, лобэктомия расширенная при новообразованиях легких) с очагом болезни, внутрилегочными,

корневыми и средостенными лимфатическими узлами (систематическую ипсилатеральную медиастинальную лимфодиссекцию). При типичных центральных карциноидных опухолях возможно проведение изолированной резекции и реконструкции бронха с полным сохранением функции легких [1, 2].

Медиастинальная лимфодиссекция (удаление клетчатки с лимфатическими узлами регионарных зон метастазирования) является обязательным этапом операции независимо от объема удаляемой легочной ткани [1]. 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 размеров и макроскопической характеристики лимфатических узлов [1].

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

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) артериальной связки 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, паразофагеальные 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 [1].

По характеру выполнения операции подразделяют на радикальные и паллиативные. Под радикальной операцией (R0) подразумевают онкологически обоснованное удаление пораженного

органа или его резекцию в пределах здоровых тканей с клетчаткой и лимфатическими узлами зон регионарного метастазирования, включая средостенные [1, 2].

Радикальность вмешательства подтверждают интраоперационно результатами срочного (при необходимости) и планового морфологического исследований тканей по краю резекции. В случаях ограниченного вовлечения смежных органов, выявленного во время оперативного вмешательства, при наличии опыта операционной бригады и материального обеспечения стационара с целью увеличения радикальности оперативного вмешательства необходимо выполнение комбинированной 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.

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 [17, 18, 127, 129].

Рекомендации по определению объема хирургического вмешательства представлены ниже.

Минимальным онкологически обоснованным объемом операции у пациентов **рекомендуется** считать сегментэктомию, лобэктомию, билобэктомию или пневмонэктомию (лобэктомия расширенная при новообразованиях легких, билобэктомия расширенная при новообразованиях легких, пневмонэктомия расширенная, анатомическая сегментэктомия легкого) с ипсолатеральной медиастинальной лимфодиссекцией для увеличения выживаемости пациентов [1, 2].

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

При периферических опухолях размером до 2 см, локализации в толще удаляемого сегмента/сегментов, и технической возможности обеспечения радикального характера операции возможно выполнение пациентам анатомической сегментэктомии легкого для увеличения выживаемости пациентов [1, 2].

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

Атипичная резекция легкого в качестве хирургического лечения по поводу первичного рака легкого пациентам не показана [130].

Комментарий: 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 [16].

3.1.5. Лекарственное противоопухолевое лечение

Адъювантная терапия

Адъювантная противоопухолевая лекарственная терапия ХТ проводится в дополнение к локальным (хирургическому и лучевому) методам лечения и позволяет снизить риск рецидива болезни. При планировании адъювантной терапии необходимо оценить стадию заболевания, наличие активирующих мутаций при неплоскоклеточном НМРЛ (мутации в 19 или 21 экзоне гена EGFR и транслокации ALK), уровень экспрессии PD-L1, прогноз, ожидаемую пользу, наличие сопутствующих заболеваний, возможные осложнения и их влияние на качество жизни, а также учесть предпочтения пациента. Возраст сам по себе не является ограничением при отсутствии противопоказаний, связанных с наличием сопутствующих заболеваний.

При опухолях небольших размеров и отсутствии регионарных метастазов, что является прогностически благоприятным, адъювантная лекарственная терапия обладает минимальной эффективностью.

При проведении адъювантной лекарственной терапии следует использовать стандартные режимы с соблюдением оптимальной дозовой интенсивности, по возможности избегать необоснованных редукций доз препаратов, увеличения интервалов между курсами, уменьшения числа курсов.

После завершения 1-4 курсов адъювантной платиносодержащей ХТ пациентам с положительной экспрессией PD-L1 в $\geq 50\%$ опухолевых клеток и без активирующих мутаций в генах EGFR, ALK возможна поддерживающая ИТ атезолизумабом** (если не проводилась неoadъювантная терапия с включением ИТ).

Пациентам с I_b-III_A стадией при выявлении активирующих мутаций гена EGFR (19-й и 21-й экзоны) рекомендуется адъювантная таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназы рецептора эпидерmalного фактора роста (EGFR) 3-го поколения осимертинибом** с целью улучшения безрецидивной выживаемости у данных пациентов. Таргетная терапия может быть начата после адъювантной ПХТ (до 26 недель после операции) или вместо адъювантной ПХТ (до 10 недель после операции) [204].

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

У пациентов с выявленной ALK транслокацией адьювантная терапия препаратом алектиниб** 600 мг 2 р/сут в течение 2 лет улучшала показатели безрецидивной выживаемости [239].

Адьювантную ХТ **рекомендуется** начинать не позднее 8 нед после операции при восстановлении пациента (при состоянии, оцениваемом в 0–1 балла по шкале ECOG, приложение Г3) с целью повышения выживаемости данных пациентов, с использованием любых платиносодержащих комбинаций. Всего проводится 4 цикла лечения с целью повышения выживаемости данных пациентов. Наиболее изученными и часто применяемыми комбинациями являются сочетания винорелбина** и цисплатина**, гемцитабина** и цисплатина** (#гемцитабин** и карбоплатин**), #паклитаксела** и карбоплатина** [22, 27, 34].

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

Комментарии: режимы адьювантной ХТ см. табл. 3.

При неплоскоклеточном НМРЛ **рекомендуется** применение следующего режима: #пеметрексед** + цисплатин** с целью повышения выживаемости данных пациентов. При противопоказаниях к назначению цисплатина** с #пеметрекседом** используется карбоплатин** [7, 12].

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

Комментарии: режимы адьювантной ХТ см. табл. 3.

В случае невозможности проведения хирургического лечения и/или ЛТ или отказа пациента от нее, паллиативную ХТ **рекомендуется** применять как самостоятельный метод (см. 3.1.3 Принципы лечения пациентов с IV стадией заболевания) с целью улучшения качества жизни и повышения выживаемости данных пациентов [7, 12].

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

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

Паллиативная ЛТ пациентам **рекомендуется** на любых этапах заболевания для локального контроля солитарных метастазов, для симптоматического лечения (устранения болевого синдрома, кровохарканья, обструкции) и улучшения качества жизни пациентов [7, 12].

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

При экссудативном плеврите и/или перикардите с клинически значимым ухудшением состояния пациента **рекомендуется** проведение пункции плевральной полости или пункции перикарда для симптоматического лечения и улучшения качества жизни пациентов [7, 12].

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

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

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

При массивном распаде опухоли, вторичной пневмонии **рекомендуется** рассмотреть вопрос о паллиативной операции для коррекции данного осложнения [1, 2].

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

Рекомендуется адекватное медикаментозное обезболивание всех пациентов с болевым синдромом для коррекции данного осложнения и улучшения качества жизни данных пациентов. Степень болевого синдрома оценивается по шкале интенсивности боли (см. Приложение Г1, Г2) [7, 12].

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

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

3.2. Лечение пациентов с мелкоклеточным раком легкого

Хирургическое лечение больных локализованным МРЛ может быть выполнено при стадии I (IA, и IB, IIА) (T1-2N0M0) и в отдельных случаях при стадии II. Хирургический этап должен быть дополнен адьювантной ХТ по следующей схеме: этопозид** + цисплатин** (или этопозид** + карбоплатин**), 4 курса с интервалом в 3–4 нед [131, 132]. В случае N+ при гистологическом исследовании помимо адьювантной химиотерапии показан курс ДЛТ на область пораженных лимфоузлов корня легкого и/или средостения [324].

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

Пациентам с распространностью заболевания cT1–2N0 в случае невозможности хирургического лечения **рекомендуется** дистанционная стереотаксическая гипофракционная ЛТ (конформная дистанционная лучевая терапия, в том числе IMRT, IGRT, ViMAT, стереотаксическая) по радикальной программе (высокодозное облучение) с последующими 4 циклами химиотерапии (EP/EC) [395, 396].

Возможные режимы фракционирования:

- 7,5 Гр 8 фракций – при ультрацентральных опухолях;
- 12 Гр 5 фракций – при центральных опухолях;
- 20 Гр 3 фракции – при периферических опухолях.

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

При локализованном МРЛ (не выходящем за пределы одной половины грудной клетки) в качестве стандарта лечения **рекомендуется** пациентам химиолучевая терапия [9].

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

Комментарии: существуют 2 варианта химиолучевой терапии. Первый – это одновременное применение ХТ и ЛТ, при котором лечение начинается с ХТ по схеме этопозид** +

циплатин**/карбоплатин**, а ЛТ на область опухоли и средостения присоединяется не позднее 2-го курса ХТ («ранняя» ЛТ) или после 3-го («поздняя» ЛТ). Отмечено недостоверное преимущество «ранней» ЛТ над «поздней» на основании мета-анализов рандомизированных исследований [264, 265, 266].

Поэтому после оценки распространенности опухолевого процесса и общего состояния больного одновременную химиолучевую терапию следует начинать как можно раньше. При 2-м варианте применяют ХТ и ЛТ последовательно: проводят 2–4 курса ХТ, а после их окончания начинают ЛТ. Последовательная химиолучевая терапия ввиду лучшей переносимости может быть проведена у ослабленных больных.

ЛТ проводится в дозе 2 Гр 5 дней в неделю. Перед началом лечения предпочтительно выполнить ПЭТ-КТ в период не ранее 4 недель. В объем облучения включают опухоль, пораженные лимфатические узлы средостения, а также весь объем средостения до контралатерального корня. Надключичные области включаются в объем облучения только при наличии метастазов. СОД – 60 Гр на опухоль и пораженные лимфоузлы. Возможно гиперфракционирование ЛТ – облучение 2 раза в день с интервалом 4–6 ч между фракциями по 1,5 Гр до СОД 45 Гр, которое незначительно увеличило выживаемость ценой значительного увеличения числа эзофагитов III–IV степени тяжести сопоставимо со стандартным конвенциональным режимом как по переносимости, так и общей выживаемости [134, 269, 270, 271].

По результатам недавно опубликованных рандомизированных исследований 2 фазы увеличение суммарной дозы лучевой терапии с 45 Гр до 60-65 Гр в режиме гиперфракционирования приводит достоверному увеличению как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости [269, 270].

При распространенной стадии МРЛ рекомендуется системное лекарственное лечение. В качестве стандарта 1-й линии ХТ у пациентов в объективном состоянии, оцениваемом в 0–2 балла (3 балла вследствие опухолевого процесса) по шкале ECOG, используются режимы химиотерапии этопозид** + цисплатин** и этопозид** + карбоплатин**. Применение химиоиммунотерапии этопозид** + карбоплатин** + атезолизумаб** или этопозид**+ цисплатин**/карбоплатин ** + дурвалумаб** позволяет повысить общую продолжительность жизни пациентов [135, 227, 228].

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

Комментарий: при противопоказаниях к иммунотерапии проводится химиотерапия этопозид** + цисплатин**, этопозид** + карбоплатин** или альтернативный режим - #иринотекан** + цисплатин** и #иринотекан** + карбоплатин**. Режимы ХТ этопозид** + цисплатин** и #иринотекан** + цисплатин** демонстрируют равную непосредственную эффективность и одинаковые отдаленные результаты. При использовании режима #иринотекан** + цисплатин** чаще отмечается диарея (15,4 % против 0,5 %) и рвота (10,9 % против 4,4 %), при использовании

режима этопозид** + цисплатин** – нейтропения (59,6 % против 38,1 %) [374]. При наличии противопоказаний цисплатин** заменяется на карбоплатин** [136]. Режимы представлены в табл. 10.

Таблица 10. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии при мелкоклеточном раке легкого

Режимы	Источник
Карбоплатин** AUC 5 в/в в 1-й день + этопозид** 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни + атезолизумаб** 1200 мг в 1-й день каждые 3 нед. в течение 4 циклов с последующими введениями атезолизумаба** 1200 мг в 1-й день каждые 3 нед. или атезолизумаба** 1680 мг в 1-й день каждые 4 нед. в поддерживающем режиме (предпочтительно)	[135]
Карбоплатин** AUC 5-6 в/в в 1-й день + этопозид** 80-100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни + дурвалумаб** 1500 мг в 1-й день каждые 3 нед. в течение 4 циклов с последующими введениями дурвалумаба** 1500 мг в 1-й день каждые 4 нед. в поддерживающем режиме (предпочтительно)	[227, 228]
Цисплатин** 75-80 мг/м ² в/в в 1-й день + этопозид** 80-100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни + дурвалумаб** 1500 мг в 1-й день каждые 3 нед. в течение 4 циклов с последующими введениями дурвалумаба** 1500 мг в 1-й день каждые 4 нед. в поддерживающем режиме (предпочтительно)	[227, 228]
Цисплатин** 75 мг/м ² в/в в 1-й день + этопозид** 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3 нед.	[227, 228]
Цисплатин** 80 мг/м ² в/в в 1-й день + этопозид** 80 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й каждые 3 нед.	[376]
Карбоплатин** AUC 5 в/в в 1-й день + этопозид** 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3 нед.	[375]
Цисплатин** 25 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни + этопозид** 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3 нед.	[303]
Карбоплатин** AUC 5 в/в в 1-й день + #иринотекан** 50 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 3 нед	[305]
Цисплатин** 60 мг/м ² в/в в 1-й день + #иринотекан** 60 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 3 нед	[306]
Цисплатин** 30 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й дни + #иринотекан** 65 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед	[307]

** Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты;

– препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата.

Сокращения: в/в – внутривенно, АУС – площадь под фармакологической фармакокинетической кривой.

В случае необходимости оказания «срочной» помощи пациенту с выраженным синдромом сдавления верхней полой вены возможно применение схемы САВ (циклофосфамид**, доксорубицин**, винкристин **)__в 1-й линии лечения МРЛ.

Рекомендуется пациентам проведение консолидирующего курса ЛТ на область первичной опухоли и лимфатические узлы средостения (РОД 3 Гр, СОД 30 Гр) после завершения любой схемы ХТ при достижении полной регрессии отдаленных метастазов при диссеминированном МРЛ [271, 272, 273, 274].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2). Возможно рассмотреть проведение профилактического облучения головного мозга, ввиду высокого риска появления метастазов в головном мозге (до 70 %), пациентам после достижения полной или частичной ремиссии при локализованном процессе и полной ремиссии при распространенном МРЛ после завершения основного лечения. Суммарная доза профилактического облучения мозга – 25 Гр (10 сеансов по 2,5 Гр в день) [7,12].

Следует отметить, что риск когнитивных нарушений после профилактического облучения всего головного мозга значимо повышается у больных старше 60 лет и с плохим функциональным статусом [275, 276]. Таким образом, профилактическое облучение всего головного мозга не показано больным с нейрокогнитивными расстройствами и с плохим функциональным статусом.

Профилактического облучения головного мозга возможно избежать в случае выполнения МРТ головного мозга каждые 2 месяца. При отсутствии возможности регулярного выполнения МРТ, в подобной клинической ситуации, допустима профилактическая лучевая терапия на головной мозг.

Комментарий: на основании мета-анализа у больных локализованным МРЛ, участвовавших в рандомизированных клинических исследованиях и достигших полного эффекта, профилактическое облучение головного мозга увеличивает продолжительность жизни пациентов (увеличило 3-летнюю общую выживаемость с 15,3% до 20,7%) [277].

В случае прогрессирования процесса проводится терапия второй линии в зависимости от общего состояния больного и времени до прогрессирования (при раннем прогрессировании до 6 мес. — вторая линия, при прогрессировании более чем через 6 мес. — реиндукция первоначальной схемы).

При плохой переносимости 1-й линии терапии, а также при раннем прогрессировании рекомендуются к использованию схемы 2-й и 3-й линий, последующих линий (САВ или топотекан [136], #доцетаксел [278], а также альтернативные схемы, а также паллиативная ЛТ. Альтернативные схемы 2-й и 3-й линий: #иринотекан** [137] или #паклитаксел** в монорежиме [139, 140, 141].

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

Комментарии: режимы второй и более линии представлены в табл. 11.

Таблица 11. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии второй и более линии (в случае прогрессирования заболевания)

Режим
Топотекан 1,5 мг/ м ² в / в с 1-го по 5-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности [136].
Циклофосфамид** 600 мг/ м ² в / в в 1-й день + доксорубицин** 50 мг/ м ² в / в в 1-й день + винкристин** 1,4 мг/ м ² в / в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности или достижения суммарной дозы доксорубицина** 450-500 мг/м ² [136, 377].
#Иринотекан** 125 мг/ м ² в / в в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни каждые 4 нед. либо 350 мг/ м ² в / в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности [380-384].
#Доцетаксел** 75–100 мг/ м ² в / в в 1-й день каждые 3 нед. ¹ до прогрессирования или непереносимой токсичности [278].
Этопозид** 100 мг с 1-го по 10-й дни внутрь каждые 3 нед. (если этопозид** не применялся в схеме 1 линии химиотерапии) до прогрессирования или непереносимой токсичности [308, 309, 378].
#Гемцитабин** 1000–1250 мг/ м ² в / в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности [310, 311].
#Паклитаксел** 175мг/м ² в/в 1-й день каждые 3 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности [139].
#Темозоломид** 200 мг/м ² Д1-5 внутрь каждые 28 дней (в т.ч. возможно при метастатическом поражении головного мозга) до прогрессирования или непереносимой токсичности [312,313].

¹ При использовании #доцетаксела** в дозе 100 мг/ м² требуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстима**) с целью первичной профилактики фебрильной нейтропении и снижения длительности нейтропении.

В качестве 3 линии терапии возможно применение иммунотерапии, если больной не получал ее в 1 линию или ниволумаб** [279] или #пембролизумаб ** [280] в монорежиме (10 мг/кг каждые 2 недели или 200 мг каждые 3 недели).

При наличии бессимптомных метастазов в головном мозге целесообразно проведение 4-6 курсов химиотерапии или химиоиммунотерапии с последующим облучением головного мозга.

При наличии неврологической симптоматики проводится облучение головного мозга с последующей химиотерапией или химиоиммунотерапией (4–6 циклов) (в случае жизнеугрожающих симптомов — химиотерапия). При планировании ЛТ стоит отдать предпочтение методу стереотаксической ЛТ при олигометастатическом поражении головного мозга. При множественных очагах или вовлечении мозговых оболочек показано облучение всего объема головного мозга в паллиативном режиме 30-36 Гр за 10-12 фракций.

При наличии метастазов в головном мозге **рекомендуется** проведение ЛТ пациентам на весь мозг в суммарной дозе – 30–40 Гр [314, 379].

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

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

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 [145].

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 [146].

Пациентам перед проведением оперативного вмешательства **рекомендуется** выполнение комплекса физических упражнений на этапе предреабилитации, 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 % [147].

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

Комментарии: эффективное применение дыхательной гимнастики в ходе предреабилитации снижает частоту послеоперационных легочных осложнений и сокращает срок пребывания в стационаре [148].

