

Одобен  
Объединенной комиссией  
по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от 01 июля 2022 года  
Протокол №164

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

### РАК ЛЕГКОГО

#### 1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ.

##### 1.1 Код(ы) МКБ-10:

Код	Название
C33	Злокачественное новообразование трахеи
C34	Злокачественное новообразование бронхов и легкого
C34.0	Злокачественное новообразование главных бронхов, киля трахеи, корня легкого
C34.1	Злокачественное новообразование верхней доли, бронхов или легкого
C34.2	Злокачественное новообразование средней доли, бронхов или легкого
C34.3	Злокачественное новообразование нижней доли, бронхов или легкого
C34.8	Поражение бронхов или легкого, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C34.9	Злокачественное новообразование бронхов или легкого неуточненной локализации

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2018 г. (пересмотр 2022 г.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

ALK	(англ. Anaplastic Lymphoma Kinase) киназа анапластической лимфомы
AUC	(англ. Area Under Curve) площадь под фармакологической кривой «концентрация – время» (расчет дозы карбоплатина по площади под фармакологической кривой производится по формуле Калверта (Calvert, 1989): доза карбоплатина, мг = AUC × (клиренс креатинина + 25)
BRAF	(англ. v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 или proto-oncogene B-Raf) онкоген, который кодирует серин-треониновую протеинкиназу B-Raf.
CEA	карциноэмбриональный антиген
ECOGPS	(англ. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы

EGFR	(англ. Epidermal Growth Factor Receptor) протоонкоген, который кодирует внутриклеточный домен рецептора эпидермального фактора роста
EUS/EBUS	(англ. Esophageal/Endobronchial Ultrasound) трансэзофагеальная/трансбронхиальная сонография
FISH	флуоресцентная гибридизация in situ
MEK	(англ. Mitogen-Activated Protein Kinase) внутриклеточная сигнальная молекула протеинкиназа, также известная как MAPK/ERK-киназа
NGS	Секвенирование нового поколения
NLR	Отношение нейтрофилов к лимфоцитам
NSCLC	(англ. Non-small Cell Lung Cancer) Немелкоклеточный рак легкого
NSCLC-NOS	Немелкоклеточный рак легкого, не уточненного характера
PD1	(англ. Programmed Cell Death 1) моноклональное антитело, блокирующее рецептор программируемой смерти 1.
PD-L1	(англ. Programmed Cell Death 1 Ligand) лиганд запрограммированной смерти клетки 1
ROS1	онкоген, который кодирует рецепторную тирозинкиназу, родственную киназе анапластической лимфомы, а также ряду членов семейства инсулиновых рецепторов.
per os	Перорально
SCC	(англ. Squamous Cell Carcinoma) плоскоклеточный рак
TKI	Ингибитор тирозинкиназы
TNM	(англ. Tumor, Nodus и Metastasis) международная классификация стадий развития раковых опухолей
UICC	Международный союз борьбы с раком
АЛТ	Аланинтрансаминаза
АСТ	Аспартаттрансаминаза
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
в/в	Внутривенно
в/м	Внутримышечно
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГР	Грей
ЕД	Единицы
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗНО	злокачественное новообразование

ИГХ	иммуно гистохимическое исследование
ИФА	иммуноферментный анализ
КТ	компьютерная томография
ЛТ	лучевая терапия
МРЛ	мелкоклеточный рак легкого
МРТ	магнитно резонансная томография
НМРЛ	немелкоклеточный рак легкого
ПЛТ	Протонная лучевая терапия
ПХТ	Полихимиотерапия
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
РОД	разовая очаговая доза
СОД	сумарно очаговая доза
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ССС	сердечно сосудистая система
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЭКГ	Электрокардиография
ЭхоКГ	Эхокардиография
*	Препарат не зарегистрирован на территории Республики Казахстан
#	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)

1.4 Пользователи протокола: онкологи, хирурги, терапевты, врачи общей практики, пульмонологи, фтизиатры.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

**Таблица 1 – Уровни доказательств в соответствии с международными критериями**

Категория	Доказательства
1	Доказательства из по крайней мере одного крупного рандомизированного контролируемого исследования хорошего качества с низкой вероятностью систематической ошибки или высококачественного метаанализа

2	Небольшие рандомизированные исследования или крупные рандомизированные исследования с вероятностью систематической ошибки (более низкое методологическое качество) или метаанализ таких исследований или исследования с выраженной гетерогенностью
3	Проспективные когортные исследования
4	Ретроспективные когортные исследования или описание серии случаев
5	Неконтролируемые исследования, описание случая, мнение экспертов

**Таблица 2 – Уровни градации рекомендаций**

Категория	Градации рекомендации
А	Убедительные доказательства эффективности со значительной клинической пользой, вмешательство настоятельно рекомендуется/ показано
В	Убедительные или умеренные доказательства эффективности, но с ограниченной клинической пользой, вмешательство рекомендуется/ должно быть рассмотрено
С	Недостаточные доказательства эффективности или польза не перевешивает риск или существуют недостатки (нежелательные явления, высокая стоимость), вмешательство может быть рассмотрено

### 1.7 Определение:

**Рак легкого** – опухоль эпителиального происхождения, развивающаяся в слизистой оболочке бронха, бронхиол и слизистых бронхиальных желез [1-5].

### 1.8 Классификация

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

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

*8140/3 Аденокарцинома*

8250/3 со стелющимся типом роста (lepidic) G-IG1  
8551/3 ацинарная G-II  
8260/3 папиллярная G-III  
8265/3 микропапиллярная  
8230/3 солидная  
8253/3 инвазивная муцинозная  
8254/3 смешанная инвазивная муцинозная и немучинозная  
8480/3 коллоидная  
8333/3 фетальная  
8144/3 кишечного типа

#### **Минимально-инвазивная аденокарцинома**

8250/2 немучинозная  
8250/3 муцинозная

#### **Преинвазивные опухоли**

8250/0 Атипичная аденоматозная гиперплазия

*Аденокарцинома insitu*

8410/2 немучинозная  
8253/2 муцинозная  
8070/3 Плоскоклеточный рак  
8071/3 ороговевающий  
8072/3 неороговевающий  
8083/3 базалоидный

#### **Преинвазивные опухоли**

8070/2 Плоскоклеточная карцинома insitu

#### **Нейроэндокринные опухоли**

8041/3 Мелкоклеточный рак  
8045/3 Комбинированный мелкоклеточный рак  
8013/3 Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома  
8013/3 Комбинированная крупноклеточная нейроэндокринная карцинома

#### **Карциноидные опухоли**

8240/3 Типичный карциноид  
8249/3 Атипичный карциноид  
8040/0 Диффузная идиопатическая легочная нейроэндокринная гиперплазия  
8012/3 Крупноклеточная карцинома  
8022/3 Плеоморфная карцинома  
8032/3 Веретеночклеточная карцинома  
8031/3 Гигантоклеточная карцинома  
8980/3 Карциносаркома  
8972/3 Легочная бластома

#### **Другие неклассифицируемые опухоли**

8082/3 Лимфоэпителиомоподобная карцинома  
8023/3 NUT-карцинома  
*Опухоли по типу опухолей слюнных желез*  
8430/3 Мукоэпидермоидная карцинома  
8200/3 Аденокистозный рак  
8562/3 Эпителиально-миоэпителиальная карцинома  
8940/0 Плеоморфная аденома

## Клинико-анатомическая классификация

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

**Периферический рак легкого** локализуется в периферических отделах легкого. Различают узловую форму опухоли, пневмониеподобный рак и рак верхушки легкого с синдромом Панкоста [1, 2].

## Стадирование

Для определения стадии РЛ используется Международная классификация стадий злокачественных новообразований TNM (от Tumor, Nodus и Metastasis) (8-е издание, 2017) [7] (табл. 2).

**Таблица 3 - Клиническая классификация TNM (8-е издание, 2017) [7]**

Первичная опухоль (T)	
<b>TX</b>	Первичная опухоль не может быть оценена, или опухоль верифицирована путем обнаружения злокачественных клеток в мокроте или лаваже, но не визуализирована с помощью методов диагностической визуализации или бронхоскопии.
<b>T0</b>	Нет доказательств первичной опухоли
<b>Tis</b>	Карцинома <i>in situ</i> <sup>a</sup>
<b>T1</b>	Опухоль 3 см или меньше в наибольшем измерении, окруженная легким или висцеральной плеврой, без бронхоскопических доказательств инвазии более проксимальнее, чем долевого бронха (т.е. Не в главном бронхе) <sup>b</sup>
	<b>T1mi</b> Минимально инвазивная аденокарцинома <sup>c</sup>
	<b>T1a</b> Опухоль 1 см или меньше в наибольшем измерении <sup>b</sup>
	<b>T1b</b> Опухоль более 1 см, но не более 2 см в наибольшем измерении <sup>b</sup>
	<b>T1c</b> Опухоль более 2 см, но не более 3 см в наибольшем измерении <sup>b</sup>
<b>T2</b>	Опухоль более 3 см, но не более 5 см в диаметре в наибольшем измерении или опухоль в сочетании с вовлечением главного бронха, независимо от расстояния до карины, но без ее поражения; с поражением висцеральной плеврой; с ателектазом или обструктивным пневмонитом, который располагается в прикорневых отделах, вовлекает часть или все легкое <sup>d</sup> .
	<b>T2a</b> Опухоль более 3 см, но не более 4 см в наибольшем измерении
	<b>T2b</b> Опухоль более 4 см, но не более 5 см в наибольшем измерении

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

Tis включает аденокарциному *in situ* и плоскоклеточную карциному *in situ*.