Для диагностики нутритивной недостаточности **рекомендуется** регулярно оценивать количественный и качественный состав рациона питания, динамику МТ, индекса МТ (ИМТ), начиная с момента постановки диагноза и далее, на протяжении всего противоопухолевого лечения. При выявлении недостаточности питания необходимо оценить количественный и качественный состав пищевого рациона, диспепсические проблемы, мышечную массу, физическую работоспособность и степень системного воспаления. Энергетические потребности, если они не измерялись индивидуально, следует считать равными 25-30 ккал/кг массы тела в день. Потребности в белке должны составлять 1,0-1,5 г/кг массы тела в день. Объём витаминов и минералов равен стандартным дневным нормам. Назначение высоких доз микроэлементов возможно только при доказанной недостаточности конкретного нутриента.

С целью сохранения энергетической плотности и снижения гликемической нагрузки при сочетании нутритивной недостаточности и инсулиноврезистентности необходимо увеличение в рационе питания количества жиров на фоне снижения количества углеводов.

У больных с различной степенью недостаточности питания или риском её развития, способных питаться самостоятельно, **рекомендуется** коррекция пищевого рациона, лечение диспепсических расстройств, а при недостижении целевых значений энергетического и белкового обеспечения – использование специализированного лечебного питания в виде сипинга. **Не рекомендуется** использование любых низкокалорийных диет [281].

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

Рекомендуется всем пациентам как можно раньше отказаться от табакокурения, поскольку отказ от курения на любом этапе постановки диагноза или проведения специфического лечения способствует улучшению его результатов и повышает общую выживаемость [282,283]

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

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 реабилитации 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 [148, 149].

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

Комментарии: данная тактика снижает риск ранних послеоперационных осложнений, уменьшает длительность пребывания в стационаре и частоту повторных госпитализаций [150]. Кроме того, ранняя мобилизация в комплексе с применением антикоагулянтов (анти thrombotические средства) и эластической компрессии нижних конечностей способствует профилактике тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде [150]. Дополнительное энтеральное питание, позволяющее обеспечить суммарную калорийность пищевого рациона из расчета 25 ккал/кг МТ в день, положительно влияет на восстановление дыхательной функции в послеоперационном периоде, способствует улучшению общих результатов лечения и снижает общую летальность в течение первого года после оперативного вмешательства [284].

Пациентам после проведения лобэктомии **рекомендуется** рассматривать возможность кинезиологического тейпирования, которое достоверно снижает интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде [149].

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 [315,316].

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 [153].

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 [154,

155].

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

Комментарии: *после комбинированного лечения злокачественных новообразований легких работа с медицинским психологом, методики релаксации, методы когнитивно-поведенческой терапии снижают симптомы депрессии и тревоги [156–159].*

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 [155], поддерживать оптимальную МТ (ИМТ 18,5–25 кг/м²), соблюдать диету, включающую достаточное количество овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов (400-600 г в день) с низким содержанием жиров, красного мяса и алкоголя [281].

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

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 [160, 162]. Применение методик аудиовизуальной релаксации достоверно уменьшает выраженность болевого синдрома, усталости, тревожности, улучшает качество жизни и социальную адаптацию пациента [162].*

Рекомендуется отказаться от табакокурения, поскольку это увеличивает общую выживаемость больных [283].

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

4.5. Реабилитация при химиотерапии

Пациентам, получающим ХТ, **рекомендуется** обеспечить адекватное питание и поддержание физической активности. Если при проведении химиотерапии, несмотря на консультации врача-диетолога и назначение сипинга, пациент не получает достаточное количество нутриентов, рекомендуется дополнительное энтеральное питание, а если его недостаточно или его проведение невозможно, то парентеральное питание [281].

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

Комментарии. *Различные варианты химиотерапии вызывают нутритивную недостаточность*

разной степени. Например, потеря МТ является частым побочным эффектом таргетной терапии. Доказано, что стабилизация МТ у пациентов с новообразованиями лёгких коррелирует со значительным улучшением выживаемости, однако в настоящее время исследований, анализирующих взаимосвязь между улучшением нутритивного статуса, эффективностью химиотерапии и увеличением выживаемости, немного [281].

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 [161].

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

При возникновении индуцированной ХТ полинейропатии пациентам рекомендуется выполнять физические упражнения, практиковать терренное лечение (лечение ходьбой) с целью контроля клинических проявлений полинейропатии [162].

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

Комментарий: упражнения на тренировку баланса более эффективны для коррекции полинейропатии, чем сочетание упражнений на выносливость и силовых упражнений [163]; регулярное выполнение комплексов лечебной физкультуры на фоне ХТ снижает частоту развития кардиальных осложнений [165].

В комплексном лечении периферической полинейропатии на фоне ХТ пациентам рекомендуется применение по показаниям физиотерапевтических методов лечения: низкоинтенсивной лазеротерапии, низкочастотной магнитотерапии, чрескожной короткоимпульсной электростимуляции (ЧЭНС) [163, 164, 165].

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

Для профилактики мукозита полости рта на фоне ХТ пациентам рекомендуется проведение низкоинтенсивной лазеротерапии [166].

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

Для профилактики алопеции на фоне ХТ пациентам рекомендуется использование систем охлаждения кожи головы (например: аппарат для профилактики алопеции при химиотерапии и др.) [167].

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 [168].

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) [169].

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

Для профилактики лучевого дерматита пациентам рекомендуется низкоинтенсивная лазеротерапия [170].

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 [171].

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

Для адекватного обеспечения нутриентами, стабилизации питательного статуса, а также во избежание перерывов в лучевой терапии, рекомендуется консультации диетолога (прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный, прием (осмотр, консультация) врача-диетолога повторный) и/или назначение сипинга. При тяжёлом лучевом мукозите рекомендуется проведение энтерального питания через назогастральный зонд или чрескожную эндоскопическую гастростому. Парентеральное питание показано в случае невозможности проведения адекватного перорального или энтерального питания [281].

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

5. 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% [7, 12].

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

Комментарий: Курение ассоциировано с худшей общевойживаемостью. Продолжение табакокурения пациентами после постановки диагноза рака легкого негативно влияет на их общую выживаемость и отрицательно влияет на результаты противоопухолевой терапии. Табакокурение достоверно повышает уровень послеоперационных осложнений и смертности таких пациентов. Табакокурение увеличивает риск осложнений, связанных с лучевой терапией, достоверно снижает ответ на проводимую терапию. Табакокурение, вероятно, изменяет метаболизм и эффективность химио- и таргетной терапии [290].

Рекомендуется пациентам своевременное лечение заболеваний легких (например, хроническая обструктивная болезнь легких), которые могут повышать риск возникновения рака легкого [7, 12].

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 [7, 12].

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

Рекомендуется соблюдать следующую периодичность наблюдения врачом-онкологом (прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный/повторный) 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 органов брюшной полости (комплексное), забрюшинного пространства, лимфатических узлов и рентгенография лёгких или КТ головного мозга с в/в контрастированием, МРТ головного мозга с контрастированием, сцинтиграфия костей всего тела проводятся 1 раз в год. Через 5 лет после операции обследование проходят раз в год [12].

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

Не рекомендуется проведение ПЭТ-КТ в качестве метода наблюдения пациентов [7, 12].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательства – 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 [12].

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.

5.1 Профилактика и лечение осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии

При проведении противоопухолевой лекарственной терапии препаратами с эметогенным побочным действием пациентам **рекомендуется** проведение профилактики и лечения тошноты и рвоты [1, 2].

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

Комментарии: Принципы диагностики, профилактики и лечения тошноты и рвоты при проведении противоопухолевой лекарственной терапии изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Владимирова Л. Ю. и соавт. Тошнота и рвота [3].
https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nausea_vomiting

У пациентов с метастатическим поражением костей **рекомендуется** профилактика и лечение костных осложнений [4].

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

Комментарии: Принципы диагностики, профилактики и лечения костных осложнений изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Багрова С. Г. и соавт. Патология костной ткани [5].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=bone_pathology

Пациентам с факторами риска развития тромбоэмбологических осложнений **рекомендуется** профилактика и лечение венозных тромбоэмбологических осложнений [6-8].

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

Комментарии: Принципы диагностики, профилактики и лечения венозных тромбоэмбологических осложнений изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по

профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Сомонова О. В. и соавт. Тромбоэмбolicкие осложнения [9].

<https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=thromboembolism>

При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений [10-12].

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

Комментарии: Детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений, принципы антибактериальной терапии изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Сакаева Д. Д. и соавт. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении [13].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=febrile_neutropenia

При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется коррекция гепатотоксичности [14, 15].

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

Комментарии: Принципы диагностики, профилактики и лечения гепатотоксичности изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Ткаченко П. Е. и соавт. Гепатотоксичность [16]. <https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=hepatotoxicity>

При проведении пациентам противоопухолевой лекарственной терапии рекомендуется профилактика и лечения кардиоваскулярных осложнений [8, 9].

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

Комментарии: Принципы диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений при проведении противоопухолевой терапии изложены в Практических Рекомендациях Российского общества по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Виценя М. В. И соавт. Кардиоваскулярная токсичность [21].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=cardiovascular_toxicity

При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение дерматологических реакций [8, 9].

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

Комментарии: Принципы диагностики, профилактики и лечения кожных осложнений изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии:

Королева И. А. и соавт. Дерматологические реакции [23].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=dermatological_reactions

Для поддержания метаболических резервов организма онкологического пациента и повышения его устойчивости к лечению (хирургическому, лекарственному, лучевому) рекомендована нутритивная поддержка. Выбор метода нутритивной поддержки определяется различными видами нарушений питания у пациента. Может быть рекомендована установка назогастральной, назоинтестинальной, чрескожной, эндоскопической, лапароскопической, лапаротомной стомы, эндоскопическое стентирование при опухолевом стенозе, паллиативная лучевая терапия [8, 9].

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

Комментарии: Принципы проведения нутритивной поддержки представлены в Практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Сытов А. В. и соавт. Нутритивная поддержка [26]. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nutritional_support

При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение нефротоксичности [8, 9].

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

Комментарии: Детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения нефротоксичности представлен в Практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Громова Е. Г. и соавт. Нефротоксичность [30].

<https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nephrotoxicity>

При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение иммуноопосредованных нежелательных явлений [8, 9].

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

Комментарии: Детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений изложен в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Новик А. В., Проценко С. А. и соавт. Иммуноопосредованные нежелательные явления [35]. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=immunerelated_adverse_events

При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение мукозитов [8, 9].

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

Комментарии: Детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения мукозитов изложен в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению

осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Семиглазова Т. Ю. и соавт. Мукозиты [38]. <https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=mucositis>

Пациентам **рекомендуется** лечение анемии, которая возникает как симптом злокачественного новообразования и как нежелательное явление при проведении противоопухолевой лекарственной терапии [8, 9].

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

Комментарии: Порядок и принципы профилактики и лечения анемии соответствуют принципам, изложенными в клинических рекомендациях «Анемия при злокачественных новообразованиях» (ID: KP624, год утверждения 2024, www.cr.rosminzdrav.ru) и в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Орлова Р.В. и соавт. Анемия [41].

<https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=anemia>

При проведении лечения пациентам **рекомендуется** лечение синдрома анорексии-кахексии [8, 9].

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

Комментарии: Детальный алгоритм диагностики и лечения синдрома анорексии-кахексии изложен в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Сытов А. В. и соавт. Практические рекомендации по лечению синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных [43]. <https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=anorexia-cachexia>

При проведении пациентам цикловой противоопухолевой лекарственной терапии с включением непрерывных длительных (свыше 6 часов) инфузий противоопухолевых препаратов (фдоксорубицина** и т.д.) или при неудовлетворительном состоянии периферических вен **рекомендуется** использование центрального венозного доступа и инфузионных помп [8, 9].

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

Комментарии: Выбор варианта центрального доступа определяется запланированной длительностью всего курса лечения, предпочтениями пациента, анатомическими особенностями. При длительных (свыше 3 месяцев) курсах терапии наиболее удобным является имплантация подкожной венозной порт-системы. При меньших сроках альтернативой может служить периферически имплантируемый центральный венозный катетер. Принципы использования центрального венозного доступа изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Исянгулова А. З. и соавт. Центральный венозный доступ [45].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=central_venous_access

При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам **рекомендуется** профилактика и лечение экстравазатов противоопухолевых препаратов. При планировании противоопухолевой лекарственной терапии важен выбор сосудистого доступа для профилактики экстравазации противоопухолевых препаратов [8, 9].

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

Комментарии: Алгоритмы выбора сосудистого доступа, профилактики, диагностики и лечения экстравазации изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Буйденок Ю.В. и соавт. Экстравазация противоопухолевых препаратов [47].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=extravasation_antitumor_drugs

При проведении противоопухолевого лечения пациентам **рекомендуется** лечение хронического болевого синдрома [8, 9].

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

Комментарии: Алгоритмы диагностики и лечения хронического болевого синдрома у онкологических больных изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Когония Л.М. и соавт. Хронический болевой синдром [49].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=chronic_pain_syndrome

При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам **рекомендуется** профилактика и лечение инфузионных реакций [8, 9].

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

Комментарии: Алгоритмы профилактики, диагностики и лечения инфузионных реакций изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Орлова Р.В. и соавт. Инфузионные реакции [51].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=infusion_reactions

При проведении терапии пациентам **рекомендуется** мониторинг и лечение реактивации/обострения хронических вирусных гепатитов [8, 9].

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

Комментарии: Принципы мониторинга и лечебной тактики у онкологических пациентов с хроническим вирусным гепатитом изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Феоктистова П.С. и соавт. Хронические вирусные гепатиты [53].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=chronic_viral_hepatitis

При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам **рекомендуется** профилактика и лечение неврологических осложнений [8, 9].

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

Комментарии: Принципы диагностики, профилактики и лечения неврологических осложнений противоопухолевой терапии изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Латипова Д.Х. и соавт. Неврологические осложнения [55].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=neurological_complication

При проведении противоопухолевой гормональной терапии пациентам **рекомендуется** профилактика и лечение гормоноопосредованных побочных явлений [8, 9].

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

Комментарии: Принципы диагностики, профилактики и лечения гормоноопосредованных побочных явлений изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Стенина М.Б. и соавт. Гормоноопосредованные побочные явления [57].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=hormone-mediated_side_events

При проведении терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение тромбоцитопении, индуцированной противоопухолевой лекарственной терапией [8, 9].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: детальный алгоритм диагностики и лечения тромбоцитопении изложен в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Рыков И.В. и соавт. Тромбоцитопения.

<https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=thrombocytopenia>

6.Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической аprobации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается:

1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным Федеральным органом исполнительной

власти;

2) в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, утверждаемыми уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями

3) на основе настоящих клинических рекомендаций;

4) с учетом стандартов медицинской помощи, установленных уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи, а при его отсутствии в первичном онкологическом кабинете, поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы).

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

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы) не должна превышать срока, установленного в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первого онкологического кабинета или поликлинического отделения онкологического диспансера (онкологической больницы организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

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

Срок выполнения патолого-анатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественных новообразований не должен превышать срок, установленный в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

Сроки проведения диагностических инструментальных и лабораторных исследований в случае

подозрения на онкологическое заболевание не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

Диагноз онкологического заболевания устанавливается врачом-специалистом на основе результатов диагностических исследований, включающих в том числе проведение цитологической и (или) гистологической верификации диагноза, за исключением случаев, когда взятие биопсийного и (или) пунктационного материала не представляется возможным.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета) направляет пациента в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или иную медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, в том числе подведомственную федеральному органу исполнительной власти (далее – федеральная медицинская организация), для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания), определения тактики лечения, а также в случае наличия медицинских показаний для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

В сложных клинических случаях для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания) в целях проведения оценки, интерпретации и описания результатов врач-онколог организует направление:

цифровых изображений, полученных по результатам патоморфологических исследований, в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр) путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

цифровых изображений, полученных по результатам лучевых методов исследований, в дистанционный консультативный центр лучевой диагностики, путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

биопсийного (операционного) материала для повторного проведения патоморфологических, иммуногистохимических, и молекулярно-генетических исследований: в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр), а также в молекулярно-генетические лаборатории для проведения молекулярно-генетических исследований.

Тактика лечения устанавливается консилиумом врачей, включающим врачей-онкологов, врача-радиотерапевта, врача-нейрохирурга (при опухолях нервной системы) медицинской организации, в составе которой имеются отделения хирургических методов лечения злокачественных новообразований, противоопухолевой лекарственной терапии, радиотерапии (далее – онкологический консилиум), в том числе онкологическим консилиумом, проведенным с применением телемедицинских технологий, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Диспансерное наблюдение врача-онколога за пациентом с выявленным онкологическим заболеванием устанавливается и осуществляется в соответствии с порядком диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями.

С целью учета информация о впервые выявленном случае онкологического заболевания направляется в течение 3 рабочих дней врачом-онкологом медицинской организации, в которой установлен соответствующий диагноз, в онкологический диспансер или организацию субъекта Российской Федерации, исполняющую функцию регистрации пациентов с впервые выявленном злокачественным новообразованием, в том числе с применением единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения. В случае подтверждения у пациента наличия онкологического заболевания информация об уточненном диагнозе направляется из онкологического диспансера или организации субъекта Российской Федерации, исполняющей функции регистрации пациентов с впервые выявленном злокачественным новообразованием, в медицинскую организацию, осуществляющую диспансерное наблюдение пациента

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь взрослому населению при онкологических заболеваниях, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным положением об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Специализированная, за исключением высокотехнологичной, медицинская помощь в медицинских организациях, подведомственных федеральным органам исполнительной власти, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным порядком направления пациентов в медицинские организации и иные организации, подведомственные федеральным органам исполнительной власти, для оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи, предусмотренного в приложении к положению об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. В случае если в реализации Программы принимают участие несколько федеральных медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь при заболеваниях, состояниях (группе заболеваний, состояний), соответствующих заболеваниям, состояниям (группе заболеваний, состояний) пациента, лечащий врач обязан проинформировать пациента (законного представителя пациента) о возможности выбора федеральной медицинской организации, в том числе о возможных сроках ожидания специализированной медицинской помощи, которые могут превышать сроки ожидания, установленные программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Сроки ожидания оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний для проведения медицинской реабилитации врач-онколог организует ее проведение в соответствии с порядком организации медицинской реабилитации взрослых.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний к санаторно-курортному лечению врач-онколог организует его в соответствии порядком организации санаторно-курортного лечения.

Паллиативная медицинская помощь пациенту с онкологическими заболеваниями оказывается в соответствии с положением об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья.

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

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

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

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются:

- 1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, а также проведение эндоскопических исследований при невозможности выполнить их амбулаторно, требуют последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
- 2) наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, ЛТ, в том числе контактная, ДЛТ и другие виды ЛТ, лекарственная терапия и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показаниями к выписке пациента из медицинской организации являются:

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

3) в случаях несоблюдения пациентом предписаний или правил внутреннего распорядка лечебно-профилактического учреждения, если это не угрожает жизни пациента и здоровью окружающих;

4) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

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

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

На течение заболевания и эффективность его лечения помимо распространенности опухолевого процесса, морфологической и молекулярно-генетических характеристик опухоли существенное влияние оказывают сопутствующие патологии, адекватность сопроводительной терапии, социальная адаптация пациента, наличие или отсутствие ежедневной физической активности. Рекомендована ежедневная 30-минутная умеренно-интенсивная физическая активность. Отказ от курения улучшает прогноз заболевания [7, 12].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости (при установлении диагноза)	Да/нет
2	При центральном расположении опухолевого узла в легком или периферическом расположении новообразования, но с наличием «дренирующего» бронха выполнена бронхоскопия (при установлении диагноза)	Да/нет
3	У пациента с 3 и более клинической стадией выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием и/или компьютерная томография головного мозга с внутривенным контрастированием (при установлении диагноза)	Да/нет
4	У пациента с 3 клинической стадией при подозрении на метастатическое поражение медиастинальных лимфатических узлов проведена морфологическая верификация и/или позитронно-эмиссионная томография,	Да/нет

	совмещенная с компьютерной томографией (при установлении диагноза)	
5	Выполнено ультразвуковое исследование брюшной полости (комплексное) или КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием (при установлении диагноза)	Да/нет
6	Есть гистологическое/цитологическое подтверждение диагноза, за исключением пациентов направленных на хирургическое лечение с первой клинической стадией	Да/нет
7	Проведено патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала, при необходимости (для однозначного установления гистологического типа опухоли) с применением иммуногистохимических методов или иммуноцитохимического исследования с моноклональными антителами (при установлении диагноза)	Да/нет
8	У пациента со II клинической стадией выполнена сцинтиграфия костей всего тела, если не было ПЭТ (при установлении диагноза)	Да/нет
9	Выполнено молекулярно-генетическое исследование образца опухоли или плазмы неоперабельного пациента с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого для определения активирующих мутаций <i>EGFR</i> , транслокаций <i>ALK</i> и <i>ROS1</i> , мутации <i>BRAF</i>	Да/нет
10	У неоперабельных больных, при отсутствии мутаций <i>EGFR</i> , <i>BRAF</i> или транслокаций <i>ALK</i> и <i>ROS1</i> с неплоскоклеточным раком, и у всех с плоскоклеточным раком проведено тестирование на определение экспрессии белка <i>PDL1</i> иммуногистохимическим методом	Да/нет
11	Проведено адекватное хирургическое лечение операбельного рака легкого. Объем – сегментэктомия/лобэктомия/пневмонэктомия (допускается выполнение анатомической сегментэктомии при опухолях размером до 2 см). Выполнена ипсилатеральная медиастинальная лимфодиссекция	Да/нет
12	Выполнено патолого-анатомическое исследование операционного материала, после радикального хирургического лечения. Описаны минимум 6 лимфатических узлов: не менее 3 корневых или бронхопульмональных, не менее 3 – медиастинальных (средостенных) из 3-х разных групп (в том числе минимум 1 лимфатический узел из бифуркационной группы)	Да/нет

13	Проведена адьювантная лекарственная терапия у пациента во всех случаях N+	Да/нет
14	Проведена неоадьювантная и/или адьювантная лекарственная терапия у пациента с III стадией	Да/нет
15	Проведена химиолучевая терапия у неоперабельного пациента с III стадией	Да/нет
16	Проведена таргетная терапия при наличии выявленной активирующей мутации (<i>EGFR</i>)	Да/нет
17	Проведена таргетная терапия при наличии выявленной активирующей мутации (<i>ALK</i>)	Да/нет
18	Проведена таргетная терапия при наличии выявленной активирующей мутации (<i>ROS1</i>)	Да/нет
19	Проведена таргетная терапия при наличии выявленной активирующей мутации (<i>BRAF</i>)	Да/нет
20	Проведена химиотерапия, и/или иммунотерапия, или химиоиммунотерапии	Да/нет
21	Проведена паллиативная терапия	Да/нет

Список литературы

1. Давыдов М.И., Погоцкий Б.Е. Рак легкого. М.: Радикс, 1994.
2. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000.
3. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Доступно по: <https://www.hhs.gov/surgeongeneral/reports-and-publications/tobacco/consequences-smokingfactsheet/index.html>.
4. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – илл. – 239 с. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf
5. Stahel R., Peters S., Garassino M. Thoracic tumours essentials for clinicians. ESMO Press, 2014.
6. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 5).
7. The AJCC Cancer staging system. 9th manual. Eight ed. Springer, 20242017.
8. Методическое пособие "Рак легкого", Кононец П.В., 2014, с.45
9. Рак легкого / Под ред. К. К. Лактионова и В. В. Бредера. 2-е изд., испр. и доп. - М.: ГРАНАТ, 2021. - 192 с.
10. Grunnet M., Sorensen J.B., Carcinoembryonic antigen (CEA) as a tumor marker in lung cancer. Lung Cancer 2012;76:138–43.
11. 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.
12. NCCN Guidelines. Non-small cell lung cancer, version 3.2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
13. Travis D.W., Brambilla E., Burke A.P. et al. Classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press, 2015.
14. Lung cancer. Ed. by F.V. Fossella, J.B. Putnam, R. Komaki. New York: Springer, 2003.
15. Schrump D.S., Carter D., Kelsey C.R. et al. Non-small cell lung cancer. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg cancer: principles and practice of oncology. Ed. by V.T. DeVita Jr, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg et al. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2011.
16. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., Франк Г.А. Нейроэндокринные опухоли легких. М.: Практическая медицина, 2012.

17. Аллахвердиев А.К., Давыдов М.М. Торакоскопическая лобэктомия с медиастинальной лимфодиссекцией стандарт в хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого T1–2N0M0. Вопросы онкологии 2015;61(3):413–7.
18. Higuchi M., Yaginuma H., Yonechi A. et al. Long-term outcomes after video-assisted thoracicsurgery (VATS) lobectomy versus lobectomy via open thoracotomy for clinical stage Ia non-small cell lung cancer. J Cardiothorac Surg 2014;9:88–92.
19. Lindberg K., Nyman J., Riesenfeld Kallskog V. et al. Long-term of a results of prospective trialphase II of medically inoperable stage I NSCLC treated with SBRT – the Nordic experience. Acta Oncol 2015;54:1096–104.
20. Zhang T., Guo Q., Zhang Y. et al. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy versus surgery alone inT2aN0 stage IB non-small cell lung cancer. J Can Res Ther 2018;14:139–44.
21. Winton T., Livingston R., Johnson D. et al. Vinorelbine plus cisplatinvs observation in resectednon-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005;352:2589–97.
22. Arriagada R., Dunant A., Pignon J.P. Long-term results of the international adjuvant lung cancertrial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. J Clin Oncol. 2010;28(1):35–42. doi: 10.1200/JCO.2009.23.2272.
23. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. Lancet 2010;375(9722):1267–77.
24. Aureperin A., Le Pechoux C., Rolland E. et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:2181–90.
25. Tsitsias T., Boulemden A., Ang K. et al. The N2 paradox: similar outcomes of pre- and postoperatively identified single-zone N2a positive non-small-cell lung cancer. J Eur Cardiothorac Surg 2014;45:882–7.
26. Scagliotti G.V., Pastorino U., Vansteenkiste J.F. et al. Randomized phase III study of surgery aloneor surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2012;30:172–8.
27. Usami N., Yokoi K., Hasegawa Y. et al. Phase II study of carboplatin and gemcitabine as adjuvantchemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer: a report from the Central Japan Lung Study Group, CJLSG 0503 trial. Int J Clin Oncol 2010;15:583–7.
28. Pérol M., Chouaid C., Pérol D. et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2012;30:3516–24.

29. Gilligan D., Nicolson M., Smith I. et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *The Lancet* 2007;369(9577):1929–37. doi: 10.1016/S01406736(07)60714-4.
30. Strauss G.M., Herndon III J.E., Maddaus M.A. et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008;26:5043–51.
31. Fossella F., Pereira J.R., von Pawel J. et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21:3016–24.
32. Burdett S., Rydzewska L., Tierney J. et al. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10(10):CD002142. doi: 10.1002/14651858.CD002142.pub4.
33. Arriagada R., Bergman B., Dunant A. et al. International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350(4): 351–60.
34. Kreuter M., Vansteenkiste J., Fisher J.R. et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. *Ann Oncol* 2013;24:986–92.
35. Curran W.J., Paulus R., Langer C.J. et al. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small-cell lung cancer randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1452–60.
36. Pignon J.P., Tribodet H., Scagliotti G.V. et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3552–9.
37. Gridelli C., Chen T., Ko A. et al. nab-Paclitaxel/carboplatin in elderly patients with advanced squamous non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of a Phase III trial. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:1445–51. doi: 10.2147/DDDT.S155750.
38. Choy H., Gerber D.E., Bradley J.D. et al. Concurrent pemetrexed and radiation therapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: a systematic review of completed and ongoing studies. *Lung Cancer* 2015;87:232–40.
39. Senan S., Brade A., Wang L.H. et al. PROCLAIM: randomized phase III trial of pemetrexed/cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:953–62.

40. Albain K.S., Crowley J.J., Turrisi A.T. III et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Phase II Study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;20:3454–60.
41. Bradley J.D., Paulus R., Komaki R. et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:187–99.
42. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D. et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377(20):1919–29.
43. Masters G.A., Temin S., Azzoli C.G. et al. Systemic therapy for stage IV non-small cell lung cancer. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2015;33:3488–515.
44. Kerr K.M., Bubendorf L., Edelman M.J. et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014;25:1681–90.
45. Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239–46.
46. Yang J.C., Wu Y.I., Shuler M. et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFRmutation-positive lung adenocarcinoma LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomized, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16:141–51.
47. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J. et al. Osimertinib in untreated EGFR mutated advanced nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113–25.
48. Solomon B.J., Mok T., Kim D.W. et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positivelung cancer. *N Engl J Med* 2013;371:2167–77.
49. Soria J.C., Tan D.S.W., Chiari R. et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND 4): a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389:917–29.
50. Camidge D.R. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX global study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *J Clin Oncol* 2018;35(Suppl):9064.89
51. Planchard D., Smit E.F., Groen H.J.M. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previouslyuntreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1307–16.
52. Zhao X., Suryawanshi S., Hruska M. et al. Assessment of nivolumab benefit–risk profile of a 240mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Annals of Oncology* 2017;28(8):2002–8.

53. Klastersky J., Sculier J.P., Lacroix H. et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol* 1990;8:1556–62.
54. Frasci G., Comella P., Panza N. et al. Carboplatin-oral etoposide personalized dosing in elderly non-small cell lung cancer patients. Gruppo Oncologico Cooperativo Sud-Italia. *Eur J Cancer* 1998;34:1710–4.
55. Ohe Y., Ohashi Y., Kubota K. et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18:317–23.
56. Sandler A., Gray R., Perry M.C. et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for nonsmall cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542–50.
57. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J. et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage NSCLC. *J Clin Oncol* 2008;26:3543–51.
58. Danson S., Middleton M.R., O’Byrne K.J. et al. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2003;98:542–53.
59. Barlesi F., Scherpereel A., Rittmeywr A. et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer: AVAPERL. *J Clin Oncol* 2013;31:3004–11.
60. Takagi Y., Hosomi Y., Sunami K. et al. A Prospective Study of Shortened Vitamin Supplementation Prior to Cisplatin–Pemetrexed Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist* 2014;19(11):1194–9. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0221.
61. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311:899–909.
62. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5):CD007309.
63. Azzolic G., Temin S., Aliff T. et al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of ClinicalOncology clinical practice guideline update of chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3825–31.
64. D’Addario G., Pintile M., Leighi N.B. et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of published literature. *J Clin Oncol* 2005;23:2926–36.

65. Zukin M., Barrios C.H., Pereira J.R. et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013;31:2849–53.
66. Переводчика Н.И., В.А. Горбунова Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина, 2015.
67. Gridelli C., Perrone F., Gallo C. et al. Chemotherapy in elderly patients with advanced non-smallcell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:362–72.
68. Corre R., Greillier L., Le Caer H. et al. Use of a comprehensive geriatric assessment for the management of elderly patients with advanced nonsmall-cell lung cancer: the phase III randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 study. *J Clin Oncol* 2016;34:1476–83.
69. Henry H.D., Costa I., Goldwasser F. et al. Randomised, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment skeletal metastases in patients with advanced cancer (excluded breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125–32.
70. Zatloukal P., Kanitz E., Magyar P. et al Gemcitabine in locally advanced and metastatic non- smallcell lung cancer: the Central European phase II study. *Lung Cancer* 1998;22:243–50.
71. Perol M., Chouaid C., Perol D. et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinibmaintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatingemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3516–24.
72. Fossella F.V., DeVore R., Kerr R.N. et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2354–62.
73. Fidias P.M., Dakhil S.R., Lyss A.P. et al. Phase III study of immmediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:591–8.
74. Hanna N.H., Sheperd F.A., Fossella F.V. et al. Randomized phase III study of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589–97.
75. Rosen L.S., Gordon D., Tchekmedyan N.S. et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acidin the treatment of skeletal metastases in patients with non-small-cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;100:2613–21.

76. Cardenal F., López-Cabrérizón M.P., Antón A. et al. Randomized phase III study of gemcitabine cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(1):12–8.
77. Chow E., Zeng L., Salvo N. et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:112–24.
78. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823–33. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
79. Lopes G., Wu Y.-L., Kudaba I. et al. Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy as firstline therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score $\geq 1\%$: open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol* 2018;36(18 Suppl).
80. Langer C.J., Gadgeel S.M., Borghaei H. et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1497–508.
81. Paz-Ares L., Luft A., Vicente D. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamousnon-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379(21):2040–51.
82. Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F. et al. Atezolizumab in first-line treatment of metastaticnonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288–301.
83. Gandhi I., Rodriguez-Abreu D., Gadgeel S. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastaticnon-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078–92.
84. Sheperd F.A., Dancey J., Ramlau R. et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus bestsupportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum –based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095–103.
85. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P. et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cellnon-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123–35.
86. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamousnon-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627–39.
87. Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255–65.
88. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PDL1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540–50.

89. Herbst R., Garon E., Kim D.-W. et al. OA03.07 KEYNOTE-010: durable clinical benefit in patients with previously treated, PD-L1-expressing NSCLC who completed pembrolizumab. *J Thoracic Oncol* 2017;12:254–5.
90. Long G.V., Tykodi S.S., Schneider J.G. et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Annals of Oncology* 2018;29(11):2208–13.
91. Garon E., Reck M., Rodriguez-Abreu D. et al. P3.02c-030 Use of a 200-Mg Fixed Dose of Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Topic: IT/JTO 2017;12(1): S:S1290–91 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jthe.2016.11.1825>.
92. Morrissey K.M., Marchand M., Patel H. et al. Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the postmarketing setting. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;84(6):1257–67. doi: 10.1007/s00280-019-03954-8. Epub 2019 Sep 21.
93. Garassino M., Martelli O., Broggini M., Farina G. et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet oncol* 2013;14(10):981–8.
94. Novello S., Kaiser R., Mellengaard A. et al. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung I trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled. Phase III study of second line nintedanib in patients non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:317–26.
95. Sculier J.P., Lafitte J.J., Berghmans T. et al. A phase II trial testing gemcitabine as second-line chemotherapy for non-small-cell lung cancer. The European Lung Cancer Working Party. *Lung Cancer* 2000;29:67–73.
96. Ciuleanu T., Stelmakh L., Cicenas S. et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13:300–8.
97. Karampeazis A., Voutsina A., Souglakos J. et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. *Cancer* 2013; 119:2754–64.
98. Soria J.C., Felip E., Cobo M. et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:897–907.
99. Planchard D., Popat S., Kerr K. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4): iv192–237.
100. Ahn M.J., Kim S.W., Cho B.C. et al. Phase II study of Afatinib as third-line treatment for patients in Korea with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer harboring wild-type EGFR. *Oncologist* 2014;19(7):702–3.

101. Cho B.C., Kim D.W., Bearz A. et al. ASCEND-8 – a randomized phase I study ceritinib 450 mg or 600 mg taken with a low-fat meal versus 750 mg in fasted state in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearranged metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2017;12(9):1357–67. doi: 10.1016/j.jtho.2017.07.005.
102. Inoue A., Kobayashi K., Usui K. et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27:1394–400.
103. Riely G.J., Yu H.A. EGFR: The Paradigm of an Oncogene-Driven Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(10):2221–6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3154.
104. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47.
105. Miller A.B., Hoogstraten B., Staquet M., Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47(1):207–14.
106. Burroto M., Manasanch E.E., Wilkerson J., Fojo T. Gefitinib and erlotinib in metastatic nonsmall-cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *Oncologist* 2015; 20:400–10.
107. Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31:3327–34.
108. Cross D.A., Ashton S.E., Ghiorghiu S. et al. AZD9291 irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2014; 4:1046–61.
109. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982, 5(6):649–55.
110. Oxnard G.R., Thress K.S., Alden R.S. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(28):3375–82. doi: 10.1200/JCO.2016.66.7162.
111. Shaw A.T., Ou S.H., Bang Y.J. et al. Crizotinib in ROS1-rearranged nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371: 1963–71.
112. Shaw A.T., Yeap B.Y., Solomon B.J. et al. Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive NSCLC compared with historical controls [abstract]. *J Clin. Oncol* 2011;29(Suppl. 15):7507.
111. Moro-Sibilot D., Faivre L., Zalcman G. et al. Crizotinib in patients with advanced ROS1rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results of the ACSE phase II trial. *J Clin Oncol* 2015;33: abstr 8065.
112. Mazieres J., Zalcman G., Crino L. et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 2015; 33:992–9.