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

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

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

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

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

ADP – почки;

BRA – головной мозг;

HEP – печень;

LYM – лимфатические узлы;

MAR – костный мозг;

OSS – кости;

OTH – другие;

PER – брюшная полость;

PLE – плевра;

PUL – легкое;

SADP – надпочечники;

SKI – кожа.

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

**Таблица 4 - Стадирование рака легкого по международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (8-е издание, 2017) [7]**

Стадия	T	N	M
Оккультная карцинома	tx	N0	MO
Стадия 0	Tis	N0	MO
Стадия IA	T1	N0	MO
Стадия IA1	T1mi	N0	MO
	T1a	N0	MO
Стадия IA2	T1b	N0	MO
Стадия IA3	T1c	N0	MO
Стадия IB	T2a	N0	MO
Стадия IIA	T2b	N0	MO
Стадия IIB	T1a-c T2a,b	N1	MO



	T3	N0	M0
Стадия IIIA	T1a-c T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Стадия IIIB	T1a-c T2a,b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
Стадия IIIC	T3, T4	N3	M0
Стадия IV	Любое T	Любое N	M1
Стадия IVA	Любое T	Любое N	M1a, M1b
Стадия IVB	Любое T	Любое N	M1c
Сокращения: T – первичная опухоль, N – вовлечение регионарных лимфатических узлов, M – отдаленные метастазы; UICC, Международный союз борьбы с раком			

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

## 2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

### Диагностические критерии:

#### Жалобы и анамнез

- кашель с мокротой или без;
- наличие или отсутствие прожилок крови в мокроте(кровохарканье);
- одышка при физической нагрузке;
- слабость;
- потливость по ночам;
- субфебрильная температура;
- похудание.

#### Анамнез:

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

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

верхних конечностей, головы и шеи. Лицо больного становится одутловатым, с цианотичным оттенком, набухают вены на шее, руках, грудной клетке.

#### **Физикальное обследование:**

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

#### **Лабораторные исследования:**

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

- нейронспецифической енолазы при мелкоклеточном раке легкого;
- растворимого фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) в крови, антигена плоскоклеточной карциномы (squamous cell carcinoma antigen, SCC) в крови;
- CYFRA 21-1 в крови, антигена аденогенных типов рака СА-125 в крови при аденокарциноме;
- CYFRA 21.1 и SCC в крови, ракового эмбрионального антигена при крупноклеточном раке.
- **Цитологическое исследование** – плевральных жидкостей и мазков из опухолей на атипичные клетки (увеличение размеров клетки вплоть до гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек), исследование плевральных жидкостей;
- **Гистологическое исследование** – крупные полигональные или шиповидные клетки с хорошо выраженной цитоплазмой, округлыми ядрами с четкими ядрышками, с наличием митозов, клетки располагаются в виде ячеек и тяжей с или без образования кератина, наличие опухолевых эмболов в сосудах, выраженность лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации, митотическая активность опухолевых клеток;
- **Молекулярно-генетическое исследования опухолей** (биопсийных и послеоперационных материалов, стеклблоков, жидкостей, свободно циркулирующие опухоли ДНК):
  - EGFR (с фиксированными в формалине и залитыми в парафин образцами ткани или образцами плазмы крови) – при немелкоклеточном раке легкого, вне зависимости от распространенности процесса (аденокарцинома, БДУ, плоскоклеточном раке у некурящих пациентов молодого возраста);
  - T790M – необходимо проводить при неэффективности и резистентности к таргетным препаратам.
  - ALK, ROS1 – при немелкоклеточном раке легкого (у пациентов с аденокарциномой, при плоскоклеточном раке - у некурящих пациентов молодого возраста или при смешанном гистологическом варианте);
  - PD-L1 – при немелкоклеточном раке (при местнораспространенном или метастатическом НМРЛ);
  - BRAF – при немелкоклеточном раке;

- KRAS – при немелкоклеточном раке;
- Мутация MET с утратой 14-го экзона у пациентов с местно-распространенным и метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Амплификация гена MET – одна из причин вторичной резистентности к ингибиторам тирозинкиназ, которая наблюдается у 20 % резистентных к терапии ТКИ EGFR.
- Комплексное геномное профилирование пациентов - у пациентов с тяжелым клиническим течением, агрессивными опухолями, с высоким риском прогрессирования, отсутствием эффекта от традиционных методов противоопухолевого лечения (распространенный немелкоклеточный рак легкого)
- При выявлении клинически значимых геномных изменений/ биомаркеров опухоли в результате проведения комплексного геномного профилирования, допускается применение зарегистрированных лекарственных средств по незарегистрированным показаниям для оказания медицинской помощи/лечения конкретного пациента на основании заключения мультидисциплинарной группы курирующей организации в области онкологии в случаях, если исчерпаны стандартные терапевтические возможности.

**Таблица 5** - Персонализированная таблица для определения применения таргетных и иммуноонкологических препаратов у пациентов с метастатическим НМРЛ [8].

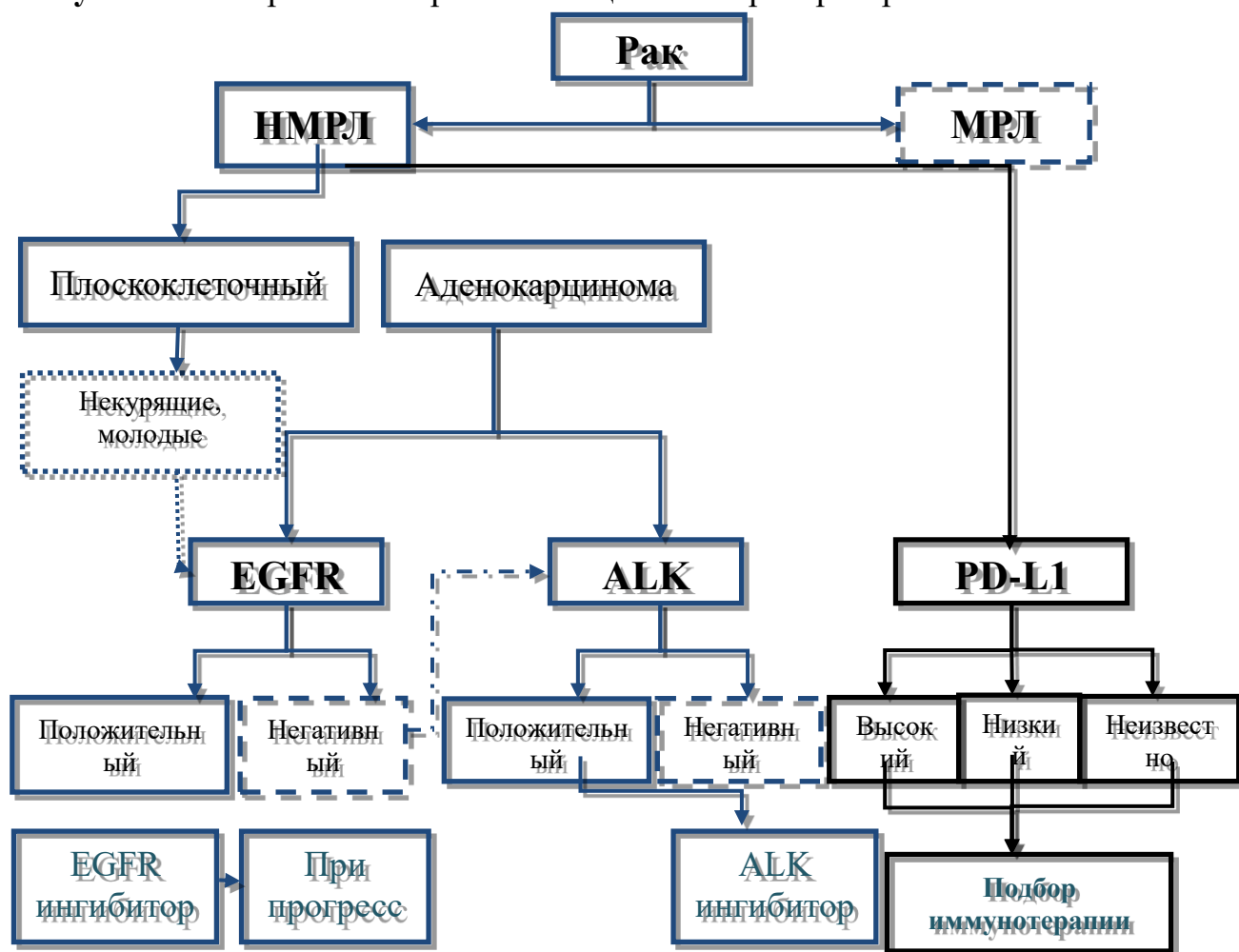
Биомаркёр	Метод	Применение	Уровень доказательности	Градация рекомендации
Активирующие мутации <i>EGFR</i>	Любой соответствующий, валидированный метод, при условии внешней гарантии качества.	Для отбора пациентов с активирующими мутациями к <i>EGFR</i> , с наибольшей вероятностью ответа на терапию <i>EGFR</i> ИТК.	1	A

Транслокация гена <i>ALK</i>	Любой соответствующий, валидированный метод, при условии внешней гарантии качества. FISH является историческим стандартом, но теперь ИГХ становится главным тестом, определяющим терапию. NGS - новая технология	Для отбора пациентов с перестройками гена <i>ALK</i> , с наибольшей вероятностью ответа на терапию <i>ALK</i> ИТК	1	A
Транслокация гена <i>ROS1</i>	FISH - это испытанный стандарт. ИГХ может использоваться для отбора пациентов для подтверждающего тестирования FISH, ОТ-ПЦР. NGS - это новая технология.	Для отбора пациентов с перестройками гена <i>ROS1</i> , с наибольшей вероятностью ответа на терапию <i>ROS1</i> ИТК.	2	A
Мутация <i>BRAF</i>	Любой соответствующий, валидированный метод, при условии внешней гарантии качества.	Для отбора пациентов с сенсibiliзирующими мутациями <i>BRAF</i> V600, с наибольшей вероятностью ответа на ингибитор <i>BRAF</i> , терапию ингибитором <i>MEK</i> или без нее	2	A
Транслокации генов <i>NTRK</i>	Скрининг с помощью ИГХ или РНК NGS. Положительный результат с первым требует подтверждения молекулярным методом (FISH, NGS). Второй из них, вероятно, должен быть подтвержден ИГХ.	Для отбора пациентов со слиянием генов <i>NTRK</i> с наибольшей вероятностью ответа на терапию <i>NTRK</i> ИТК	2	A

<p>Экспрессия PD-L1</p>	<p>ИГХ для определения экспрессии PD-L1 на соответствующем уровне и в соответствующей популяции клеток, как определено предполагаемым препаратом и линией терапии. Валидируются только конкретные анализы. Внутренняя и внешняя гарантия качества очень важна</p>	<p>Для того чтобы определить тех пациентов, которые с большей вероятностью получают пользу от терапии анти-PD-1 или анти-PD-L1 ингибиторами. Для пембролизумаба тестирование является дополнительным диагностическим средством для ниволумаба* и атезолизумаба*, тестирование является альтернативным.</p>	<p>1</p>	<p>A</p>
<p>ALK, киназа анапластической лимфомы; EGFR, рецептор эпидермального фактора роста; FISH, флуоресцентная гибридизация in situ; ИГХ, иммуногистохимия; MEK, митоген-активированная протеинкиназа-киназа; NGS, секвенирование нового поколения; НМРЛ, немелкоклеточный рак легкого; PD-1, белок запрограммированной клеточной смерти 1; PD-L1, лиганд запрограммированной смерти клетки 1; ИТК, ингибитор тирозинкиназы.</p>				

Алгоритм тестирования пациентов с распространенным НМРЛ представлен на рисунке 1.

**Рисунок 1.** Алгоритм тестирования пациентов с распространенным НМРЛ.



### Инструментальные исследования:

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

- для периферического рака характерна нечеткость, размытость контуров тени. Опухолевая инфильтрация легочной ткани приводит к образованию вокруг узла своеобразной лучистости, что может обнаруживаться только в одном из краев новообразования;
- при наличии периферического рака легких может выявляться дорожка, которая соединяет ткани опухоли с тенью корня, обусловленная либо лимфогенным распространением опухоли, либо перибронхиальным, периваскулярным ее ростом;
- рентген картина при центральном раке – наличие опухолевых масс в области корня легкого; гиповентиляция одного или нескольких сегментов легкого; признаки клапанной эмфиземы одного или нескольких сегментов легкого; ателектаз одного или нескольких сегментов легкого;
- рентген картина при верхушечном раке сопровождается синдромом Панкоста. Для него характерно наличие округлого образования области верхушки легкого, плевральных изменений, деструкции верхних ребер и соответствующих позвонков;
- компьютерная томография органов грудной клетки и средостения – уточнение характера процесса, степени поражения корня легкого, средостения и грудной

клетки, оценки мтс-поражения лимфатических узлов. При проведении исследования с контрастным усилением определение поражения магистральных сосудов средостения. Является обязательным методом обследования для постановки диагноза;

- фибробронхоскопия диагностическая – наличие опухоли в просвете бронха полностью или частично obtурирующий просвет бронха.

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

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

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

### **Показания для консультации специалистов:**

- консультация кардиолога – пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии ССС;
- консультация невропатолога – при сосудистых мозговых нарушениях, в том числе инсультах, травмах головного и спинного мозга, эпилепсии, миастении, нейроинфекционных заболеваниях, а также во всех случаях потери сознания;
- консультация гастроэнтеролога – при наличии сопутствующей патологии органов ЖКТ в анамнезе;
- консультация нейрохирурга – при наличии метастазов в головной мозг, позвоночник;
- консультация эндокринолога – при наличии сопутствующей патологии эндокринных органов;
- консультация нефролога – при наличии патологии со стороны мочевыделительной системы;
- консультация фтизиатра – при подозрении на туберкулез легкого и наличии периферических образований.

## **2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований**

<b>Диагноз</b>	<b>Обоснование для</b>	<b>Обследования-</b>	<b>Критерии</b>
----------------	------------------------	----------------------	-----------------

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



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

			кисту от рака легкого.
<p>бронхо-эктатическая болезнь</p>	<p>Наличие клинических проявлений в виде: одышки, кашля, субфебрилитета, слабости, утомляемости, потливости. Изменения в общеклинических анализах (лейкоцитоз, повышение СОЭ, анемия). Выявленные изменения при рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной клетки (наличие округлой, пневмониеподобной тени, ателектаза, плеврита).</p>	<p>1) R-графия органов грудной клетки 2) КТ органов грудной клетки</p>	<p>Кашель с выделением мокроты, наиболее выраженный в утренние часы. При длительном течении бронхоэктатической болезни нередко наблюдаются изменения концевых фаланг пальцев рук – форма «барабанных палочек» и ногтей – форма «часовых стекол»; Наиболее часто бронхоэктазы встречаются в нижней доле слева и в средней доле справа; При бронхоскопии, картина, указывающая на дистальное расширение бронхов: появление опалесцирующих пузырьков воздуха в окружности заполненных гноем устьев (признак Суля); На томограммах в боковой или косой проекции пораженная доля бывает неоднородно затемнена, в ней наблюдаются множественные, округлые или линейные просветления.</p>

аденомы бронхов	Выявленные изменения при рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной клетки (наличие округлой, пневмониеподобной тени, ателектаза).	1)Р-графия органов грудной клетки 2) КТ органов грудной клетки 3)Бронхоскопия	Диагностировать аденому бронха способствует проведение бронхоскопии. В случае эндобронхиального роста удаётся визуализировать округлое образование розового цвета с блестящей гладкой или мелко - бугристой поверхностью. Проведение эндоскопической биопсии с последующим гистологическим исследованием позволяет уточнить тип аденомы бронха и степень ее доброкачественности.
-----------------	--	---	--

### 3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

#### 3.1 Немедикаментозное лечение:

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

#### Диета:

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

#### 3.2 Медикаментозное лечение:

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

<b>Терапия первой линии НМРЛ с активирующими мутациями EGFR</b>	Уровень доказательности	Градация рекомендации
---	-------------------------	-----------------------

Пациентам с активирующими мутациями EGFR с делецией в 19 экзоне или мутацией L858R в 21 экзоне при мНМРЛ в качестве терапии первой линии рекомендуются ингибиторы EGFR, включая осимертиниб, эрлотиниб, афатиниб, gefитиниб, дакомитиниб, эрлатиниб/ рамуцирумаб*	1	A
Осимертиниб в настоящее время рассматривается как предпочтительный вариант терапии первой линии для пациентов с мутациями T790M, L858R или с делецией в экзоне 19	1	A
Гefитиниб в сочетании с ХТ (карбоплатин и пеметрексед) или дакомитиниб рекомендуется для терапии первой линии у пациентов с мутациями EGFR	1	A
Афатиниб(1A), эрлатиниб/ рамуцирумаб* (2A) или монотерапия gefитинибом(1A), эрлотинибом(1A) представляют собой вариант лечения первой линии у пациентов с мутациями EGFR.	1 2	A A
<b>Терапия НМРЛ второй линии с активирующими мутациями EGFR</b>	Уровень доказательности	Градация рекомендации
Пациентам с клиническими признаками устойчивости к ингибиторам EGFR, ранее не получавшим лечение осимертинибом, необходимо провести тестирование на наличие мутации T790M в экзоне 20.	1	A
Пациентам с активирующими мутациями EGFR при мНМРЛ, не получавшим ранее осимертиниб, и у которых на момент прогрессирования заболевания обнаружена мутация T790M, в качестве терапии второй линии должна быть предложена терапия осимертинибом.	1	A
В качестве терапии второй линии пациентам с любой мутацией EGFR и прогрессированием на фоне терапии ингибиторами EGFR без мутации T790M рекомендовано продолжить терапию эрлотинибом (плюс/минус рацизумаб) или афатинибом или gefитинибом или дакомитинибом или стандартная двухкомпонентная химиотерапия на основе платины.	1	A
Для пациентов с мутациями по типу инсерции гена EGFR в 20 экзоне в качестве 2 линии терапии рекомендуется применение биспецифических IgG1 антител, специфически связывающих рецепторы EGFR и рецепторов MET (амивантамаб).		
При выявлении активирующих мутаций гена EGFR в 19 или 21 экзонах показана адьювантная терапия осимертинибом независимо от того, была ли проведена адьювантная химиотерапия до назначения	1	A