113. Pan J. Dabrafenib Plus Trametinib for BRAF V600E-Mutant Non-small Cell Lung Cancer: A Patient Case Report. *Clinical Drug Investigation* 2019; 39:1003–7.
114. Planchard D., Smit E.F., Groen H.J.M. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:1307–16.
115. Planchard D., Besse B., Groen H.J.M. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic nonsmall cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):984–93.
116. Planchard D., Smit E.F., Groen H.J.M. et al. Updated survival of patients (pts) with previously treated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received dabrafenib (D) or D+ trametinib (T) in the phase II BRF113928 study. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl.); abstract 9075.
117. Butts C.A., Ding K., Seymour L. et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol* 2010; 28:29–34.
118. Sandler A., Yi J., Dahlberg S. et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-smallcell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5:1416–23.
119. Yang B., Lee H., Um S.W. et al. Incidence of brain metastasis in lung adenocarcinoma at initial diagnosis on the basis of stage and genetic alterations. *Lung Cancer* 2019; 129:28–34.
120. Patchell R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W. et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *New Engl J Med* 1990; 322:494–500.
121. Noordijk E.M., Vecht C.J., Haaxma-Reiche H. et al. The choice of treatment of single brainmetastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:711–7.
122. Sahgal A., Aoyama H., Kocher M. et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data of meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91:710–7.
123. Priestman T.J., Dunn J., Brada M. et al. Final results of the Royal College of Radiologists' Trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases. *Clin Oncol* 1996; 8:308–15.
124. Batchelor T., DeAngelis L.M. Medical management of cerebral metastases. *Neurosurg Clin NorthAm* 1996;7:435–46.
125. Naruke T. Lymph node metastasis of lung cancer and associated surgery. *Asian Med J* 1990;33(12):668–77.

126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. Schreiber D., Rineer J., Weedon J. et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer* 2010;116(5):1350–7.
130. Мелкоклеточный рак легкого. Под ред. М.Б. Бычкова. М.: ФармАртс прнт Медиа, 2013.
131. De Ruysscher D., Pijls-Johannesma M., Vansteenkiste J. et al. Systematic review and metaanalysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17:543–52.
132. Turrisi A.T., Kim K., Blum R. et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340:265–71.
133. Zatloukal P., Cardenal F., Szczesna A. et al A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease *Ann Oncol* 2010;21(9):1810–6.
134. Rossi A., Di Maio M., Chiodini P. et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012;30(14):1692–8.
135. Horn L., Mansfield A.S., Szczesna A. et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2220–9.
136. Von Pawel J., Schiller J.H., Shepherd F.A., Fields S.Z. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(2):658–67.
137. Morise M., Niho S., Umemura S. et al. Low-dose irinotecan as a second-line chemotherapy for recurrent small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44(9):846–51. doi: 10.1093/jjco/hyu094. Epub 2014 Jul 23.
138. Yamamoto N., Tsurutani J., Yoshimura N. et al. Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2006;26(1B):777–81.
139. Smit E., Fokkema E., Biesma B. et al. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1998;77(2):347–51.
140. Slotman B., Faivre-Finn C., Kramer G. et al. EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357(7):664–72.

141. Slotman B.J., van Tinteren H., Praag J.O. et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stagesmall cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385:36–42.
142. Sommer M.S., Trier K., Vibe-Petersen J. et al. Perioperative rehabilitation in operation for lungcancer (PROLUCA) – rationale and design. *BMC Cancer* 2014; 14:404. doi: 10.1186/1471-2407-14404.
143. Sebio R., Yáñez-Brage M.I., Giménez-Moolhuyzen E. et al. Impact of a pre-operative pulmonaryrehabilitation program on functional performance in patients undergoing video-assisted thoracic surgery for lung cancer. *Arch Bronconeumol* 2016;52(5):231–2.
144. Sebio G.R., Yáñez Brage M.I., Giménez Moolhuyzen E. et al. Functional and postoperative outcomes after preoperative exercise training in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23(3):486–97.
145. Barassi G., Bellomo R.G., Di Julio A. et al. Preoperative rehabilitation in lung cancer patients: yoga approach. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1096:19–29.
146. Rogers L.J., Bleetman D., Messenger D.E., Joshi N.A. et al. The impact of enhanced recoveryafter surgery (ERAS) protocol compliance on morbidity from resection for primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(4):1843–52.
147. Li S., Zhou K., Che G. et al. Enhanced recovery programs in lung cancer surgery: systematicreview and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Manag Res* 2017 Nov 16;9: 657–70. doi: 10.2147/CMAR.S150500.
148. Deng G.E., Rausch S.M., Jones L.W. et. al. Complementary therapies and integrative medicine inlung 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.
149. Imperatori A., Grande A., Castiglioni M. et al. Chest pain control with kinesiology taping afterlobectomy for lung cancer: initial results of a randomized placebo-controlled study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23: 223–30.
150. Park H., Park J., Woo S.Y. et al. Effect of high-frequency chest wall oscillation on pulmonaryfunction after pulmonary lobectomy for non-small cell lung cancer. *Crit Care Med* 2012;40(9):2583–9.
151. Dhillon H.M., van der Ploeg H.P., Bell M.L. et al. The impact of physical activity on fatigue andquality of life in lung cancer patients: a randomised controlled trial protocol. *BMC Cancer* 2012;12: 572.
152. 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.
153. 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.

154. Sun V., Raz D.J., Ruel N. et al. A multimedia self-management intervention to prepare cancerpatients and family caregivers for lung surgery and postoperative recovery. *Clin Lung Cancer* 2017;18(3): e151–9.
155. 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.
156. Luszczynska A., Pawłowska I., Cieslak R. et al. Social support and quality of life among lungcancer patients: a systematic review. *Psychooncology* 2013;22(10):2160–8.
157. Li M., Kennedy E., Byrne N. et al. Systematic review and meta-analysis of collaborative careinterventions for depression in patients with cancer. *Psycho-Oncology*. 2017; 26:573–87.
158. 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.
159. 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.
160. Hilliard R.E. Music therapy in hospice and palliative care: a review of the empirical data. *EvidBased Complement Alternat Med* 2005;2(2):173–8.
161. 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.
162. Streckmann F., Zopf E.M., Lehmann H.C. et al: Exercise intervention studies in patients withperipheral neuropathy: a systematic review. *Sports Med* 2014;44:1289–304.
163. Mužík 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.
164. Rick O., von Hehn U., Mikus E. et al. Magnetic field therapy in patients with cytostatics-inducedpolyneuropathy: A prospective randomized placebo-controlled phase-III study. *Bioelectromagnetics* 2016;38(2):85–94.
165. Kilinç M., Livanelioglu A., Yıldırım S.A., Tan E. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with peripheral and central neuropathic pain. *J Rehabil Med* 2014;46(5):454– 60.
166. Oberoi S., Zamperlini-Netto G., Beyene J. et al. Effect of prophylactic low level laser therapy onoral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(9): e107418.
167. Ross M., Fischer-Cartlidge E. Scalp cooling: a literature review of efficacy, safety, and tolerability for chemotherapy-induced alopecia. *Clin J Oncol Nurs* 2017;21(2):226–33.
168. Hetkamp M., Bender J., Rheindorf N. et al. A Systematic Review of the Effect of Neurofeedbackin Cancer Patients. *Integr Cancer Ther* 2019;18:1534735419832361. doi:10.1177/1534735419832361.
169. Bade B.C., Thomas D.D., Scott J.B., Silvestri G.A. Increasing physical activity and exercise inlung cancer. reviewing safety, benefits, and application. *J Thorac Oncol* 2015;10(6):861–71.

170. 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.
171. 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.
172. Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. Edn. Ed. by MacLeod C. New York: Columbia University Press, 1949.191–205 c.
173. Hendriks L.E.L. et al. Effect of bisphosphonates, denosumab, and radioisotopes on bone pain and quality of life in patients with non-small cell lung cancer and bone metastases: A systematic review. *J Thorac Oncol* 2016;11(2):155–73.
174. Ettinger D.S. et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* Harborside Press, LLC, 2017;15(4):504–35.
175. Rolfo C., Mack P.C., Scagliotti G.V. et al. Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Statement Paper from the IASLC. *J Thorac Oncol* 2018;13(9):1248–68.
176. Merker J.D., Oxnard G.R., Compton C. et al. Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. *J Clin Oncol* 2018;36(16):1631–41.
177. Oxnard G.R., Thress K.S., Alden R.S. et al. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(28):3375–82.
178. Sacher A.G., Paweletz C., Dahlberg S.E. et al. Prospective Validation of Rapid Plasma Genotyping for the Detection of EGFR and KRAS Mutations in Advanced Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2016;2(8):1014–22.
179. Kate S., Chougule A., Joshi A. et al. Outcome of uncommon EGFR mutation positive newly diagnosed advanced non-small cell lung cancer patients: a single center retrospective analysis. *Lung Cancer (Auckl)* 2019;10:1–10.
180. Cho J.H., Lim S.H., An H.J. et al. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol* 2020;38(5):488–95.
181. Zhang T., Wan B., Zhao Y. et al. Treatment of uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: new evidence and treatment. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8(3):302–16.
182. Passaro A., Pochesci A., Spitaleri G. et al. Afatinib in first-line setting for NSCLC harbouring common EGFR mutations: new light after the preliminary results of LUX-Lung 7. *J Thorac Dis* 2016;8(3): E217–E220.

183. Takeda Y., Naka G., Yamaguchi Y. et al. Genetic diagnostic features after failure of initial treatment with epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitors among non-smallcell lung cancer patients harboring EGFR mutations. *BMC Cancer* 2020;20(1):951. doi: 10.1186/s12885-020-07424-w.
184. NCCN Guidelines. Non-small cell lung cancer, version 6.2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_blocks.pdf.
185. Chan T.A., Yarchoan M., Jaffee E. et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol* 2019;30(1):44–56.
186. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L. et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1232–43.
187. Merino D.M., McShane L.M., Fabrizio D. et al. Establishing guidelines to harmonize tumor mutational burden (TMB): in silico assessment of variation in TMB quantification across diagnostic platforms: phase I of the Friends of Cancer Research TMB Harmonization Project. *J Immunother Cancer.*
188. Vokes N.I., Liu D., Ricciuti B. et al. Harmonization of Tumor Mutational Burden Quantificationand Association With Response to Immune Checkpoint Blockade in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol* 2019;3:10.1200/PO.19.00171.
189. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10031): 909– 20.
190. Chalmers Z.R., Connelly C.F., Fabrizio D. et al. Analysis of 100, 000 human cancer genomesreveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 2017; 9(1):34.
191. Kowanetz M., Zou W., Shames D.S. et al. Tumor mutation load assessed by FoundationOne (FM1) is associated with improved efficacy of atezolizumab (atezo) in patients with advanced NSCLC. *Ann Oncol* 2016; 27(Suppl 6). doi: 10.1093/annonc/mdw363.25.
192. Ramalingam S., Hellmann M.D., Awad M.M. et al. Tumor mutational burden (TMB) as a biomarker for clinical benefit from dual immune checkpoint blockade with nivolumab + ipilimumab in first-line non-small cell lung cancer: identification of TMB cutoff from Checkmate 568. In AACR Annual Meeting 2018; Abstract #11317.
193. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatinineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389(10064): 67–76.
194. Powles T., Durán I., van der Heijden M.S. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-

- label, phase 3 randomised controlled trial. In: 2018 Genitourinary Cancer Symposium. Lancet 2018;391(10122):748–57. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X.
195. Dietel M., Bubendorf L., Dingemans A.M. et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. Thorax 2016;71:177.
196. Postmus P.E., Kerr K.M., Oudkerk M. et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(Suppl. 4): iv1–iv21.
197. Soffietti R., Abacioglu U., Baumert B. et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). 2017;19(2):162–74.
198. De Wever W. Role of integrated PET/CT in the staging of non-small cell lung cancer. JBR-BTR 2009;92:124.
199. Silvestri G.A., Gonzalez A.V., Jantz M.A. et al. Methods for staging non-small cell 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):e211S–e250S. doi.org/10.1378/chest.12-2355 .
200. National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Berg CD., Black W.C. et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. Radiology 2011;258(1):243–53. doi: 10.1148/radiol.10091808. Epub 2010 Nov 2.
201. National Lung Screening Trial Research Team, Church T.R., Black W.C., Aberle D.R. et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. N Engl J Med 2013;368:1980. PMID: 23697514.
202. de Koning H.J., van der Aalst C.M., de Jong P.A. et al. Reduced Lung–Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. N Engl J Med 2020;382(6):503–13.
203. Sadate A., Occean B.V., Beregi J.P. et al. Systematic review and meta-analysis on the impact of lung cancer screening by low-dose computed tomography. Eur J Cancer 2020;134:107.
204. Herbst R.S., Tsuboi M., John T. et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients with stage IB–IIIA EGFR mutation-positive NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. J Clin Oncol 2020;38(suppl 18):LBA5. doi: 10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA5.
205. Vokes E.E., Herndon J.E., Kelley M.J. et al. (). Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 2007;25(13): 1698–1704.
206. Ahn J.S., Ahn Y.C., Kim J.H. et al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in

Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04. J Clin Oncol 2015;33(24):2660–6.
doi:10.1200/JCO.2014.60.0130.

207. Ou S.H., Kwak E.L., Siwak-Tapp C. et al. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a nonsmall cell lung cancer patient with de novo MET amplification. J Thorac Oncol. 2011;6(5):942–6.
208. Camidge R.D., Ou S.-H.I., Shapiro G. et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2014;32(Suppl 5): abstr. 8001.
209. Li B.T., Shen R., Buonocore D. et al. Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients With HER2Mutant Lung Cancers: Results From a Phase II Basket Trial. [published correction appears in J Clin Oncol 2019;37(4):362]. J Clin Oncol. 2018;36(24):2532–7.
210. Hellmann M.D., Ciuleanu T.E., Pluzanski A. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancerwith a High Tumor Mutational Burden. N Engl J Med 2018;378(22):2093–104.
211. Carbone D.P., Reck M., Paz-Ares L. et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent NonSmall-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2017;376(25):2415–426.
212. Drilon A., Wang L., Hasanovic A. et al. Response to Cabozantinib in patients with RET fusionpositive lung adenocarcinomas. Cancer Discov 2013;3(6):630–5.
213. Lee S.H., Lee J.K., Ahn M.J., et al. Vandetanib in pretreated patients with advanced non-smallcell lung cancer-harboring RET rearrangement: a phase II clinical trial. Ann Oncol 2017;28(2):292–7.
214. Drilon A., Clark J.W., Weiss J. et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring aMET exon 14 alteration. Nat Med 2020;26(1):47–51.
215. Spigel D., De Marinis F., Giaccone G. et al. IMpower110: Interim OS Analysis of a Phase IIIStudy of Atezolizumab (atezo) vs Platinum-Based Chemotherapy (chemo) as 1L Treatment (tx) in PDL1-selected NSCLC// ESMO 2019 (Abs LBA78). Ann Oncol. 2019;30(suppl_5):v851–v934.
doi:10.1093/annonc/mdz394.
216. Herbst R.S., de Marinis F., Giaccone G. et al. Clinical efficacy of Atezolizumab (Atezo) in biomarker subgroups by SP142, SP263 and 22C3 PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assys and by blood tumor mutational burden (BTMB): results from the IMPOWER110 study// ESMO IO 2019 (Abs LBA1).
217. Официальная инструкция по применению препарата. Доступно по: [https://back-grls.pharmportal.ru/storage/instructions/%D0%9B%D0%9F004652/InstrImg_0001458248_0000609663/%D0%9B%D0%9F-004652\[2020\]_1.pdf](https://back-grls.pharmportal.ru/storage/instructions/%D0%9B%D0%9F004652/InstrImg_0001458248_0000609663/%D0%9B%D0%9F-004652[2020]_1.pdf).
218. Chou C.H., Hsu L.F. Model-based simulation to support the extended dosing regimens of atezolizumab. Eur J Clin Pharmacol 2020 Aug 17 [Online ahead of print]. doi: 10.1007/s00228-02002980-3. Epub ahead of print. PMID: 32808071.

219. Hellman M.D, Paz-Ares L., Caro R.B. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:2020–31.
220. Reck M., Ciuleanu T.-D., Dols M.C. et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *J Clin Oncol* 2020;38(15):9501.
221. Lala M., Li T.R., de Alwis D.P., Sinha V. et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer* 2020;131:68–75. doi: 10.1016/j.ejca.2020.02.016. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32305010.
222. Grohe C., Gleiber W., Haas S. et al. Nintedanib plus docetaxel after progression on immunecheckpoint inhibitor therapy: insights from VARGADO, a prospective study in patients with lung adenocarcinoma. *Future Oncol*, Epub online:8 Jul 2019, doi: 10.2217/fon-2019-0262; 2019. p. 2699-2706.
223. Nakagawa K., Garon E., Seto T. et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1655–69.
224. Garon E., Ciuleanu T.-E., Arrieta O. et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9944):665–73.
225. Stinchcombe T.E., Jänne P.A., Wang X. et al. Effect of erlotinib plus bevacizumab vs erlotinib alone on progression-free survival in patients with advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer: A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5(10):1448–55. doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1847.
226. Mok T., Camidge D.R., Gadgeel S.M. et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* 2020;31(8):1056–64. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.478. Epub 2020 May 11.
227. Paz-Ares L., Dvorkin M., Chen Y., Reinmuth N. Durvalumab ± tremelimumab + platinumetoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): Updated results from the phase III CASPIAN study. *J Clin Oncol* 2020;38:15_suppl_9002. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9002.
228. Chen Y., Paz-Ares L., Dvorkin M. et al. First-line durvalumab plus platinum-etoposide in ESSCLC (CASPIAN): Impact of brain metastases on treatment patterns and outcomes. *J Clin Oncol* 2020;38:15_suppl_9068. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9068.
229. Sesma A., Pardo J., Cruellas M. et al. From Tumor Mutational Burden to Blood T Cell Receptor: Looking for the Best Predictive Biomarker in Lung Cancer Treated with Immunotherapy. *Cancers (Basel)* 2020;12.

230. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365.
231. Sholl LM, Hirsch FR, Hwang D, et al. The promises and challenges of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: A perspective from the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol* 2020;15:1409-1424
232. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, Warth A, Russell PA, Lantuejoul S, Beasley MB, Thunnissen E, Pelosi G, Rekhtman N, Bubendorf L, Mino-Kenudson M, Yoshida A, Geisinger KR, Noguchi M, Chirieac LR, Bolting J, Chung JH, Chou TY, Chen G, Poleri C, Lopez-Rios F, Papotti M, Sholl LM, Roden AC, Travis WD, Hirsch FR, Kerr KM, Tsao MS, Nicholson AG, Wistuba I and Moreira AL (2019). Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 14(3):377-407.
233. Schneider F, Beasley MB, Dacic S, Butnor KJ. Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Primary Non-Small Cell Carcinoma, Small Cell Carcinoma, or Carcinoid Tumor of the Lung. College of American Pathologists (CAP). 2021.- p.1-22. www.cap.org/cancerprotocols.
234. International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Lung Cancer Histopathology Reporting Guide. <http://www.iccr-cancer.org/datasets> (April 2023). – p.1-33.
235. Travis WD, Dacic S, Wistuba I, Sholl L, Adusumilli P, Bubendorf L, Bunn P, Cascone T, Chaft J, Chen G, Chou TY, Cooper W, Erasmus JJ, Ferreira CG, Goo JM, Heymach J, Hirsch FR, Horinouchi H, Kerr K, Kris M, Jain D, Kim YT, Lopez-Rios F, Lu S, Mitsudomi T, Moreira A, Motoi N, Nicholson AG, Oliveira R, Papotti M, Pastorino U, Paz-Ares L, Pelosi G, Poleri C, Provencio M, Roden AC, Scagliotti G, Swisher SG, Thunnissen E, Tsao MS, Vansteenkiste J, Weder W and Yatabe Y (2020). IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens After Neoadjuvant Therapy. *J Thorac Oncol* 15(5):709-740.
236. Baskovich BW, Schneider F, Baras A, Birdsong GG, Fitzgibbons PL, Khouri JD, Seethala RR. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Non-Small Cell Carcinoma of the Lung. College of American Pathologists (CAP). 2021.- p.1-8. www.cap.org/cancerprotocols.
237. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Osolin K, Havel L, Esteban E, Isla D, Martinez-Marti A, Faehling M, Tsuboi M, Lee JS, Nakagawa K, Yang J, Samkari A, Keller SM, Mauer M, Jha N, Stahel R, Besse B, Peters S; EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Oct;23(10):1274-1286. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6.

238. Cascone T. CheckMate 77T: Phase III study comparing neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs neoadjuvant placebo plus chemo followed by surgery and adjuvant NIVO or placebo for previously untreated, resectable stage II-IIIb NSCLC. Ann Oncol 2023; 34(suppl_2): S1281-S1282, Abstr.LBA1. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.050>
239. ALINA: Efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) B.J. Solomon , J.S. Ahn , R. Dziadziszko , F. Barlesi , M. Nishio , D.H. Lee , J-S. Lee , W-Z. Zhong , H. Horinouchi , W. Mao, M.J. Hochmair, F. de Marinis, M.R. Migliorino, I. Bondarenko, T.O. Lohmann, T. Xu, A. Cardona Gavaldon, W. Bordogna, T. Ruf, Y-L. Wu. Annals of oncology VOLUME 34, SUPPLEMENT 2, S1295-S1296, OCTOBER 2023
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.051>
240. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csószsi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, Luft A, Akopov A, Martinez-Martí A, Kenmotsu H, Chen YM, Chella A, Sugawara S, Voong D, Wu F, Yi J, Deng Y, McCleland M, Bennett E, Gitlitz B, Wakelee H; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Oct 9;398(10308):1344-1357. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.
241. Tagrisso demonstrated overwhelming efficacy benefit for patients with unresectable, stage III EGFR-mutated lung cancer in LAURA Phase III trial. News release. AstraZeneca. February 19, 2024. Accessed February 20, 2024. <https://shorturl.at/gzEV1>
242. Lee SM, Schulz C, Prabhash K, Kowalski D, Szczesna A, Han B, Rittmeyer A, Talbot T, Vicente D, Califano R, Cortinovis D, Le AT, Huang D, Liu G, Cappuzzo F, Reyes Contreras J, Reck M, Palmero R, Mak MP, Hu Y, Morris S, Höglander E, Connors M, Biggane AM, Vollan HK, Peters S. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. Lancet. 2023 Aug 5;402(10400):451-463. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00774-2
243. Robert M. Jotte, Marta Batus, Eric Bernicker et al., IMpower150: Exploratory efficacy analysis in patients (pts) with bulky disease.. JCO 38, e21637-e21637(2020).
244. Nogami N, Barlesi F, Socinski MA et al. IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Key NSCLC Patient Subgroups With EGFR Mutations or Metastases in the Liver or Brain. J Thorac Oncol. 2022 Feb;17(2):309-323
245. Sezer A, Kilickap S, Gümüs M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, Turk HM, Cicin I, Bentsion D, Gladkov O, Clingan P, Sriuranpong V, Rizvi N, Gao B, Li S, Lee S, McGuire K, Chen CI, Makharadze T, Paydas S, Nechaeva M, Seebach F, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Gullo G, Lowy I, Rietschel P. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at

- least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet. 2021 Feb 13;397(10274):592-604. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00228-2. PMID: 33581821.
246. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Vandormael K, Riccio A, Yang J, Pietanza MC, Brahmer JR. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol. 2019 Mar 1;37(7):537-546. doi: 10.1200/JCO.18.00149. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30620668.
247. IMpower110: Interim overall survival analysis of a phase III study of atezolizumab vs platinum-based chemotherapy as first-line treatment in PD-L1-selected NSCLC / D. Spigel, F. de Marinis, G. Giaccone [et al.] // Ann. Oncol. – 2019. – Vol. 30. – P. 915. – doi: 10.1093/annonc/mdz293.
248. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2019;7(5):387–401.
249. Justin F. Gainor, MD, Director of the Center for Thoracic Cancers Program at Massachusetts General Hospital, Boston, was invited to discuss IMpower151 and ILLUMINATE at the 2023 World Conference on Lung Cancer.
250. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, Hui R, Hochmair MJ, Clingen P, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Garon EB, Novello S, Rubio-Viqueira B, Boyer M, Kurata T, Gray JE, Yang J, Bas T, Pietanza MC, Garassino MC. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2020 May 10;38(14):1505-1517. doi: 10.1200/JCO.19.03136. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32150489.
251. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümuş M, Vicente D, Mazières J, Rodríguez-Cid J, Tafreshi A, Cheng Y, Lee KH, Golf A, Sugawara S, Robinson AG, Halmos B, Jensen E, Schwarzenberger P, Pietanza MC, Paz-Ares L. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. J Clin Oncol. 2023 Apr 10;41(11):1999-2006. doi: 10.1200/JCO.22.01990. Epub 2023 Feb 3. PMID: 36735893; PMCID: PMC10082300.
252. Zhou C, Hu Y, Arkania E, Kilickap S, Ying K, Xu F, Wu L, Wang X, Viguro M, Makharadze T, Sun H, Luo F, Shi J, Zang A, Pan Y, Chen Z, Jia Z, Kuchava V, Lu P, Zhang L, Cheng Y, Kang W, Wang Q, Yu H, Li J, Zhu J; ASTRUM-004 Investigators. A global phase 3 study of serplulimab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer (ASTRUM-004). Cancer Cell. 2023 Dec 21:S1535-6108(23)00432-4. doi: 10.1016/j.ccr.2023.12.004. Epub ahead of print. PMID: 38181795.

253. Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1 / S.S. Ramalingam, T.E. Ciuleanu, A. Pluzanski [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2020. – Vol. 38, Suppl. – Abstr. 9500.
254. Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, Liu G, Mazieres J, de Marinis F, Goto Y, Kim DW, Wu YL, Jassem J, López FL, Soo RA, Shaw AT, Polli A, Messina R, Iadeluca L, Toffalorio F, Felip E. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. Lancet Respir Med. 2023 Apr;11(4):354-366. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00437-4. Epub 2022 Dec 16. PMID: 36535300.
255. Wolf J., Seto T., Han J.-Y., Reguart N., Garon E.B., Groen H.J.M., Tan D.S.W., Hida T., de Jonge M., Orlov S.V., et al. Capmatinib in MET Exon 14–Mutated or MET -Amplified Non–Small-Cell Lung Cancer. N. Engl. J. Med. 2020;383:944–957.
256. Drilon A, Chiu CH, Fan Y, Cho BC, Lu S, Ahn MJ, Krebs MG, Liu SV, John T, Otterson GA, Tan DSW, Patil T, Dziadziszko R, Massarelli E, Seto T, Doebele RC, Pitcher B, Kurtsikidze N, Heinzmann S, Siena S. Long-Term Efficacy and Safety of Entrectinib in ROS1 Fusion-Positive NSCLC. JTO Clin Res Rep. 2022 Apr 29;3(6):100332. doi: 10.1016/j.jtocrr.2022.100332. PMID: 35663414; PMCID: PMC9160474.
257. Dy GK, Govindan R, Velcheti V, Falchook GS, Italiano A, Wolf J, Sacher AG, Takahashi T, Ramalingam SS, Dooms C, Kim DW, Addeo A, Desai J, Schuler M, Tomasini P, Hong DS, Lito P, Tran Q, Jones S, Anderson A, Hindoyan A, Snyder W, Skoulidis F, Li BT. Long-Term Outcomes and Molecular Correlates of Sotorasib Efficacy in Patients With Pretreated KRAS G12C-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: 2-Year Analysis of CodeBreaK 100. J Clin Oncol. 2023 Jun 20;41(18):3311-3317. doi: 10.1200/JCO.22.02524. Epub 2023 Apr 25. PMID: 37098232; PMCID: PMC10414711.
258. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, Dowlati A, Brose MS, Farago AF, Taylor M, Shaw AT, Montez S, Meric-Bernstam F, Smith S, Tuch BB, Ebata K, Cruickshank S, Cox MC, Burris HA 3rd, Doebele RC. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. Ann Oncol. 2019 Feb 1;30(2):325-331. doi: 10.1093/annonc/mdy539. PMID: 30624546; PMCID: PMC6386027.
259. Goto K., Sang-We K., Kubo T., Goto Y., Ahn M.-J., Planchard D., Kim D.-W., Yang J.-H., Yang T.-Y., Pereira K., et al. LBA55 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (Pts) with HER2-mutant metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim results from the phase 2 DESTINY-Lung02 trial. Ann. Oncol. 2022;33:S1422. doi: 10.1016/j.annonc.2022.08.057.
260. Drilon A, Subbiah V, Gautschi O, Tomasini P, de Braud F, Solomon BJ, Shao-Weng Tan D, Alonso G, Wolf J, Park K, Goto K, Soldatenkova V, Szymczak S, Barker SS, Puri T, Bence Lin A, Loong H, Besse B. Selplercatinib in Patients With RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. J Clin Oncol. 2023 Jan 10;41(2):385-

394. doi: 10.1200/JCO.22.00393. Epub 2022 Sep 19. Erratum in: J Clin Oncol. 2023 Nov 1;41(31):4941. PMID: 36122315; PMCID: PMC9839260.

261. B.C. Cho, C.-H. Chiu, E. Massarelli, G.L. Buchschacher Jr, K. Goto, T.R. Overbeck, H.H.F. Loong, C. Chee, P. Garrido, S. Heinzmann, W. Bordogna, H. Zeuner, S. Osborne, T. John Updated efficacy and safety of entrectinib in patients (pts) with locally advanced/ metastatic NTRK fusion-positive (fp) non-small cell lung cancer (NSCLC) *J. Clin. Oncol.*, 41 (2023), p. 9047
262. Smit EF, Felip E, Uprety D, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-overexpressing metastatic non–small cell lung cancer: results from the DESTINY-Lung01 trial [Стендовый доклад представлен на ежегодном заседании Европейского общества медицинской онкологии (ESMO); 9–13 сентября 2022 г., Париж, Франция. Стендовый доклад 975P и дополнение
263. Nakagawa K., Nagasaka M., Felip E., Pacheco J., Baik C., Goto Y., Saltos A., Li B., Udagawa H., Gadgeel S., et al. OA04.05 Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Overexpressing Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Interim Results of DESTINY-Lung01. *J. Thorac. Oncol.* 2021;16:S109–S110. doi: 10.1016/j.jtho.2021.01.285
264. Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Detterbeck FC, Hensing TA, Socinski MA. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Dec 1;22(23):4837–45. doi: 10.1200/JCO.2004.01.178. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2005 Jan 1;23(1):248. PMID: 15570087.
265. Spiro SG, James LE, Rudd RM, Trask CW, Tobias JS, Snee M, Gilligan D, Murray PA, Ruiz de Elvira MC, O'Donnell KM, Gower NH, Harper PG, Hackshaw AK; London Lung Cancer Group. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 20;24(24):3823–30. doi: 10.1200/JCO.2005.05.3181. PMID: 16921033.
266. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an openlabel, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1116–1125.
267. Bogart JA, Wang XF, Masters GA, et al. High-dose once-daily thoracic radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer: CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538. *J Clin Oncol* 2023;41:2394–2402.
268. Ganti A, Dueck AC, Fruth B, et al. Comparison of quality of life in patients randomized to highdose once daily (QD) thoracic radiotherapy (TRT) with standard twice daily (BID) TRT in limited stage small cell lung cancer (LS-SCLC) on CALGB 30610 (Alliance, Sub-study CALGB 70702) [abstract]. *J Clin Oncol* 2022;40:8504.

269. Grønberg BH, Killingberg KT, Fløtten Ø, et al. High-dose versus standard-dose twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited stage small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:321-331.
270. Qiu B, Li QW, Liu JL, et al. Moderately hypofractionated once-daily compared with twice-daily thoracic radiation therapy concurrently with etoposide and cisplatin in limited-stage small-cell lung cancer: a multi-center, Phase II, randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;111:424-435.
271. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1999;17:2092-2099.
272. Yee D, Butts C, Reiman A, et al. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2012;102:234-238.
273. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:36-42.
274. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer-Authors' reply. *Lancet* 2015;385:1292-1293.
275. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10:467-474.
276. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: Impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:77-84.
277. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341:476-484.
278. Smyth JF, Smith IE, Sessa C, et al. Activity of docetaxel (Taxotere) in small cell lung cancer. The Early Clinical Trials Group of the EORTC. *Eur J Cancer* 1994;30A:1058-60
279. Ready NE, Ott PA, Hellmann MD, Zugazagoitia J, Hann CL, de Braud F, Antonia SJ, Ascierto PA, Moreno V, Atmaca A, Salvagni S, Taylor M, Amin A, Camidge DR, Horn L, Calvo E, Li A, Lin WH, Callahan MK, Spigel DR. Nivolumab Monotherapy and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent Small Cell Lung Cancer: Results From the CheckMate 032 Randomized Cohort. *J Thorac Oncol*. 2020 Mar;15(3):426-435. doi: 10.1016/j.jtho.2019.10.004. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31629915.

280. Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, Schellens JHM, Kao S, Miller WH Jr, Delord JP, Gao B, Planchard D, Gottfried M, Zer A, Jalal SI, Penel N, Mehnert JM, Matos I, Bennouna J, Kim DW, Xu L, Krishnan S, Norwood K, Ott PA. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol.* 2020 Apr;15(4):618-627. doi: 10.1016/j.jtho.2019.12.109. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31870883.
281. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. // *Clin Nutr.* 2021;40(5):2898–2913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005
282. Lugg ST, Tikka T, Agostini PJ, Kerr A, et al. Smoking and timing of cessation on postoperative pulmonary complications after curative-intent lung cancer surgery. // *J Cardiothorac Surg.* 2017;12(1):52. doi: 10.1186/s13019-017-0614-4.
283. Caini S, Del Riccio M, Vettori V, et al. Quitting smoking at or around diagnosis improves the overall survival of lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis. // *J Thorac Oncol.* 2022;17(5):623-636. doi: 10.1016/j.jtho.2021.12.005.
284. Yang J, Zhang Q, Wang X. Role of nutritional support for postoperative recovery of respiratory function in patients with primary lung cancer. // *Oncol Lett.* 2018;16(5):5978-5982. doi: 10.3892/ol.2018.9348
285. Wislez M, Mazieres J, Lavole A, Zalcman G, Carre O, Egenod T, Caliandro R, Dubos-Arviz C, Jeannin G, Molinier O, Massiani MA, Langlais A, Morin F, Le Pimpec Barthes F, Bouchet L, Assouad J, Milleron B, Damotte D, Antoine M, Westeel V. Neoadjuvant durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): results from a multicenter study (IFCT-1601 IONESCO). *J Immunother Cancer.* 2022 Oct;10(10):e005636. doi: 10.1136/jitc-2022-005636.
286. Burotto M, Zvirbule Z, Mochalova A. et al. IMscin001 Part 2: a randomised phase III, open-label, multicentre study examining the pharmacokinetics, efficacy, immunogenicity, and safety of atezolizumab subcutaneous versus intravenous administration in previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and pharmacokinetics comparison with other approved indications. *Ann Oncol.* 2023 Aug;34(8):693-702
287. Laktionov K.K. MVM, Smolin A.V., Dvorkin M.V., Andabekov T.T., Kozlov V.V., Odintsova S.V., Dvoretsky S.Yu., Fadeeva N. .V., Musaev G.Kh., Udovitsa D.P., Pirmagomedov A.Sh., Poddubskaya E.V., Mochalova A.S., Varvyanskaya N.V., Khasanova A.I., Semiglazova T.Yu. , Kislov N.V., Shumskaya I.S., Narimanov M.N., Tarasova A.V., Gladkov O.A., Sorokina I.V., Zinkina-Orikhan A.V. , Linkova Yu.N., Kryukov F.B. Efficacy and safety of prolgolimab in the 1st line of combination therapy for non-squamous NSCLC according to the results of the phase 3 clinical trial BCD-100-3/DOMAJOR. in the collection of

the XXVII Russian Oncological Congress - Abstracts of poster reports and accepted for publication, series Journal "Malignant Tumors" 2023(Special issue):131-2.

288. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, Kim SW, Ursol G, Hussein M, Lim FL, Yang CT, Araujo LH, Saito H, Reimnuth N, Shi X, Poole L, Peters S, Garon EB, Mok T; POSEIDON investigators. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol.* 2023 Feb 20;41(6):1213-1227. doi: 10.1200/JCO.22.00975. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36327426; PMCID: PMC9937097.
289. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Yang JC, Yanagitani N, Kim SW, Sugawara S, Yu Y, Fan Y, Geater SL, Laktionov K, Lee CK, Valdiviezo N, Ahmed S, Maurel JM, Andrasina I, Goldman J, Ghiorghiu D, Rukazenkova Y, Todd A, Kobayashi K; FLAURA2 Investigators. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2023 Nov 23;389(21):1935-1948. doi:10.1056/NEJMoa2306434. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37937763.
290. Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., Шаньгина О.В., Стилиди И.С. Отказ от курения после постановки диагноза рака легкого улучшает прогноз заболевания. *Злокачественные опухоли.* 2021;11(3):15-22. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3-15-22>
291. Hong H. et al. Pleural recurrence after transthoracic needle lung biopsy in stage I lung cancer: a systematic review and individual patient-level meta-analysis. // *Thorax.* 2021 Jun;76(6):582-590. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216492.
292. Hao M. et al. Effects of preoperative needle biopsy for lung cancer on survival and recurrence: a systematic review and meta-analysis. // *Surg Today.* 2024 Feb;54(2):95-105. doi: 10.1007/s00595-022-02617-1.
293. Пилиос П.С., Дрокин И.С., Баженова Д.А., Маковская Л.А., Синицын В.Е. Оценка перспектив использования технологий искусственного интеллекта для анализа КТ-изображений органов грудной клетки с целью выявления признаков злокачественных новообразований в легких. *Медицинская визуализация.* 2023;27(2):138-146. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1151>
294. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Brichon PY, Bouchet L, Quoix E, Westeel V, Le Chevalier T. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol.* 2000 Aug;18(16):2981-9. doi: 10.1200/JCO.2000.18.16.2981. PMID: 10944131.
295. Belani CP, Lee JS, Socinski MA, Robert F, Waterhouse D, Rowland K, Ansari R, Lilienbaum R, Natale RB. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or

metastatic non-small cell lung cancer. Ann Oncol. 2005 Jul;16(7):1069-75. doi: 10.1093/annonc/mdi216. Epub 2005 Apr 28. PMID: 15860487.