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

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

**Таблица 8** - Перечень основных лекарственных средств (таргетных и иммуноонкологических препаратов) для лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Противоопухолевый препарат. ALK ингибитор протеинтирозинкиназы	Алектиниб	внутри 600 мг 2 раза в сутки, длительно	A
Противоопухолевый препарат. EGFR ингибитор протеинтирозинкиназы	Афатиниб	по 30–40 мг/сут. внутри ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности	A
Противоопухолевый препарат	Бригатиниб	внутри 90 мг один раз в сутки	A

ый препарат. ALK ингибитор протеинтирозинки назы		раз в день в течение первых 7 дней, затем 180 мг один раз в день, длительно	
Противоопухолевый препарат. EGFR ингибитор протеинтирозинки назы	Гефитиниб	250мг 1 раз в сутки, внутрь	А
Противоопухолевый препарат. BRAFV600E ингибитор протеинтирозинки назы	Дабрафениб	внутри 150мг 2 раза в сутки, длительно	А
Противоопухолевый препарат. EGFR ингибитор протеинтирозинки назы	Дакомитиниб	внутри 45 мг 1 раз в сутки, длительно	А
Противоопухолевый препарат. MET ингибитор протеинтирозинки назы	Капматиниб*	внутри 400мг, дважды в сутки, длительно	С
Противоопухолевый препарат. ALK/ROS1/MET ингибитор протеинтирозинки назы	Кризотиниб	внутри 250мг 2 раза в сутки, длительно	В
Противоопухолевый препарат. ALK/ROS1 ингибитор протеинтирозинки назы	Амивантамаб*	внутри 100 мг 1 раз в сутки, длительно	С
Противоопухолевый препарат. VEGFR ингибитор протеинтирозинкина зы	Нинтеданиб*	внутри 200мг 2 раза в день	В
Противоопухолевый препарат. EGFR ингибитор протеинтирозинки	Осимертиниб	внутри 80мг 1 раз в сутки, длительно	А

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

\*не зарегистрирован на территории Республики Казахстан.

**3.3** Хирургическое лечение: нет.

**3.4** Дальнейшее ведение (сопровождение пациента на амбулаторном уровне): мониторинг за лабораторными показателями крови пациента (уровень лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобина), находящимся в процессе таргетной терапии. Контроль над развитием побочных проявлений таргетной терапии.



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

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

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

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

#### **4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:**

**4.1** Показания для плановой госпитализации:

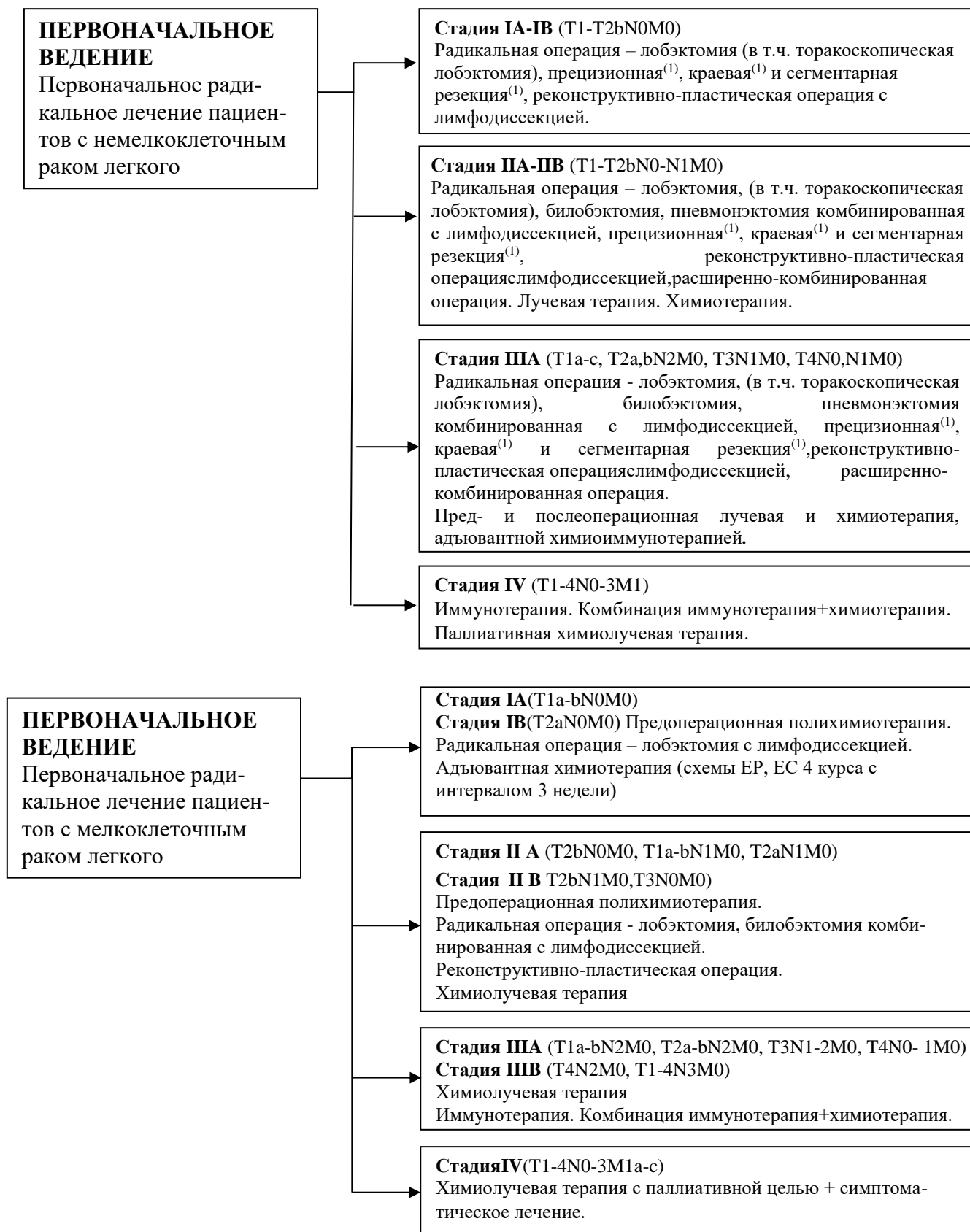
- наличие опухолевого процесса, верифицированного гистологически или/и цитологически;
- наличие периферических образований в легком, которым показана верификация путем эндовидеоторакоскопии или диагностической торакотомии.

**4.2** Показания для экстренной госпитализации:

- дыхательная недостаточность 3 степени.

#### **5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:**

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



Карта наблюдения пациента

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

## 5.2 Немедикаментозное лечение:

### Режим:

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

### Диета:

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

### Лучевая терапия (общий раздел).

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

### Протонная лучевая терапия.

### Томотерапия на томоаппаратах.

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

- все больные немелкоклеточным раком получают дистанционную лучевую терапию на область первичного очага и зоны регионарного метастазирования. Для проведения лучевого лечения обязательно учитывается качество излучения, локализация и размеры полей. Объем облучения определяется размерами и

локализацией опухоли и зоной регионарного метастазирования и включает опухоль + 2 см тканей за пределами ее границ и зону регионарного метастазирования;

- верхняя граница поля соответствует яремной вырезке грудины. Нижняя граница: при опухоли верхней доли легкого – на 2 см ниже бифуркации трахеи; при опухоли средней доли легкого и отсутствии метастазов в бифуркационных лимфатических узлах – на 4 см ниже бифуркации трахеи; при опухоли средней доли легкого и наличии метастазов в бифуркационных лимфатических узлах, а также при опухоли нижней доли легкого – верхний уровень диафрагмы;

- при низкой степени дифференцировки эпидермоидного и железистого рака легкого дополнительно облучается шейно-надключичная зона на стороне поражения;

- лечение проводится в 2 этапа с интервалом между ними в 2-3 недели. На первом этапе РОД 2 Гр, СОД 40 Гр. На втором этапе облучение проводится с тех же полей (часть поля, включающая первичный очаг, может быть уменьшена соответственно уменьшению размеров первичной опухоли), РОД 2 Гр, СОД 20 Гр;

- для пациентов с неоперабельным процессом III стадии НМРЛ без прогрессирования заболевания после химиолучевой терапии проводится консолидирующая иммунотерапия с интервалом в 2 недели.