296. Kosmidis P, Mylonakis N, Skarlos D, Samantas E, Dimopoulos M, Papadimitriou C, Kalaphonos C, Pavlidis N, Nikolaidis C, Papaconstantinou C, Fountzilas G. Paclitaxel (175 mg/m²) plus carboplatin (6 AUC) versus paclitaxel (225 mg/m²) plus carboplatin (6 AUC) in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): a multicenter randomized trial. Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). Ann Oncol. 2000 Jul;11(7):799-805. doi: 10.1023/a:1008389402580. PMID: 10997806.
297. Waits TM, Johnson DH, Hainsworth JD, Hande KR, Thomas M, Greco FA. Prolonged administration of oral etoposide in non-small-cell lung cancer: a phase II trial. J Clin Oncol. 1992 Feb;10(2):292-6. doi: 10.1200/JCO.1992.10.2.292. PMID: 1310104.
298. CheckMate 078 - Wu YL, Lu S, Cheng Y, Zhou C, Wang J, Mok T, Zhang L, Tu HY, Wu L, Feng J, Zhang Y, Luft AV, Zhou J, Ma Z, Lu Y, Hu C, Shi Y, Baudelet C, Cai J, Chang J. Nivolumab Versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population With Previously Treated Advanced NSCLC: CheckMate 078 Randomized Phase III Clinical Trial. J Thorac Oncol. 2019 May;14(5):867-875. doi: 10.1016/j.jtho.2019.01.006. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30659987.
299. KEYNOTE-010 - Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G Jr, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540-1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7. Epub 2015 Dec 19. PMID: 26712084.
300. Jünger ST, Reinecke D, Meissner AK, Goldbrunner R, Grau S. Resection of symptomatic non-small cell lung cancer brain metastasis in the setting of multiple brain metastases. J Neurosurg. 2021 Oct 29;136(6):1576-1582. doi: 10.3171/2021.7.JNS211172. PMID: 34715653.
301. Soffietti, R., Rudā, R. & Mutani, R. Management of brain metastases. J Neurol 249, 1357–1369 (2002). <https://doi.org/10.1007/s00415-002-0870-6>
302. Khan M, Zhao Z, Arooj S, Liao G. Bevacizumab for radiation necrosis following radiotherapy of brain metastatic disease: a systematic review & meta-analysis. BMC Cancer. 2021 Feb 16;21(1):167. doi: 10.1186/s12885-021-07889-3. PMID: 33593308; PMCID: PMC7885379.
303. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, Shibata T, Kunitoh H, Tamura T, Saijo N. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. Br J Cancer. 2007 Jul 16;97(2):162-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6603810. Epub 2007 Jun 19. PMID: 17579629; PMCID: PMC2360311.

304. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, Shibata T, Kunitoh H, Tamura T, Saijo N. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer*. 2007 Jul 16;97(2):162-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6603810. Epub 2007 Jun 19. PMID: 17579629; PMCID: PMC2360311.
305. Schmittel A, Fischer von Weikersthal L, Sebastian M, et al. A randomized phase II trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin treatment in patients with extended disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17:663-667.
306. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85-91.
307. Hanna N, Bunn Jr, PA, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2038-2043.
308. Einhorn LH, Pennington K, McClean J. Phase II trial of daily oral VP-16 in refractory small cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. *Semin Oncol* 1990;17:32-35.
309. Johnson DH, Greco FA, Strupp J, et al. Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory small-cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 1990;8:1613-1617.
310. Masters GA, Declerck L, Blanke C, et al. Phase II trial of gemcitabine in refractory or relapsed small cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Trial 1597. *J Clin Oncol* 2003;21:1550-1555.
311. Van der Lee I, Smit EF, van Putten JW, et al. Single-agent gemcitabine in patients with resistant small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001;12:557-561.
312. Zauderer MG, Drilon A, Kadota K, et al. Trial of a 5-day dosing regimen of temozolomide in patients with relapsed small cell lung cancers with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase. *Lung Cancer* 2014;86:237-240.
313. Pietanza MC, Kadota K, Huberman K, et al. Phase II trial of temozolomide with relapsed sensitive or refractory small cell lung cancer, with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase as a potential biomarker. *Clin Cancer Res* 2012;18:1138-1145.
314. Rusthoven CG, Yamamoto M, Bernhardt D, Smith DE, Gao D, Serizawa T, Yomo S, Aiyama H, Higuchi Y, Shuto T, Akabane A, Sato Y, Niranjan A, Faramand AM, Lunsford LD, McInerney J, Tuanquin LC, Zacharia BE, Chiang V, Singh C, Yu JB, Braunstein S, Mathieu D, Touchette CJ, Lee CC, Yang HC, Aizer AA, Cagney DN, Chan MD, Kondziolka D, Bernstein K, Silverman JS, Grills IS, Siddiqui ZA, Yuan JC, Sheehan JP, Cordeiro D, Nosaki K, Seto T, Deibert CP, Verma V, Day S, Halasz LM, Warnick RE, Trifiletti DM, Palmer JD, Attia A, Li B, Cifarelli CP, Brown PD, Vargo JA, Combs SE, Kessel KA, Rieken S, Patel S, Guckenberger M, Andrutschke N, Kavanagh BD, Robin TP. Evaluation of First-line

- Radiosurgery vs Whole-Brain Radiotherapy for Small Cell Lung Cancer Brain Metastases: The FIRE-SCLC Cohort Study. *JAMA Oncol.* 2020 Jul 1;6(7):1028-1037. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.1271. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2020 Sep 1;6(9):1473. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3404. PMID: 32496550; PMCID: PMC7273318.
315. Park H, Park J, Woo SY, Yi YH, Kim K. Effect of high-frequency chest wall oscillation on pulmonary function after pulmonary lobectomy for non-small cell lung cancer. *Crit Care Med.* 2012 Sep;40(9):2583-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e318258fd6d. PMID: 22732281.
316. Agostini P, Naidu B, Cieslik H, Steyn R, Rajesh PB, Bishay E, Kalkat MS, Singh S. Effectiveness of incentive spirometry in patients following thoracotomy and lung resection including those at high risk for developing pulmonary complications. *Thorax.* 2013 Jun;68(6):580-5. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202785. Epub 2013 Feb 21. PMID: 23429831.
317. De Ruysscher D, van Loon J. Radical Radiotherapy for Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer: When Should Concurrent Chemoradiotherapy Not Be Used? *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2016 Nov;28(11):708-711. doi: 10.1016/j.clon.2016.07.011. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27519158.
318. Videlot GMM, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: executive summary of an ASTRO evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:295-301
319. Ball D, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 nonsmall-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2019;20:494-503
320. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol.* 1992 Jun;10(6):890-5. doi: 10.1200/JCO.1992.10.6.890. PMID: 1316951.
321. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, Brodin O, Joss RA, Kies MS, Lebeau B, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1992 Dec 3;327(23):1618-24. doi: 10.1056/NEJM199212033272302. PMID: 1331787.
322. De Ruysscher D, Lueza B, Le Péchoux C, Johnson DH, O'Brien M, Murray N, Spiro S, Wang X, Takada M, Lebeau B, Blackstock W, Skarlos D, Baas P, Choy H, Price A, Seymour L, Arriagada R, Pignon JP; RTT-SCLC Collaborative Group. Impact of thoracic radiotherapy timing in limited-stage small-cell lung cancer: usefulness of the individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol.* 2016 Oct;27(10):1818-28. doi: 10.1093/annonc/mdw263. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27436850; PMCID: PMC5035783.
323. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, Appel W, Barlesi F, Bhatnagar A, Bezjak A, Cardenal F, Fournel P, Harden S, Le Pechoux C, McMenemin R, Mohammed N, O'Brien M, Pantarotto J, Surmont V, Van Meerbeeck JP, Woll PJ, Lorigan P, Blackhall F; CONVERT Study Team. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-

- label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1116-1125. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30318-2. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28642008; PMCID: PMC5555437.
324. Zhang C, Zhao G, Wu H, Jiang J, Duan W, Fan Z, Wang Z, Wang R. Application of postoperative adjuvant radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2024 Apr;193:110123. doi: 10.1016/j.radonc.2024.110123. Epub 2024 Feb 2. PMID: 38309584.
325. Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, Grewal J, Prabhu S, Loghin M, Gilbert MR, Jackson EF. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Apr 1;79(5):1487-95. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.061. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Sep 1;84(1):6. Grewal, Jai [added]. PMID: 20399573; PMCID: PMC2908725.
326. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D, Dunn IF, Gaspar LE, Gatson NTN, Gondi V, Jordan JT, Lassman AB, Maues J, Mohile N, Redjal N, Stevens G, Sulman E, van den Bent M, Wallace HJ, Weinberg JS, Zadeh G, Schiff D. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol.* 2022 Feb 10;40(5):492-516. doi: 10.1200/JCO.21.02314. Epub 2021 Dec 21. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2022 Apr 20;40(12):1392. doi: 10.1200/JCO.22.00593. PMID: 34932393.
327. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesberry WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990 Feb 22;322(8):494-500. doi: 10.1056/NEJM199002223220802. PMID: 2405271.
328. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooij N, Metsaars JA, Wattendorff AR, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol.* 1993 Jun;33(6):583-90. doi: 10.1002/ana.410330605. PMID: 8498838.
329. Loganadane G, Hendriks L, Le Péchoux C, Levy A. The Current Role of Whole Brain Radiation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *J Thorac Oncol.* 2017 Oct;12(10):1467-1477. doi: 10.1016/j.jtho.2017.07.006. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28733269.
330. Planchard D, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1307-1316
331. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, Barlesi F, Kim TM, Mazieres J, Novello S, Rigas JR, Upalawanna A, D'Amelio AM Jr, Zhang P, Mookerjee B, Johnson BE. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):984-993. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30146-2. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27283860; PMCID: PMC4993103.
332. Drilon A, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21:261-270.

333. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodríguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, Finley G, Kelsch C, Lee A, Coleman S, Deng Y, Shen Y, Kowanetz M, Lopez-Chavez A, Sandler A, Reck M; IMpower150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14;378(24):2288-2301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29863955.
334. Cascone T, Awad M, Spicer J, et al. Perioperative nivolumab in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2024;390:1756-1769.
335. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2022;386:1973-1985
336. Wakelee H, Liberman M, Kato T, et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2023;389:491-503
337. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2023;389:1672-1684
338. Péröl M, Chouaid C, Péröl D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3516-3524
339. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21:3016-30
340. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fisher JR, et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. *Ann Oncol* 2013;24:986-992.
341. Strauss GM, Herndon JE III, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008;26:5043- 5051.
342. Usami N, Yokoi K, Hasegawa Y, et al. Phase II study of carboplatin and gemcitabine as adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer: a report from the Central Japan Lung Study Group, CJLSG 0503 trial. *Int J Clin Oncol* 2010;15:583-587.
343. Zhang L, Ou W, Liu Q, et al. Pemetrexed plus carboplatin as adjuvant chemotherapy in patients with curative resected non-squamous non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2014;5:50-56.
344. Jeffrey D Bradley, Rebecca Paulus, Ritsuko Komak. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for

- patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):187-99.
345. Lu S, Kato T, Dong X, et al. Osimertinib after chemoradiotherapy in stage III EGFR-mutated NSCLC. N Engl J Med 2024;391:585-597.
346. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021;22:198-211
347. NCCN Guidelines Version 7.2025. Non-Small Cell Lung Cancer. Available at:https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
348. Wei Ou, Hai-bo Sun, Xiong Ye et. al. Adjuvant Carboplatin-based Chemotherapy in Resected Stage IIIA-N2 Non-small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology 2010; V. 5: 1033-1041.
349. Patrick M. Forde, Jonathan D. Spicer, Mariano Provencio et. al. Overall Survival with Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2025; 393:741-752.
350. Jassem J. et al. Randomized, open label, phase III trial of figitumumab in combination with paclitaxel and carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) //Journal of Clinical Oncology. – 2010. – T. 28. – №. 15_suppl. – C. 7500-7500.
351. Gridelli C., Chen T., Ko A. et al. Paclitaxel/carboplatin in elderly patients with advanced squamous non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of a Phase III trial. Drug Des Devel Ther 2018;12:1445–51. doi: 10.2147/DDDT.S155750.
352. Ratanatharathorn V. et al. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer //Lung Cancer. – 2001. – T. 31. – №. 2-3. – C. 257-265.
353. Petr Zatloukal, lubos Petruzelka, Milada Zemanova et. al. Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine plus carboplatin in stage IIIb and IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. Lung Cancer. 2003;321-331
354. Spigel D. R. et al. A randomized phase II trial of pemetrexed/gemcitabine/bevacizumab or pemetrexed/carboplatin/bevacizumab in the first-line treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer //Journal of Thoracic Oncology. – 2012. – T. 7. – №. 1. – C. 196-202.
355. Kang D. H. et al. Efficacy of vinorelbine monotherapy as third-or further-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer //Oncology. – 2019. – T. 97. – №. 6. – C. 356-364.
356. Nobili S. et al. Vinorelbine in non-small cell lung cancer: real-world data from a single-institution experience //Oncology Research. – 2020. – T. 28. – №. 3. – C. 237.
357. Xu K. et al. The efficacy and toxicity of metronomic oral vinorelbine monotherapy in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis //International Journal of Clinical Oncology. – 2020. – T. 25. – №. 9. – C. 1624-1634.

358. Ricci S. et al. Gemcitabine monotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a multicenter phase II study //Lung cancer. – 2000. – T. 27. – №. 2. – C. 75-80.
359. Garassino M. C. et al. Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non–small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study //Journal of Clinical Oncology. – 2023. – T. 41. – №. 11. – C. 1992-1998.
360. Paz-Ares L. G. et al. Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab (Pembro) for patients (Pts) with metastatic squamous (Sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). – 2018.
361. R Rosell, U Gatzemeier, D C Betticher et.al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. Ann Oncol. 2002;13(10):1539-49.
362. D Rodríguez-Abreu, S F Powell, M J Hochmair et.al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. Ann Oncol. 2021;32(7):881-895
363. Sankar K., Gadgeel S. M., Qin A. Molecular therapeutic targets in non-small cell lung cancer //Expert review of anticancer therapy. – 2020. – T. 20. – №. 8. – C. 647-661.
364. Guang-Jian Yang, Jun Li, Hai-Yan Xu et.al. Osimertinib for Chinese advanced non-small cell lung cancer patients harboring diverse EGFR exon 20 insertion mutations. Lung Cancer. 2021 Feb;152:39-48.
365. Keunchil Park, Chong-Jen Yu, Sang-We Kim et al. First-Line Erlotinib Therapy Until and Beyond Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Progression in Asian Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: The ASPIRATION Study. JAMA Oncol.2016;2;(3):305-312.
366. Helena A Yu, Camelia S Sima, James Huang et.al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. J Thorac Oncol. 2013;8(3):346-51.
367. David Planchard, Michael J. Boyer, Jong-Seok Lee et.al. Postprogression Outcomes for Osimertinib versus Standard-of-Care EGFR-TKI in Patients with Previously Untreated EGFR-mutated Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res. 2019;25(7):2058-2063.
368. Benjamin J. Solomon, Geoffrey Liu, Enriqueta Felip et. al. Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients with Advanced ALK -Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes from the Phase III CROWN Study. Journal of Clinical Oncology. 2024; 42(29): 3400-3409
369. Wu YL, Smit EF, Bauer TM. Capmatinib for patients with non-small cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations: A review of preclinical and clinical studies. Cancer Treat Rev. 2021 Apr;95:102173. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102173. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33740553.

370. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, Blakely CM, Seto T, Cho BC, Tosi D, Besse B, Chawla SP, Bazhenova L, Krauss JC, Chae YK, Barve M, Garrido-Laguna I, Liu SV, Conkling P, John T, Fakih M, Sigal D, Loong HH, Buchschacher GL Jr, Garrido P, Nieva J, Steuer C, Overbeck TR, Bowles DW, Fox E, Riehl T, Chow-Manevel E, Simmons B, Cui N, Johnson A, Eng S, Wilson TR, Demetri GD; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):271-282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6. Epub 2019 Dec 11. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):e70. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30029-2. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):e341. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30345-4. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020 Aug;21(8):e372. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30382-X. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Oct;22(10):e428. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00538-6. PMID: 31838007; PMCID: PMC7461630.
371. Tjong MC, Mak RH, Louie AV. Trastuzumab Deruxtecan in Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022 May 5;386(18):1770. doi: 10.1056/NEJMc2202305. PMID: 35507495.
372. Zhou C, Solomon B, Loong HH, Park K, Péröl M, Arriola E, Novello S, Han B, Zhou J, Ardizzone A, Mak MP, Santini FC, Elamin YY, Drilon A, Wolf J, Payakachat N, Uh MK, Rajakumar D, Han H, Puri T, Soldatenkova V, Lin AB, Lin BK, Goto K; LIBRETTO-431 Trial Investigators. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. *N Engl J Med.* 2023 Nov 16;389(20):1839-1850. doi: 10.1056/NEJMoa2309457. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37870973; PMCID: PMC10698285.
373. Mansfield AS, Herbst RS, de Castro G Jr, Hui R, Peled N, Kim DW, Novello S, Satouchi M, Wu YL, Garon EB, Reck M, Robinson AG, Samkari A, Piperdi B, Ebiana V, Lin J, Mok TSK. Outcomes With Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Programmed Death-Ligand 1-Positive NSCLC With Brain Metastases: Pooled Analysis of KEYNOTE-001, 010, 024, and 042. *JTO Clin Res Rep.* 2021 Jul 1;2(8):100205. doi: 10.1016/j.jtocrr.2021.100205. PMID: 34590048; PMCID: PMC8474394.
374. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, Fukuoka M, Mori K, Watanabe K, Tamura T, Yamamoto S, Saijo N (2002) Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346: 85–91
375. Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, Mori K, Kurita Y, Hayashi I, Masutani M, Nakata K, Tsuchiya S, Isobe H, Saijo N. Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999 Nov;17(11):3540-5. doi: 10.1200/JCO.1999.17.11.3540. PMID: 10550152.
376. Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS, Steinberg SM, Linnoila RI, Gazdar AF, Edison M, Phelps RM, Lesar M, Phares JC, et al. Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and

- cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1994 Oct;12(10):2022-34. doi: 10.1200/JCO.1994.12.10.2022. PMID: 7931470.
377. Sambrook RJ, Girling DJ. A national survey of the chemotherapy regimens used to treat small cell lung cancer (SCLC) in the United Kingdom. *Br J Cancer*. 2001 Jun 1;84(11):1447-52. doi: 10.1054/bjoc.2001.1817. PMID: 11384091; PMCID: PMC2363653.
378. Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Lancet*. 1996 Aug 31;348(9027):563-6. doi: 10.1016/s0140-6736(96)02005-3. PMID: 8774567.
379. Tsao MN, Xu W, Wong RK, Lloyd N, Laperriere N, Sahgal A, Rakovitch E, Chow E. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 25;1(1):CD003869. doi: 10.1002/14651858.CD003869.pub4. PMID: 29365347; PMCID: PMC6491334.
380. Negoro S, Fukuoka M, Masuda N, Takada M, Kusunoki Y, Matsui K, Takifushi N, Kudoh S, Niitani H, Taguchi T. Phase I study of weekly intravenous infusions of CPT-11, a new derivative of camptothecin, in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1991 Aug 21;83(16):1164-8. doi: 10.1093/jnci/83.16.1164. PMID: 1653362.
381. Le Chevalier T, Ibrahim N, Chomy P, Riviere A, Mannier A, Magherini E, Pujol JL (1997) A phase II study of irinotecan in patients with small cell lung cancer progressing after first line treatment. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 16: 450a
382. Devore R, Blanke C, Denham C, Hainsworth JD, Gralla RJ, Koletsky AJ, Savaraj N, Vogal CL, Sarma GP, Brooks DJ, Petit RG, Elfing GL, Schaaf LJ, Hanover CK, Miller LL (1998) Phase II study of CPT-11 in patients with previously treated small cell lung cancer. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 17: 451a
383. Kelly K. Irinotecan in small-cell lung cancer: current data. *Clin Lung Cancer*. 2001 May;2 Suppl 2:S4-8. doi: 10.3816/clc.2001.s.001. PMID: 14725723.
384. Saijo, N. Progress in treatment of small-cell lung cancer: role of CPT-11. *Br J Cancer* 89, 2178–2183 (2003). <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601456>
385. Vijay Maruti Patil, Vanita Noronha, Nandini Menon et.al. Low-Dose Immunotherapy in Head and Neck Cancer: A Randomized Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):222-232.
386. Kirill V Lepik, Liudmila V Fedorova, Elena V Kondakova et.al. A Phase 2 Study of Nivolumab Using a Fixed Dose of 40 mg (Nivo40) in Patients With Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Hemisphere*. 2020;4(5):e480.
387. Suzanne L Topalian, F Stephen Hodi, Julie R Brahmer et.al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443-54.