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

- специальное лечение больных мелкоклеточным раком легкого начинается с курса полихимиотерапии. Через 1–5 дней (в зависимости от состояния больного) проводится дистанционная лучевая терапия с включением в объем облучения первичной опухоли, средостения, корней обоих легких, шейно-надключичных зон с обеих сторон. Лучевой терапевт определяет технические условия облучения;

- дистанционная лучевая терапия осуществляется в 2 этапа. На 1-ом этапе лечение проводится РОД 2 Гр, 5 фракций, СОД 20 Гр. На 2-ом этапе (без перерыва) РОД 2 Гр, СОД 40Гр;

- с профилактической целью облучаются обе шейно-надключичные зоны с одного переднего поля с центральным блоком по всей длине поля для защиты хрящей гортани и шейного отдела спинного мозга. Лучевая терапия проводится РОД 2 Гр, СОД 40 Гр. При метастатическом поражении надключичных лимфатических узлов проводится дополнительное облучение зоны поражения с локального поля РОД 2 Гр, СОД 20Гр;

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

#### **Паллиативная лучевая терапия:**

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

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

- при немелкоклеточном раке легкого РОД 2 Гр, СОД 40 Гр. Через 3-4 недели

решается вопрос о возможности продолжения лучевого лечения (РОД 2 Гр, СОД 20 Гр). При мелкоклеточном раке легкого лечение проводится непрерывно до СОД 60 Гр;

- при выраженной одышке и ширине просвета трахеи менее 1,0 см лечение начинают с лучевой терапии РОД 0,5-1 Гр. В процессе лечения при удовлетворительном состоянии больного разовую дозу увеличивают до 2 Гр, СОД 50-60Гр.

#### **Отдаленные метастазы:**

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

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

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

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

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

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

### **5.3 Медикаментозное лечение:**

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

## **НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК**

#### **Режимы химиотерапии для неoadъювантной и адъювантной терапии**

1. Цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8 день + винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15, 22 дни, каждые 28 дней до 4 курсов
2. Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> день 1 + винорелбин 30 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15, 22 дни, каждые 28 дней до 4 курсов
3. Цисплатин 75-80 мг/м<sup>2</sup> день 1 + винорелбин 25-30 мг/м<sup>2</sup> 1 + 8 день, каждые 21 день, 4 курса
4. Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> день 1 + этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> 1-3 дни, каждые 28 дней, 4

курса

5. Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> день 1 + гемцитабин 1250 мг/ 2 в 1, 8 дни, каждые 21 день, 4 курса

6. Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> день 1 + доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> день 1 каждые 21 день, 4 курса

7. Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> день 1 + пеметрексед 500 мг м<sup>2</sup>день 1 для не плоскоклеточного рака, каждые 21 день, 4 курса

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

1. Карбоплатин AUC 6 день 1, паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> день 1, каждые 21 день, 4 курса

2. Карбоплатин AUC 5 день 1, гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 дни, каждые 21 день, 4 курса

3. Карбоплатин AUC 5 день 1, пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в день 1 для не плоскоклеточного рака, каждые 21 день, 4 курса

**Все схемы могут использоваться для последовательной химиотерапии / ЛТ.**

### **Режимы химиотерапии, используемые с лучевой терапией**

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

- Цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в дни 1, 8, 29 и 36; этопозид 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-5, 29-33 дни; параллельно с облучением<sup>\*,†</sup>

- Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 29 дни; винбластин 5 мг/м<sup>2</sup> / еженедельно, 5 недель; параллельно с облучением<sup>\*,†</sup>

- Карбоплатин AUC 5 в день 1, пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в день 1, каждые 21 день, 4 курса; одновременно с облучением ОГК (не плоскоклеточный рак)<sup>\*,†</sup>

- Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в день 1, пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в день 1 каждые 21 день, 3 курса; параллельный облучение ОГК (не плоскоклеточный рак)<sup>\*,†</sup> ± дополнительные 4 цикла пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup>†

- Паклитаксел 45-50 мг/м<sup>2</sup> еженедельно; карбоплатин AUC 2, параллельно с облучением ОГК<sup>\*,†</sup> ± дополнительные 2 цикла паклитаксела 200 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатин AUC6†

- Дурвалумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 недели, до 12 месяцев в качестве консолидирующей терапии† для пациентов с неоперабельным процессом III стадии НМРЛ, ECOG 0-1 и без прогрессирования заболевания после 2-х или более циклов химио-лучевой терапии.

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

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

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

Для аденокарциномы и бронхоальвеолярного рака легкого в 1-й линии химиотерапии преимущество имеют схемы пеметрексед + цисплатин или паклитаксел+карбоплатин с бевацизумабом или без него. Для лечения плоскоклеточного рака легкого рекомендованы гемцитабин+цисплатин, доцетаксел +цисплатин, винорелбин+цисплатин.

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

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

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

#### **Адьювантная химиотерапия.**

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

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

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Установить гистологический подтип на достаточном материале для проведения молекулярного исследования (проведение повторной биопсии при необходимости);</li> <li>• Прекращение курения;</li> <li>• Интеграция паллиативной помощи.</li> </ul>	
<b>Аденокарцинома Крупноклеточныйрак НМКРЛ</b>	<b>Плоскоклеточный рак</b>

<p>Определение:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EGFR мутация (1A)</li> <li>• ALK мутация (1A)</li> <li>• ROS1 мутация</li> <li>• BRAF мутация</li> <li>• PD-L1 экспрессии (1A)</li> <li>• MET мутация (пропуск 14 экзона)</li> <li>• для EGFR-позитивных больных при прогрессировании на фоне таргетной терапии тирозинкиназными ингибиторами 1 и 2 поколений показано выполнение повторных биопсий с определением мутации вторичной резистентности T790M</li> </ul>	<p>Необходимо рассмотреть мутацию EGFR и тест ALK у никогда не куривших или при смешанном гистологическом варианте</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рассмотреть ROS1 мутацию</li> <li>• BRAF мутацию</li> <li>• PD-L1 мутацию</li> </ul>
<p>Консолидирующая терапия для пациентов с неоперабельным процессом III стадии НМРЛ (определение статуса PD-L1 не требуется) без прогрессирования заболевания после 2 или более циклов химиолучевой терапии: Дурвалумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 недели, до 12 месяцев</p>	
<p>При метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK, независимо от уровня экспрессии PD-L1:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пембролизумаб, в комбинации с химиотерапией пеметрекседом и препаратом платины</li> <li>2. Атезолизумаб с последовательным введением бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина.</li> <li>3. Атезолизумаб с последовательным введением наб-паклитаксела и карбоплатина.</li> <li>4. Атезолизумаб во второй линии терапии взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ после предшествующей химиотерапии</li> <li>5. Атезолизумаб в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим НМРЛ при наличии экспрессии PD-L1 <math>\geq 50\%</math> на клетках опухоли или при наличии экспрессии PD-L1 <math>\geq 10\%</math> на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли</li> <li>6. При наличии мутации MET (с пропуском в 14 экзоне) рекомендован</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пембролизумаб, в комбинации с карбоплатином и паклитакселом, либо альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом – при метастатическом плоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого, Определение статуса PD-L1 не требуется.</li> <li>2. Атезолизумаб во второй линии терапии с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ после предшествующей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1;</li> <li>3. Атезолизумаб в первой линии терапии взрослых пациентов метастатическим НМРЛ при наличии экспрессии PD-L1 <math>\geq 50\%</math> на клетках опухоли или при наличии экспрессии PD-L1 <math>\geq 10\%</math> на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации.</li> </ol>



капматиниб*при распространенном или метастатическом НМРЛ	
--	--

**EGFR позитивная мутация**

*Первая линия терапии*

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

*Прогрессирование*

*Последующая линия*

*Необходимо определение мутации T790M с использованием гистологического, цитологического материала или плазмы*

Бессимптомное течение	Симптомы со стороны ЦНС	Симптомы со стороны др. органов	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Рассмотреть вопрос о локальном лечении;</li> <li>Назначение осимертиниба при T790M+; <ul style="list-style-type: none"> <li>Назначение амивантамаба при наличии EGFR инсерция Exon20+</li> </ul> </li> <li>При T790M- продолжить ранее</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рассмотреть вопрос о локальном лечении;</li> <li>Назначение осимертиниба при T790M+; <ul style="list-style-type: none"> <li>При T790M- продолжить ранее назначенный эрлотиниб или афатиниб или гефитиниб или</li> </ul> </li> </ul>	<p>ПРИ T790M+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Рассмотреть вопрос о локальном лечении;</li> <li>Назначение осимертиниба при T790M+;</li> <li>При изолированных очагах без T790M- продолжить ранее назначенный эрлотиниб или</li> </ul>	<p>ПРИ T790M-</p> <p>Продолжить проведение цитостатической терапии.</p>

назначенный эрлотиниб или афатиниб или gefitinib или эрлотиниб+ рамуцирумаб* или дакомитиниб	эрлотиниб+ рамуцирумаб* или дакомитиниб	афатиниб или gefitinib или дакомитиниб	
<i>Прогрессирование на фоне Осимертиниба</i>			
Бессимптомное течение	Симптомы со стороны ЦНС	Симптомы со стороны др. органов	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Рассмотреть вопрос о локальном лечении;</li> <li>Продолжить осимертиниб.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рассмотреть вопрос о локальном лечении;</li> <li>Продолжить осимертиниб.</li> </ul>	Продолжить проведение цитостатической терапии.	
<i>Прогрессирование</i>			
Продолжить проведение цитостатической терапии или рассмотреть применение иммунотерапии атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией Или рассмотреть применение иммунотерапии амивантамабом*			