388. Shin Hye Yoo, Bhumsuk Keam , Miso Kim et.al. Low-dose nivolumab can be effective in non-small cell lung cancer: alternative option for financial toxicity. ESMO Open. 2018;3(5):e000332.
389. Robert J Motzer , Brian I Rini , David F McDermott et.al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. J Clin Oncol. 2015;33(13):1430-37.
390. Van den Heuvel, M., Van der Noort, V., Ter Heine, R., et al. (2024). Low dose versus standard dose pembrolizumab for treatment of stage IV non-small cell lung carcinoma: Results of the pre-planned interim analysis of the NVALT-30 clinical trial. Presented at: 2024 ESMO Congress; September 13-17, 2024; Barcelona, Spain. Abstract 1258MO
391. Mayer N, Boschetti L, Scarci M, Cioffi U, De Simone M, Schnider M, Kestenholz P, Minervini F. Brain Imaging in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer-A Systematic Review. J Clin Med. 2025 Jan 22;14(3):708. doi: 10.3390/jcm14030708. PMID: 39941379; PMCID: PMC11818832.
392. Tsao MN, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. Cochrane Database Syst Rev. 2018;1:CD003869.
393. Carmichael, J., Crane, J.M., Bunn, P.A., Glatstein, E. and Ihde, D.C. Results of therapeutic cranial irradiation in small cell lung cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14: 455–459, 1988.
394. Hagedorn, H.E., Haaxma-Reiche, H., Canrinus, A., Vermey, J., Smit, E.F. and Postmus, P.E. Results of whole brain radiotherapy for brain metastases of small cell lung cancer. Lung Cancer 8: 293–300, 1993.
395. Farré N, Belda-Sanchis J, Guarino M, Tilea L, Cordero JVR, Martínez-Téllez E. The current role of surgery and SBRT in early stage of small cell lung cancer. J Clin Transl Res. 2021 Feb 17;7(1):34-48. PMID: 34104807; PMCID: PMC8177012.
396. Rathod S, Koul R, Bashir B, Chowdhury A, Dubey A. Role of Stereotactic Body Radiation Therapy in Early Stage Small Cell Lung Cancer in the Era of Lung Cancer Screening: A Systematic Review. Am J Clin Oncol. 2019;42(2):123-130. doi:10.1097/COC.0000000000000489
397. J Klastersky, J P Sculier, H Lacroix, G Dabouis, G Bureau, P Libert, M Richez, P Ravez, G Vandermoten, J Thiriau, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. PMID: 2167953 DOI: 10.1200/JCO.1990.8.9.1556
398. Sachiko Ozone, Kazuya Ichikawa, Masahiro Morise, Akira Matsui, Fumie Kinoshita, Reiko Matsuzawa, Junji Koyama, Ichidai Tanaka, Naozumi Hashimoto. Is area under the curve the best parameter for carboplatin induced emetic risk stratification? PMID: 34916721 PMCID: PMC8648517 DOI: 10.18999/nagjms.83.4.773
399. Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, Kölbeck K, Dufmats M, Westberg R, Gawande SR. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or

metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 20;23(33):8380-8. doi: 10.1200/JCO.2005.01.2781. PMID: 16293868.

400. Martin Reck , Tony S K Mok , Makoto Nishio et.al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019 May;7(5):387-401.
401. Alessandro Di Federico, Kaiwen Wang, Monica F Chen et.al. First-line immunotherapy with or without chemotherapy versus BRAF plus MEK inhibitors in BRAFV600E-mutated metastatic non-small-cell lung cancer (FRONT-BRAF): a multicentre, retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2025 Oct;26(10):1357-1369.

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

1. **Артамонова Елена Владимировна**, д.м.н., заведующая отделением лекарственных методов лечения № 1 З отдела лекарственных методов лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
2. **Бармин Виталий Валерьевич**, к.м.н., доцент, торакальный хирург, руководитель Центра патологии средостения и миастении, заведующий группой миастении отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
3. **Бычков Юрий Маркович**, к.м.н., врач-онколог, заведующий дневным стационаром Клиники радиотерапии (Центр лучевой терапии и комбинированных методов лечения) ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» («РНЦРР») Минздрава России.
4. **Владимирова Любовь Юрьевна**, д.м.н., профессор, руководитель отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.
5. **Жабина Альбина Сергеевна**, к.м.н., врач-онколог онкологического химиотерапевтического (противоопухолевой лекарственной терапии) отделения биотерапии ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о)».
6. **Козлов Николай Александрович**, к.м.н., Врач-патологоанатом отделения патологоанатомического ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России.
7. **Кононец Павел Вячеславович**, д.м.н., директор НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, заведующий отделением торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России.
8. **Кузьминов Александр Евгеньевич**, к.м.н., научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственных методов лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
9. **Левченко Евгений Владимирович**, д.м.н., заведующий научным отделением, ведущий научный сотрудник научного отделения торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
10. **Миллер Сергей Викторович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения торакальной онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» («Томский НИМЦ РАН»).
11. **Моисеенко Федор Владимирович**, д.м.н., заведующий онкологическим химиотерапевтическим отделением биотерапии Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи имени Н.П. Напалкова, профессор кафедры онкологии Северо-Западного ГМУ им. И.И. Мечникова.
12. **Новиков Сергей Николаевич**, д.м.н., заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

13. **Пикин Олег Валентинович**, д.м.н., профессор, руководитель отделения торакальной хирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
14. **Реутова Елена Валерьевна**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственных методов лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
15. **Савелов Никита Александрович**, главный внештатный специалист по патологической анатомии в онкологии, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ (МГОБ №62) ДЗМ».
16. **Сакаева Дина Дамировна**, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии КГ «Мать и Дитя», врач-онколог онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии 1 Клиники БГМУ.
17. **Саранцева Ксения Андреевна**, к.м.н., врач-онколог, научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
18. **Семенова Анна Игоревна**, к.м.н., старший научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отделения химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
19. **Черных Марина Васильевна**, к.м.н., заместитель директора по лечебной работе НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ПМГМУ им. И.М. Сеченова.
20. **Фilonенко Елена Вячеславовна**, д.м.н., заведующая Центром лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
21. **Гулидов Игорь Александрович**, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделом лучевой терапии МРНЦ имени А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.
22. **Фалалеева Наталья Александровна**, д.м.н., заведующий отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
23. **Белохвостова Анна Сергеевна**, к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии МРНЦ им. А. Ф. Цыба - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, доцент кафедры радионуклидной медицины ИАТЭ НИЯУ МИФИ.

Блок по организации медицинской помощи

1. **Иванов Сергей Анатольевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог ЦФО Минздрава России.

2. **Хайлова Жанна Владимировна**, к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
3. **Геворкян Тигран Гагикович**, заместитель директора по реализации федеральных проектов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
4. **Комаров Юрий Игоревич**, к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.
5. **Фоменко Юрий Александрович**, к.м.н., заместитель генерального директора по клинико-экспертной работе ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России.

Блок по медицинской реабилитации

1. **Кончугова Татьяна Венедиктовна**, д.м.н., профессор, заведующая отделом преформированных физических факторов ФГБУ «НМИЦ реабилитации и курортологии» Минздрава России, врач-физиотерапевт.
2. **Обухова Ольга Аркадьевна**, к.м.н., врач ФРМ отделения реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания (ESPEN), Российской ассоциации парентерального и энтерального питания (RESPEN).
3. **Семиглазова Татьяна Юрьевна**, д.м.н., профессор, заведующая отделом, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.
4. **Степанова Александра Михайловна**, к.м.н., заместитель генерального директора по науке и образованию ФГБУ ФНКЦ МРиК ФМБА России, врач физической и реабилитационной медицины, врач-онколог, член Союза реабилитологов России, Российского общества онкологов, Международной академии K-Taping.

Блок по сопроводительной терапии

1. **Гладков Олег Александрович**, профессор, д.м.н., директор медицинского центра ООО “ЭВИМЕД”.
2. **Карасева Вера Витальевна**, д.м.н., доцент, профессор, кафедра онкологии ИНОПР ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Конфликта интересов нет.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- 1) врачи-онкологи,
- 2) врачи-хирурги,
- 3) врачи-радиологи,
- 4) врачи-радиотерапевты,
- 5) врачи-генетики.

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

Метод, использованный для формулирования рекомендаций, – консенсус экспертов.

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

Методы валидизации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка,
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидизации рекомендаций. Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей-онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценка важности рекомендаций как рабочего инструмента для повседневной практики.

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

Консультации и экспертная оценка. Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько доходчива и точна интерпретация доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

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

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

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением 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 П2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случайконтроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица П3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	<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	<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
C	<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)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже 1 раза в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

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

Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти в *Государственном реестре лекарственных средств, размещенном на сайте Минздрава России: <http://grls.rosminzdrav.ru>.*

Таблица А3-1. Термины, описывающие процедуры в клинической рекомендации и возможные (наиболее близкие) термины из действующей номенклатуры медицинских услуг.

№ п/п	Термин, встречающийся в клинической рекомендации	Виды и подвиды медицинских услуг, наиболее подходящих под термин клинической рекомендации (на основании номенклатуры медицинских услуг, утвержденной приказом от 13 октября 2017 г. N 804н МЗ РФ)
1	При сборе анамнеза у всех пациентов рекомендуется обращать внимание на стаж курения и количество потребляемых сигарет, профессиональные вредности, стр.11	A01.09.001 Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях легких и бронхов
2	физикальный осмотр, стр.11	A01.09.002 Визуальное исследование при заболеваниях легких и бронхов A01.09.003 Пальпация при заболеваниях легких и бронхов A01.09.004 Перкуссия при заболеваниях легких и бронхов A01.09.005 Аускультация при заболеваниях легких и бронхов
3	проводить общий (клинический) анализ крови, стр. 11	B03.016.003 Общий (клинический) анализ крови развернутый
4	анализ крови биохимический общетерапевтический, стр. 11	B03.016.004 Анализ крови биохимический общетерапевтический
5	исследование свертывающей системы крови, стр. 11	B03.005.006 Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)
6	общий анализ мочи, стр. 12	B03.016.006 Общий (клинический) анализ мочи

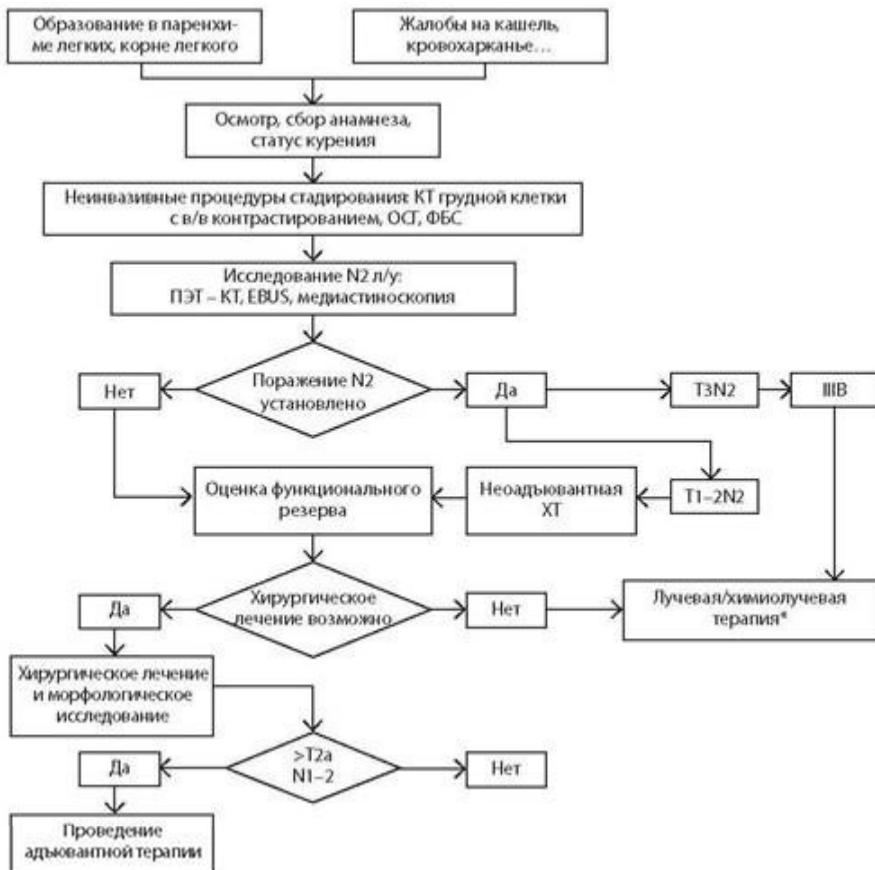
7	определение мутаций гена <i>EGFR</i> 18–21 экзоны и <i>ALK</i> транслокации, стр. 12	A27.30.016 Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене EGFR в биопсийном (операционном) материале A27.05.062 Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене EGFR в крови методом ПЦР A27.30.104 Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене EGFR в цитологических образцах A27.30.017 Молекулярно-генетическое исследование транслокаций гена <i>ALK</i>
8	определение уровня экспрессии <i>PD-L1</i> методом ИГХ, стр. 12	A08.30.039 Определение экспрессии белка PDL1 иммуногистохимическим методом
9	транслокации <i>ROS1</i> , стр.12	A27.30.018 Молекулярно-генетическое исследование транслокаций гена <i>ROS1</i>
10	мутации <i>BRAF</i> V600E, стр. 12	A27.30.008 Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене <i>BRAF</i> в биопсийном (операционном) материале
11	транслокация <i>RET</i> , стр.12	A27.05.052 Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене <i>RET</i> в крови A27.30.056 Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене <i>RET</i> в биопсийном (операционном) материале
12	мутации 20 экзона <i>HER2</i> , стр. 12	A08.30.036 Определение амплификации гена HER2 методом флюоресцентной гибридизации <i>in situ</i> (FISH) A08.30.037 Определение амплификации гена HER2 методом хромогенной гибридизации <i>in situ</i> (CISH) A08.30.013.001 Патолого-анатомическое исследование белка к рецепторам HER2/neu с применением иммуногистохимических методов A27.30.106 Определение амплификации гена ERBB2 (HER2/Neu) в биопсийном (операционном) материале методом флюоресцентной гибридизации <i>in situ</i> (FISH)
13	мутации <i>KRAS</i> , стр. 12	A27.30.006 Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене <i>KRAS</i> в биопсийном (операционном) материале
14	Рекомендуется проведение стандартной рентгенографии органов грудной клетки, стр. 15	A06.09.007 Рентгенография легких A06.09.007.002 Рентгенография легких цифровая
15	Рекомендуется проведение КТ органов грудной клетки, стр. 15	A06.09.008.001 Спиральная компьютерная томография легких A06.09.005.003 Компьютерная томография грудной полости с внутривенным баллонным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией

16	выполнение МРТ органов грудной полости, стр. 16	A05.30.006 Магнитно-резонансная томография органов грудной клетки A05.30.006.001 Магнитно-резонансная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастированием
17	проведение совмещенного ПЭТ/КТ-исследование всего тела, стр. 16	A07.30.043 Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП A07.30.043.001 Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП с контрастированием
18	проведение МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием, стр. 16	A05.23.009.001. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием
19	проведение бронхологического исследования (фибробронхоскопии) и получения материала для патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала (в том числе цитологического исследования), стр. 19	A03.09.003.001 Видеотрахеобронхоскопия A11.09.002 Биопсия легких при бронхоскопии A11.09.010 Получение материала из нижних дыхательных путей и легочной ткани
20	проведение трансторакальной биопсии под рентгенологическим или ультразвуковым контролем, стр. 20	A11.09.001 Биопсия трансторакальная легкого рентгенохирургическая A04.30.009 Ультразвуковая навигация для проведения малоинвазивной манипуляции A11.09.002.002 Биопсия аспирационная из нижних дыхательных путей
21	может быть использована торакоскопия для верификации диагноза, стр. 20	A03.10.001 Торакоскопия A11.09.010 Получение материала из нижних дыхательных путей и легочной ткани A16.09.013.006 Удаление новообразования легкого (атипичная резекция) видеоторакоскопическое
22	Проведение трансбронхиальной или трансэзофагеальной пункции (EBUS/EUS), медиастиноскопии, стр. 20	A11.11.002 Трансбронхиальная пункция A03.11.001 Медиастиноскопия A16.11.002.001 Удаление новообразования средостения с использованием видеоэндоскопических технологий