<b>ALK позитивная мутация</b>			
<i>Первая линия терапии</i>			
В случае если ALK мутация обнаружена до проведения первой линии ХТ, назначить: Алектиниб или Бригатиниб или Лорлатиниб или Церитиниб или Кризотиниб		Если ALK мутация обнаружена во время проведения первой линии ХТ: завершить плановую химиотерапию, включая поддерживающую терапию. Продолжить терапию алектинибом или бригатинибом или лорлатинибом или церитинибом или кризотинибом	
<i>Последующая линия</i>			
Бессимптомное течение	Симптомы со стороны ЦНС	Симптомы со стороны др. органов	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Рассмотреть вопрос о локальном лечении;</li> <li>Продолжить кризотиниб;</li> <li>Продолжить алектиниб или бригатиниб или церитиниб или лорлатиниба</li> <li>Назначение</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рассмотреть вопрос о локальном лечении;</li> <li>Продолжить алектиниб или бригатиниб или церитиниб или лорлатиниб</li> <li>Назначение лорлатиниба</li> </ul>	<b>При изолированных симптомах:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Рассмотреть вопрос о локальном лечении;</li> <li>Продолжить кризотиниб;</li> <li>Продолжить алектиниб или бригатиниб или</li> </ul>	<b>При множественных симптомах:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Продолжить проведение цитостатической терапии</li> <li>Назначение лорлатиниба</li> </ul>

лорлатиниба		церитиниб или лорлатиниб	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Назначение лорлатиниба</li> </ul>			
При прогрессировании: продолжить проведение цитостатической терапии или назначить терапию лорлатинибом			
<i>Прогрессирование на алектинибе или бригадинибе или церитинибе или лорлатинибе</i>			
Бессимптомное течение	Симптомы со стороны ЦНС	Симптомы со стороны др. органов	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рассмотреть вопрос о локальном лечении;</li> <li>• Продолжить алектиниб или бригадиниб или церитиниб или лорлатиниб</li> <li>• Назначение лорлатиниба</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рассмотреть вопрос о локальном лечении;</li> <li>• Продолжить алектиниб или бригадиниб или церитиниб или лорлатиниб</li> <li>• Назначение лорлатиниба</li> </ul>	При изолированных симптомах: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рассмотреть вопрос о локальном лечении;</li> <li>• Продолжить алектиниб или бригадиниб или церитиниб или лорлатиниб</li> <li>• Назначение лорлатиниба</li> </ul>	При множественных симптомах: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Продолжить проведение цитостатической терапии</li> <li>• Назначение лорлатиниба</li> </ul>
При прогрессировании: проведение цитостатической терапии или рассмотреть применение иммунотерапии (атезолизумаб) при отсутствии противопоказаний			
* не зарегистрирован на территории Республики Казахстан			

<b>ROS1 позитивная мутация</b>
Первая линия терапии: Кризотиниб, Церитиниб <sup>#</sup>
<i>При прогрессировании на кризотинибе, или церитинибе<sup>#</sup>:</i> Продолжить кризотиниб или церитиниб <sup>#</sup> или назначение лорлатиниба
При множественных метастазах назначение лорлатиниба или проведение цитостатической терапии
* не зарегистрирован на территории Республики Казахстан
<sup>#</sup> 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)

<b>BRAF позитивная мутация</b>	
<i>Первая линия терапии:</i>	
1. Дабрафениб + траметиниб	2. Проведение цитостатической терапии

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

<b>Позитивная экспрессия PD-L1</b>	
<i>Первая линия терапии</i>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пембролизумаб, 200 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели или 400 мг каждые 6 недель (1-я линия терапии) –при метастатическом немелкоклеточном раке легкого с экспрессией PD-L1 <math>\geq 50\%</math> опухолевыми клетками, при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK).</li> <li>2. Атезолизумаб, 1200 мг в виде в/в инфузии в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим НМРЛ при наличии экспрессии PD-L1 <math>\geq 50\%</math> на клетках опухоли или при наличии экспрессии PD-L1 <math>\geq 10\%</math> на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации;</li> <li>3. Атезолизумаб 1200 мг в виде в/в инфузии, с последовательным введением бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов. После завершения индукции, в поддерживающем режиме без химиотерапии, атезолизумаб в дозе 1200 мг, с последовательной в/в инфузией бевацизумаба каждые 3 недели в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ, независимо от уровня экспрессии PD-L1;</li> <li>4. Атезолизумаб 1200 мг в виде в/в инфузии, с последовательным введением наб-паклитаксела и карбоплатина каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов. Наб-паклитаксел дополнительно в день 8 и день 15. После завершения фазы индукции, в поддерживающем режиме без химиотерапии, атезолизумаб 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации, независимо от уровня экспрессии PD-L1.</li> </ol>	
<i>Вторая линия терапии</i>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пембролизумаб, 200 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели или 400 мг каждые 6 недель – при местно-распространённом или метастатическом НМРЛ с экспрессией PD-L1 <math>\geq 1\%</math>, у ранее получавших как минимум один курс химиотерапии, включающей препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом пембролизумаб.</li> <li>2. Атезолизумаб 1200 мг в виде в/в инфузии во второй линии терапии взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ после</li> </ol>	

предшествующей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1.

*При прогрессировании:*

Продолжить проведение цитостатической терапии

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

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

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

### Системная терапия для плоскоклеточной карциномы

<i>ECOG 0-2</i>		<i>ECOG 3-4</i>
Проведение системной терапии, с оценкой ответа на проведенное лечение		Проведение паллиативной терапии
<i>При прогрессировании:</i>	<i>Частичная регрессия или стабилизация</i>	-
<p>При ECOG 0-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Проведение системной</li> </ul>	Довести курсы ХТ до 4-6 суммарно	-

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

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

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

#### Последующая терапия

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

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

<p><b>Положительная мутация EGFR</b> <u>Первая линия терапии:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Осимертиниб внутрь 80мг 1 раз в сутки, длительно;</li> <li>• Эрлотиниб 150мг внутрь, ежедневно, до прогрессии (в комбинации с гемцитабином 100 мг);</li> <li>• Дакомитиниб 45 мг внутрь 1 раз в сутки, длительно.</li> <li>• Гефитиниб 250 мг 1 раз всутки, внутрь, до прогрессии;</li> <li>• Афатиниб 40мг 1 раз в сутки внутрь, до прогрессии;</li> <li>• Рамуцирумаб* 10 мг/кг, в/в, каждые 2 нед. в комбинации с эрлотинибом 150 мг, внутрь, ежедневно;</li> </ul> <p><u>Последующие линии терапии:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Осимертиниб внутрь 80мг 1 раз в сутки, длительно;</li> <li>• В качестве альтернативы при невозможности своевременного назначения ингибиторов EGFR показана ХТ или химиоиммуноterapia по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> в/в + карбоплатин АУС<sub>6</sub> в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 курса, в дальнейшем - поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности.</li> <li>• Рамуцирумаб* 10 мг/кг, в/в, каждые 3 недели + доцетаксел (после платиносодержащих режимов первой линии НМРЛ, без предшествующей или с предшествующей иммуноtherapiей)</li> </ul>	<p><b>ROS1 мутация</b> <u>Первая линия терапии:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кризотиниб внутрь 250мг 2 раза в сутки, длительно</li> <li>• Церитиниб<sup>#</sup> 450мг 1 раз в сутки, длительно</li> </ul> <p><u>Последующая линия:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лорлатиниб 100 мг 1 раз в сутки, длительно</li> <li>• Церитиниб<sup>#</sup> 450 мг в сутки, длительно, при прогрессировании на кризотинибе</li> </ul>
	<p><b>Мутация BRAFV600E</b> <u>Первая линия терапии:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дабрафениб внутрь 150мг 2 раза в сутки, длительно + траметиниб внутрь 2 мг 1 раз в сутки, длительно</li> </ul> <p><u>Последующая линия:</u> Дабрафениб + траметиниб</p> <p><b>Мутация MET (с пропуском в 14 экзоне)</b> <u>Первая линия терапии:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Капматиниб* внутрь 400мг, дважды в сутки, длительно</li> </ul> <p><u>Последующая линия:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Капматиниб* внутрь 400мг, дважды в сутки, длительно</li> </ul>
<p><b>При положительной ALK-мутации</b> <u>Первая линия терапии:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Алектиниб внутрь 600 мг (четыре</li> </ul>	<p><b>PD-L1 экспрессия</b> <u>Первая линия терапии:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пембролизумаб, 200 мг в виде</li> </ol>

капсулы по 150 мг) два раза в сутки (суточная доза составляет 1200 мг), длительно.

- Бригатиниб внутрь 90 мг один раз в день в течение первых 7 дней, затем 180 мг один раз в день, длительно
- Кризотиниб внутрь 250мг 2 раза в сутки, длительно;
- Церитиниб внутрь 450мг 1 раз в сутки, длительно;
- Лорлатиниб 100 мг 1 раз в сутки, длительно

#### Последующие линии терапии:

- Алектиниб
- Бригатиниб
- Церитиниб
- Лорлатиниб 100 мг 1 раз в сутки, длительно
- Рамуцирумаб\* 10 мг/кг, в/в, каждые 3 недели + доцетаксел (после платиносодержащих режимов первой линии НМРЛ, без предшествующей или с предшествующей иммунотерапией)
- В качестве альтернативы при невозможности своевременного назначения ингибиторов ALK второго поколения показана ХТ или химиоиммунотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> в/в + карбоплатин АУС6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 курса, в дальнейшем - поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности.

внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели или 400 мг каждые 6 недель. С экспрессией PD-L1  $\geq 50\%$  опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK).

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

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

4. Атезолизумаб в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации, незав

#### Последующие линии терапии:

1. Пембролизумаб, 200 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели или 400 мг каждые 6 недель. С экспрессией PD-L1  $\geq 1\%$  опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, у ранее получавших как минимум один курс химиотерапии, включающей препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить



	<p>соответствующую специфическую терапию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом пембролизумаб.</p> <p>2. Атезолизумаб во второй линии терапии взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ после предшествующей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1.</p> <p><u>Последующие линии терапии:</u></p> <p>Атезолизумаб Ниволумаб Пембролизумаб</p>
<p>Консолидирующая терапия для пациентов с неоперабельным процессом III стадии НМРЛ (определение статуса PD-L1 не требуется) без прогрессирования заболевания после 2 или более циклов химиолучевой терапии: Дурвалумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 недели, до 12 месяцев</p>	
<p>Пембролизумаб, в комбинации с химиотерапией пеметрекседом и препаратом платины – при метастатическом неплоскоклеточном НМРЛ, при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK), 200 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели (1-я линия терапии). Определение статуса PD-L1 не требуется.</p>	
<p>Пембролизумаб, в комбинации с карбоплатином и паклитакселом, либо альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом - при метастатическом плоскоклеточном НМРЛ, 200 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели (1-я линия терапии). Определение статуса PD-L1 не требуется.</p>	
<p>* не зарегистрирован на территории Республики Казахстан</p>	

### Системная терапия для распространенного или метастатического процесса Варианты цитотоксической терапии при аденокарциноме, ККРЛ, НМКРЛ

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

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

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

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

3. Бевацизумаб следует назначать до прогрессирования.

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

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

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

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

8. Атезолизумаб в первой линии терапии взрослых пациентов с

местнораспространенным или метастатическим НМРЛ при наличии экспрессии PD-L1 $\geq$ 50% на клетках опухоли или при наличии экспрессии PD-L1 $\geq$ 10% на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации;

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

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

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

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

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

14. Комбинированный режим рамуцирумаба\* и эрлотиниба демонстрирует равную высокую эффективность у пациентов с активирующими мутациями в 19 и 21 экзоне (рамуцирумаб 10 мг/кг, в/в, каждые 2 нед. в комбинации с эрлотинибом 150 мг, внутрь, ежедневно).

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

### Варианты цитотоксической терапии при плоскоклеточной карциноме

ESOG 0-1	ESOG 2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Карбоплатин / наб - паклитаксел(категория1)</li> <li>• Карбоплатин / доцетаксел (категория 1)</li> <li>• Карбоплатин / гемцитабин (категория 1)</li> <li>• Карбоплатин / паклитаксел (категория 1)</li> <li>• Цисплатин / доцетаксел (категория1)</li> <li>• Цисплатин / этопозид (категория 1)</li> <li>• Цисплатин / гемцитабин (категория1)</li> <li>• Цисплатин / паклитаксел (категория1)</li> <li>• Гемцитабин / доцетаксел (категория1)</li> <li>• Гемцитабин / винорелбин (категория1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наб-паклитаксел(паклитаксел/доцетаксел)</li> <li>• Карбоплатин / наб-паклитаксел</li> <li>• Карбоплатин / доцетаксел</li> <li>• Карбоплатин / этопозид</li> <li>• Карбоплатин /гемцитабин</li> <li>• Карбоплатин / паклитаксел</li> <li>• Доцетаксел</li> <li>• Гемцитабин</li> <li>• Гемцитабин / доцетаксел</li> <li>• Гемцитабин /винорелбин</li> <li>• Паклитаксел</li> </ul>

1. Паклитаксел, связанный с альбумином, может заменить либо паклитаксел, либо доцетаксел у пациентов, у которых наблюдались реакции гиперчувствительности после приема паклитаксела или доцетаксела, несмотря на премедикацию, или для пациентов, у которых противопоказаны стандартные премедикации (например, дексаметазон, блокаторы H<sub>2</sub>, блокаторы H<sub>1</sub>).
2. Атезолизумаб в первой линии терапии взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ при наличии экспрессии PD-L1 ≥ 50% на клетках опухоли или при наличии экспрессии PD-L1 ≥ 10% на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации;
3. Атезолизумаб во второй линии терапии взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ после предшествующей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1;
4. Схемы на основе карбоплатина часто используются для пациентов с сопутствующими заболеваниями или у тех, кто не переносит цисплатин.
5. Афатиниб используется для лечения взрослых пациентов при плоскоклеточном типе рака легкого во второй линии терапии, если предшествующая химиотерапия дала недостаточный результат.

#### **МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК:**

##### **EP**

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

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

##### **ES**

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

Карбоплатин AUC 5-6 в 1 день

##### **IP**

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

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

1 раз в 3 нед

##### **IS**

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

Карбоплатин AUC 5-6 в 1 день

1 раз в 3 нед

##### **CAV**

Циклофосфамид 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + Доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день +

Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день

1 раз в 3 нед

##### **CDE**

Доксорубин 45 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + Циклофосфамид 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день

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

## CODE

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

Паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день за 3ч +Карбоплатин AUC 5-6 в 1-й день  
1 раз в 3–4 недели

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

Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1; 8-й день  
Цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день 1 раз в 3 недели

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

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

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

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

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

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

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

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

## Вторая линия химиотерапии МРЛ

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

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

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

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

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

### Тактика лечения «рецидивирующего» МРЛ

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

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

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

### Третья линия химиотерапии МРЛ

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

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

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

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Алкилирующие агенты – комплексные соединения платины	цисплатин	75 мг/м <sup>2</sup> 1-й день, в/в	А
	карбоплатин	AUC 5-6 1-й день, в/в	А
Препараты растительного и природного происхождения			
Микротрубочковые ингибиторы – таксаны	доцетаксел	75 мг/м <sup>2</sup> 1-й день, в/в	А
	паклитаксел	175 мг/м <sup>2</sup> 1-й день, в/в	А
Микротрубочковые ингибиторы – алколоиды барвинка	винорелбин	25 мг/м <sup>2</sup> 1, 8, 15 дни, в/в	А
Моноклональные антитела к факторам роста и их рецепторам	бевацизумаб	7,5-15 мг/кг 1 раз в 3 недели до прогрессирования, в/в	А
	дурвалумаб	10 мг/кг в/в	А
	атезолизумаб	1200 мг в виде в/в инфузии	А
Противоопухолевые антибиотики – антрациклины	доксорубицин	50-60 мг/м <sup>2</sup> 1-й день, в/в	В
Противоопухолевые антибиотики – флеомицины	блеомицин	30 мг, в/в, в/м, 1, 3 дни	С
Алкилирующие агенты – хлорэтиламины	ифосфамид	1500 мг/м <sup>2</sup> 1-5 дни, в/в	В
Антидот акролеина	месна	400 мг/м <sup>2</sup> , 3 раза в день 1-5 дни, в/в	В
Антиметоболиты – аналоги цитидина	гемцитабин	1000 мг/м <sup>2</sup> 1-й, 8-й и 15-й день, в/в	А
Антиметоболиты – антифолаты	метотрексат	2,5 мг в 1-й и 2-1 дни каждой недели, в/в	В
Ингибиторы	топотекан	0,75-1,25 мг/м <sup>2</sup> 1-	В

топоизомеразы I		3 дни, в/в	
	иринотекан	140 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, в/в	В
Ингибиторы топоизомеразы II	этопозид	100 мг/м <sup>2</sup> 1-5 дни, в/в	А
Противоопухолевое средство, антимацетолит	пеметрексед	500 мг м <sup>2</sup> день 1 раз в/в	А
Противоопухолевое средство, алкилирующее соединение	темозоломид	200 мг/м <sup>2</sup> в/в	В

\*не зарегистрирован на территории Республики Казахстан

#### 5.4 Хирургическое вмешательство:

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

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

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

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

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

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

**Показания к проведению РЧА опухолей легких:**



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

- сопутствующие заболевания;

- отказ пациента от хирургического лечения;

2) отсутствие внелегочных проявлений заболевания;

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

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

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

6) менее 3 метастазов в каждом легком;

7) диаметр опухоли до 4 см;

8) опухоли, визуализируемые при РКТ;

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

10) согласие больного на проведение лечения.

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

#### ***Абсолютные:***

1) некорректируемая коагулопатия;

2) сепсис;

3) метастатический плеврит.

#### ***Относительные:***

1) наличие у пациента искусственного водителя ритма;

2) опухолевые узлы прилежат к диафрагме либо располагаются ближе 1 см к прикорневым структурам;

3) расположение опухоли рядом с крупными сосудами (аорта, легочные артерии), пищеводом, грудной стенкой, диафрагмой;

4) близость сосудов > 3 мм в диаметре;

5) первичная опухоль не удалена;

6) более 3 метастазов в каждом легком;

7) общее количество метастазов более 6.

### **5.5 Дальнейшее ведение:**

Динамическое наблюдение за излеченными больными:

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

Методы обследования:

• общий анализ крови;

• биохимический анализ крови (белок, креатинин, мочеви́на, билирубин, АЛТ, АСТ, глюкозакрови);

• коагулограмма (протромбиновый индекс, фибриноген, фибринолитическая активность, тромботест);

• рентгенография органов грудной клетки (2 проекции);

• УЗИ шейных и надключичных лимфоузлов;

• УЗИ ОБП;

• Фибробронхоскопия;

• Спирография;

- компьютерная томография органов грудной клетки и средостения;
- МРТ головного мозга с контрастированием.