23	ультразвуковое исследование или КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, стр 21	A04.16.001 Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) A06.30.005.003 Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием A06.30.005.002 Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием
24	выполнение остеосцинтиграфии, стр. 21	A07.30.039.001. Сцинтиграфия с туморотропными РФП в режиме "все тело"
25	Эхокардиографию, стр. 21	A04.10.002 Эхокардиография A04.10.002.002 Эхокардиография трехмерная
26	холтеровское мониторирование электрокардиограммы, стр. 21	A05.10.008 Холтеровское мониторирование сердечного ритма
27	исследование функции внешнего дыхания, стр. 21	A12.09.001 Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков A12.09.001.004 Дистанционное наблюдение за функциональными показателями внешнего дыхания
28	сцинтиграфию легких, стр. 21	A07.09.003.001 Сцинтиграфия легких вентиляционная
29	ультразвуковую допплерографию сосудов шеи и нижних конечностей, стр. 21	A04.12.002.002 Ультразвуковая допплерография вен нижних конечностей A04.12.002.001 Ультразвуковая допплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей
30	Эзофагогастродуоденоскопию, стр. 21	A03.16.001 Эзофагогастродуоденоскопия
31	консультации кардиолога, стр. 21	B01.015.001 Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный B01.015.002 Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога повторный
32	консультации эндокринолога, стр. 21	B01.058.001 Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный B01.058.002 Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога повторный
33	консультации невролога, стр. 21	B01.023.001 Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный B01.023.002 Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный

34	проведение цитологического и/или патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала с применением иммуноцитохимического или иммуногистохимического исследования (ИЦХ/ИГХ), стр. 22	A08.09.007 Цитологическое исследование микропрепарата тканей легкого A08.09.008 Цитологическое исследование микропрепарата тканей трахеи и бронхов A08.09.010 Цитологическое исследование плевральной жидкости A08.30.004 Иммуноцитохимическое исследование биологического материала A08.30.006 Просмотр гистологического препарата A08.06.002.001 Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала лимфоузла с применением иммуногистохимических методов A08.09.001.002 Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей трахеи и бронхов с применением иммуногистохимических методов A08.09.002.002 Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей легкого с применением иммуногистохимических методов
35	Выполнить объемеlob-, билобэктомии с использованиемрезекции и реконструкции бронхов и трахеи илиизолированнуюрадикальную резекциюбронхов, трахеи и ее бифуркации с сохранением функции всего легкого, стр. 26	A16.09.009.005 Лобэктомия (билобэктомия) с резекцией и реконструкцией бронха, бифуркации трахеи A16.09.009.006 Лобэктомия расширенная при новообразованиях легких A16.09.009.007 Билобэктомия расширенная при новообразованиях легких A16.09.009.008 Комбинированная лобэктомия A16.09.009.009 Лобэктомия расширенная с использованием видеоэндоскопических технологий A16.09.009.010 Лобэктомия. Видеоторакоскопическая резекция легких A16.09.014 Пневмонэктомия A16.09.014.002 Пневмонэктомия расширенная с резекцией соседних органов A16.09.014.003 Пневмонэктомия с резекцией и реконструкцией бифуркации трахеи A16.09.014.004 Комбинированная пневмонэктомия A16.09.014.005 Пневмонэктомия расширенная
36	Сегментэктомию, стр. 26	A16.09.016 Анатомическая сегментэктомия легкого A16.09.016.007 Сегментэктомия легкого видеоторакоскопическая
37	рекомендуется дистанционная лучевая стереотаксическая гипофракционная терапия по радикальной программе, стр. 27	A07.09.001.004 Дистанционная лучевая терапия опухолей нижних дыхательных путей стереотаксическим методом пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов

Приложение Б. Алгоритмы действий 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-, химиолечевая, или лучевая терапия. При T1–2N0 стадии в случае невозможности проведения хирургического лечения возможно проведение стеретаксической гипофракционной радиотерапии с использованием крупных доз за фракцию (РОД 12 Гр, СОД 48–50 Гр)

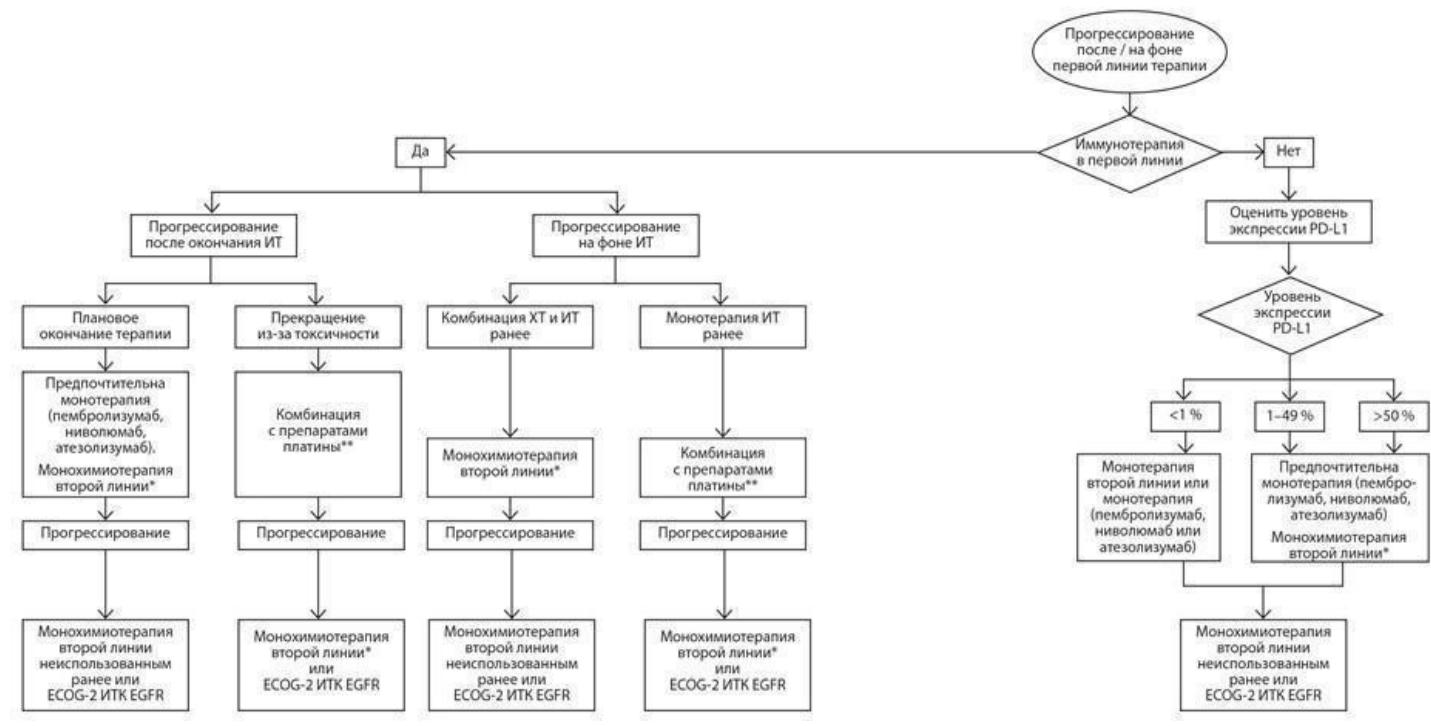
Сокращения: л/у – лимфатические узлы,

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого,

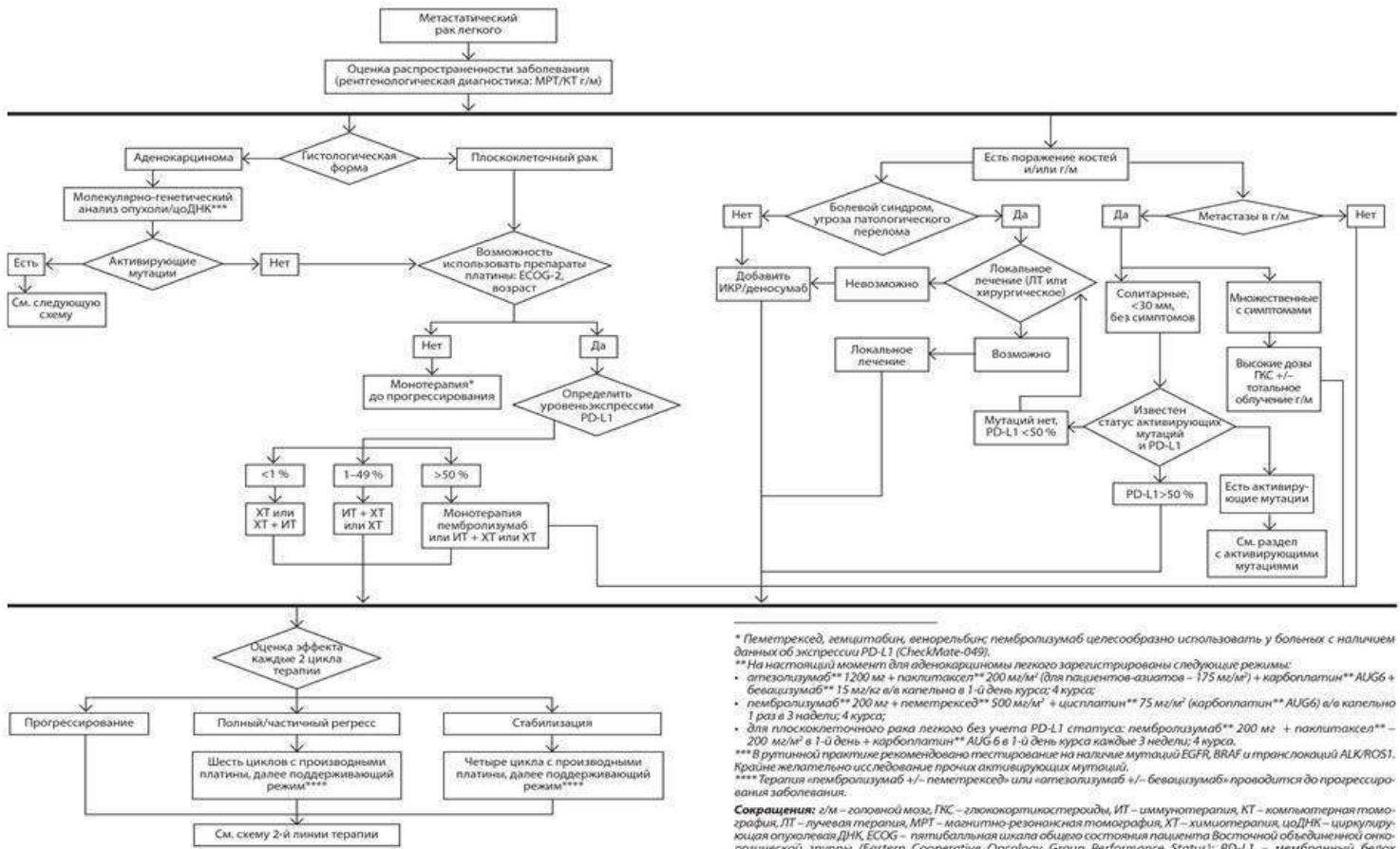
ОСГ – остеосцинтиграфия,

ПЭТ и КТ – позитронно-эмиссионная и компьютерная томография, ФБС – Фибробронхоскопия,

EBUS – (endobronchial ultrasound) трансбронхиальная сонография.

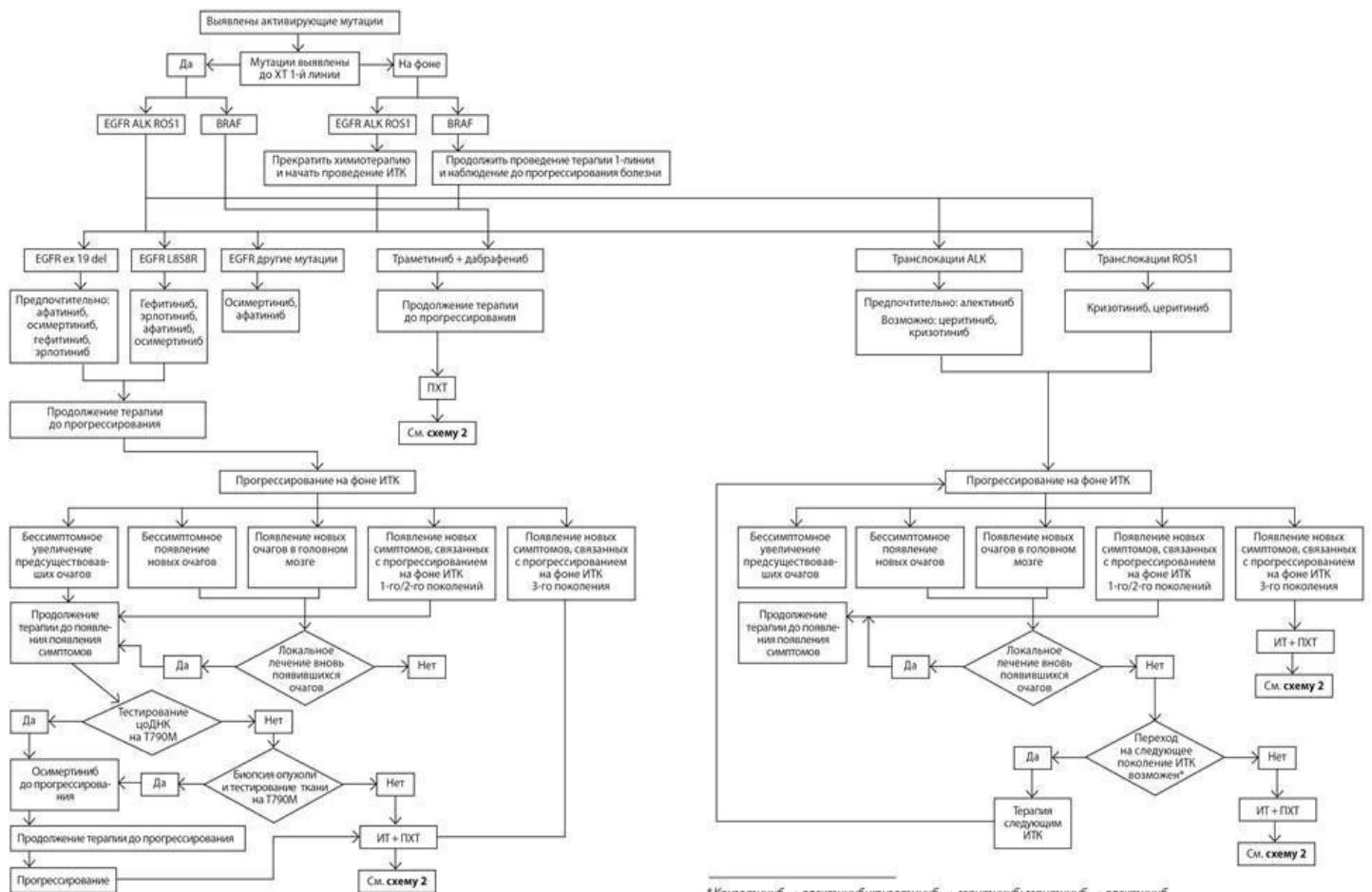


Примечание: лекарственные препараты, используемые не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению - #Пембролизумаб**, #Ниволумаб**; лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП - #Пембролизумаб**, #Ниволумаб**; Атезолизумаб**; препараты платины – АТХ соединения платины.



Сокращения: ХТ – химиотерапия; ИТ – иммунотерапия; PD-L1 – мембранный белок запограммированной 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.

Примечание: лекарственные препараты, используемые не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению - #Пембролизумаб**, #Паклитаксел**, #Пеметрексед**; лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП - #Пембролизумаб**, Деносямаб**, Атезолизумаб**, Бевацизумаб**, #Паклитаксел**, #Пеметрексед**, Цисплатин**, Карбоплатин**; препараты платины/производные платины – АТХ соединения платины.



* Кризотиниб → алектиниб; кризотиниб → серитиниб; серитиниб → алектиниб

Сокращения: ИТ – иммунотерапия; ИТК – инхибиторы тирозинкиназ; ПХТ – паллиативная химиотерапия.

Примечание: лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП – Афатиниб**, Осимертиниб**, Гефитиниб**, Эрлотиниб**, Траметиниб**, Дабрафениб**, Церитиниб**, Кризотиниб**.

Приложение В. Информация для пациента

Рекомендации при осложнениях химиотерапии –врачом-онкологом (специалистом по химиотерапии).

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

- начать прием антибиотициальных препаратов системного действия по назначению врача;
- общий (клинический) анализ крови.

2. При стоматите:

- механически, термически щадящая диета;
- частое (каждый час) полоскание рта настоем ромашки аптечной цветков/ шалфея лекарственного листьев, отваром дуба коры, смазывание рта облепиховым (персиковым) маслом;
- обработка полости рта по рекомендации врача.

3. При диарее:

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

4. При тошноте:

- принимать препараты по назначению врача.

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

Приложение Г1. Шкала Карновского

Название на русском языке: Шкала Карновского [172].

Оригинальное название: Karnofsky Performance Status.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Karnofsky D.A., Burchenal J.H: *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 p.

Процент по шкале	Состояние онкологического больного
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 том числе медицинской

30	Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает
20	Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение
10	Умирающий
0	Смерть

Tip: шкала оценки.

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

Содержание (шаблон):

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Приложение Г2. Визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома

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

Оригинальное название: The Numeric Pain Rating Scale Instructions

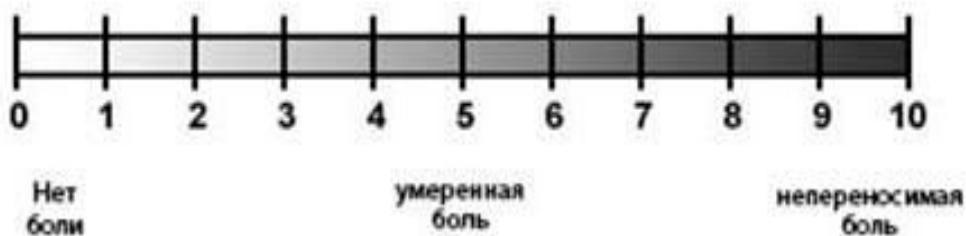
Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

<https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/numeric-pain-rating-scale>; McCaffery, M., Beebe, A., et al.

(1989). Pain: Clinical manual for nursing practice, Mosby St. Louis, MO

Тип: шкала оценки

Назначение: описать уровень болевого синдрома у пациента.



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

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

Приложение Г3. Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG [158]

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

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

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

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
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу,)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Пациент мертв

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.