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

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

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

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

## **6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:**

### **6.1** Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Шатковская Оксана Владимировна – руководитель Департамента стратегического развития и международного сотрудничества АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 2) Елеусизов Аскар Мухтарович – руководитель Центра торакальной онкологии АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 3) Ким Виктор Борисович – доктор медицинских наук, руководитель Центра общей радиологии АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Председатель радиологического Совета.
- 4) Каримбаева Еркеш Мухтаровна – руководитель отдела клинической фармации ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр акимата города Нур-Султан».

### **6.2** Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

### **6.3** Рецензенты:

- 1) Нурманов Султанбек Рахимгалиевич – доцент кафедры интернатуры и резидентуры в онкологии НАО «Казахский национальный медицинский

университет имени С.Д.Асфендиярова», кандидат медицинских наук, профессор РАМ.

2) Ижанов Ерген Бахчанович – доктор медицинских наук, Центр абдоминальной онкологии АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии».

**6.4** Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

**6.5** Список использованной литературы:

1) Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого. М.: Радикс, 1994.

2) Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000.

3) IARC. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide GLOBOCAN 2012. <http://gco.iarc.fr/>

4) Jemal A, Ward EM, Johnson CJ et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. J Natl Cancer Inst 2017; 109: djx 0130.

5) Кайдарова Д.Р., Балтабеков Н.Т., Душимова З.Д., Шатковская О.В., и др. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2019 год (статистические и аналитические материалы), 2020 год, Алматы, КазНИИОиР.

6) Travis W.D. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Int. Agency Res. Cancer. 2015.

7) Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition, 1–241.

8) Planchard D. et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up //Originally published in 2018 Annals of Oncology. – 2018. – Т. 29. – С. iv192-iv237. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee

9) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. version1.2022 – December 7,2021.NCCN.org.

10) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small cell lung cancer. version3.2021-March23,2021.NCCN.org.

11) Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Published in 2018 – Ann Oncol (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237, Authors: D. Planchard, S. Popat, K. Kerr, S. Novello, E. F. Smit, C. Faivre- Finn, T. S. Mok, M. Reck, P. E. Van Schil, M. D. Hellmann & S. Peters, on behalf of the ESMO GuidelinesCommittee.

12) Early-Stage and Locally Advanced (non-metastatic) Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Published in 2017 – Ann Oncol (2017) 28 (suppl 4): iv1–iv21. Authors: P. E. Postmus, K. M. Kerr, M. Oudkerk, S. Senan, D. A. Waller, J. Vansteenkiste, C. Escriu and S. Peters.

13) Hanna N. H. et al. Therapy for stage IV non–small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO and OH (CCO) joint guideline update //Journal of Clinical Oncology. – 2021. – Т. 39. – №. 9. – С. 1040-1091.

14) Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11).

- 15) American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Edge S.B., Byrd D.R., Carducci M.A. et al., eds. New York: Springer;2009.
- 16) Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под редакцией Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. Москва2015г.
- 17) The chemotherapy Source Book, Fourth Edition, Michael C. Perry 2008 by Lippincot Williams&Wilkins.
- 18) Journal of Clinical Oncology Том 2, №3, стр 235, «Карциноид» 100 лет спустя: эпидемиология и прогностические факторы нейроэндокринных опухолей.
- 19) Ardill JE. Circulating markers for endocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *Ann Clin Biochem.* 2008;539-59.
- 20) Arnold R, Wilke A, Rinke A, et al. Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008, стр.820-7.
- 21) Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. *New Engl J Med.* 1999;340(3):190-195.
- 22) Griffin AM, Butow PN, Coates AS, et al. On the receiving end V: patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol.* 1996;7(2):189-195.
- 23) Osaba D, Zee B, Warr D, Kaizer L, Latreille J, Pater J. Quality of life studies in chemotherapy-induced emesis. *Oncology.* 1996;53(suppl1):92-95.
- 24) Morrow GR, Roscoe JA, Kirshner JJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ. Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT3 antiemetics. *Support Care Cancer.* 1998;6:244-247.
- 25) Bilgrami S, Fallon BG. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Postgrad Med.* 1993;94(5):55-58,62-64.
- 26) Адаптировано из 1 - Berger AM, Clark-Snow RA. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:2515–2523; Antiemetic Subcommittee *Ann Oncol* 1998;9:811–819.
- 27) J.D. Hainsworth “Nausea and vomiting”, *Abeloff’s Clinical Oncology (Fifth Edition)*, 2014,626-634.
- 28) Roila F et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy and radiotherapy induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. Clinical practice guidelines. *Annals of Oncology* 27: v 119- 133,2016.
- 29) Antiemetic guidelines: MASCC/ESMO 2016 [http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc\\_antiemetic\\_guidelines\\_english\\_2016\\_v.1.2.pdf](http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.2.pdf).
- 30) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 1, 2021–December 23, 2020.
- 31) P. Hesketh, M. G. Kris, et al. “Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update”. *Journal of Clinical Oncology.* Volume 35 (28), October 1, 2017 <http://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2017.74.4789>.
- 32) Yi-Long Wu., et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med,* Sep. 19, 2020; 383:1711-1723. DOI: 10.1056/NEJMoa2027071.
- 33) Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al: Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1454-1466, 2017

- 34) Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al: Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol* 36:2244-2250, 2018
- 35) Yun, J., Hong, M.H., et al. (2019). *Clinical Cancer Research*. 25(8) 2575-87, YH25448, an Irreversible EGFR-TKI with Potent Intracranial Activity in EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer, <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/25/8/2575>
- 36) Moores, S.L., Chiu, M.L., et al. (2016). *Cancer Research*. 76(13): 3942-53, A Novel Bispecific Antibody Targeting EGFR and cMet Is Effective against EGFR Inhibitor-Resistant Lung Tumors, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27216193/>
- 37) FDA approved Amivantamab for EGFR Exon 20-Mutant NSCLC, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34083225/>
- 38) Jiyeon Yun et al., *Cancer Discov*. 2020 Aug;10(8):1194-1209, Antitumor Activity of Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-cMet Bispecific Antibody, in Diverse Models of EGFR Exon 20 Insertion-Driven NSCLC, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32414908/>
- 39) Hida, Toyooki, et al. "Phase II study of ceritinib in alectinib-pretreated patients with anaplastic lymphoma kinase-rearranged metastatic non-small-cell lung cancer in Japan: ASCEND-9." *Cancer science* 109.9 (2018): 2863-2872.
- 40) ALTA-1L Study: A Phase 3 Study of Brigatinib Versus Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase Positive (ALK+) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (ALTA-1L) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02737501>
- 41) A Study of Brigatinib in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+), Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progressed on Alectinib or Ceritinib (ALTA-2) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03535740>
- 42) Ando K, Akimoto K, Sato H, et al. Brigatinib and Alectinib for ALK Rearrangement-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With or Without Central Nervous System Metastasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.
- 43) Food and Drug Administration et al. FDA Grants Accelerated Approval to Capmatinib for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. – 2020.
- 44) Huber RM, et al. *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl) [abstract 384]. Brigatinib (BRG) in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Long-term Efficacy and Safety Results From a Phase 1/2 Trial
- 45) Huber RM, et al. *J Clin Oncol*. 2018;Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(19\)33645-7/pdf](https://www.jto.org/article/S1556-0864(19)33645-7/pdf)
- 46) Tiseo M, et al. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl 2) [abstract 241]; Ou S-H, et al. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl) [abstract 1345P]. Intracranial Efficacy of Brigatinib (BRG) in Patients (Pts) With Crizotinib (CRZ)-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Baseline CNS Metastases
- 47) Srivastava K, et al. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:419-434. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis
- 48) Camidge DR, et al. *N Engl J Med*. 2018;379:2027-2039. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1810171>
- 49) Soria, Jean-Charles, et al. "First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised,

- open-label, phase 3 study." *The Lancet* 389.10072 (2017): 917-929.
- 50) Cho, Byoung Chul, et al. "Efficacy and safety of ceritinib (450 mg/d or 600 mg/d) with food versus 750-mg/d fasted in patients with ALK receptor tyrosine kinase (ALK)-positive NSCLC: primary efficacy results from the ASCEND-8 study." *Journal of Thoracic Oncology* 14.7 (2019): 1255-1265.
- 51) Shaw, Alice T., et al. "Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial." *The Lancet Oncology* 18.7 (2017): 874-886.
- 52) Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al: First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 383:2018-2029, 2020
- 53) Michels S, Massuti B, Schildhaus HU, et al: Safety and efficacy of crizotinib in patients with advanced or metastatic ROS1-rearranged lung cancer (EUCROSS): A European phase II clinical trial. *J Thorac Oncol* 14:1266-1276, 2019
- 54) Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al: Phase II study of crizotinib in East Asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 36:1405-1411, 2018
- 55) Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al: First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 383:2018-2029, 2020
- 56) Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al: Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: Results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 19:1654-1667, 2018
- 57) Landi L, Chiari R, Tiseo M, et al: Crizotinib in MET-deregulated or ROS1-rearranged pretreated non-small cell lung cancer (METROS): A phase II, prospective, multicenter, two-arms trial. *Clin Cancer Res* 25:7312-7319, 2019
- 58) Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al: Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: A multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 20:1691-1701, 2019