

ПОСТАНОВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
29 мая 2026 г. № 62

Об утверждении клинического протокола

На основании абзаца девятого части первой статьи 1 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХП «О здравоохранении», подпункта 8.3 пункта 8 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446, Министерство здравоохранения Республики Беларусь ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Утвердить клинический протокол «Диагностика и лечение рака легкого, мезотелиомы плевры и опухолей вилочковой железы (взрослое население)» (прилагается).
2. Главу 17 клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», утвержденного постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 июля 2018 г. № 60, исключить.
3. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

Министр

А.В.Ходжаев

СОГЛАСОВАНО

Брестский областной
исполнительный комитет

Витебский областной
исполнительный комитет

Гомельский областной
исполнительный комитет

Гродненский областной
исполнительный комитет

Могилевский областной
исполнительный комитет

Минский областной
исполнительный комитет

Минский городской
исполнительный комитет

Управление делами
Президента Республики Беларусь

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
29.05.2026 № 62

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

**«Диагностика и лечение рака легкого, мезотелиомы плевры
и опухолей вилочковой железы (взрослое население)»**

**ГЛАВА 1
ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к оказанию медицинской помощи взрослому населению в амбулаторных и стационарных условиях с раком легкого, мезотелиомой плевры и опухолями вилочковой железы (шифр

по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (далее МКБ-10) – С34 Злокачественное новообразование бронхов и легкого, С37 Злокачественные новообразования вилочковой железы, С45 Мезотелиома).

Наряду с шифрами МКБ-10 в настоящем клиническом протоколе для кодирования рака легкого, мезотелиомы плевры и опухолей вилочковой железы используются коды Международной классификации онкологических заболеваний (далее – МКБ-О) – системы кодирования новообразований по топографии (месту расположения) и морфологии (типу ткани). Пятизначный морфологический код по МКБ-О описывает гистологический тип новообразования и его биологические свойства (степень злокачественности).

2. Для целей настоящего клинического протокола используются основные термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь «О здравоохранении», а также следующие термины и их определения:

клинический объем облучения (clinical target volume) (далее – CTV) – объем облучения, включающий определяемый объем злокачественного новообразования (gross tumor volume) (далее – GTV) + дополнительный объем тканей (зоны высокого риска субклинического распространения злокачественного новообразования) в 0,8–1 см во всех направлениях, а также уровни непораженных лимфатических узлов (далее – лимфоузлов) с риском субклинического распространения злокачественного новообразования;

опухоль (новообразование) – патологическое образование, возникающее вследствие нарушения механизмов контроля деления, роста и дифференцировки клеток;

опухолевые клетки – клетки злокачественного новообразования;

планируемый объем облучения (planning target volume) (далее – PTV) – объем тканей для учета геометрических погрешностей, включающий CTV+3–5 мм во всех направлениях в зависимости от применяемых средств иммобилизации и методик лучевой терапии (далее – ЛТ);

поддерживающее лечение – медицинская помощь, направленная на медицинскую профилактику и устранение отрицательного воздействия на организм пациента как самого онкологического заболевания, так и противоопухолевого лечения в течение всего периода заболевания;

рак – злокачественное новообразование из эпителиальных тканей;

сигнальный лимфоузел – первый лимфоузел, получающий лимфу из первичного злокачественного новообразования;

AUC (area under curve) – площадь под фармакокинетической кривой для расчета карбоплатина;

GTV – весь объем поражения злокачественным новообразованием, определяемый любыми доступными методами диагностики, включающий как первичное злокачественное новообразование, так и пораженные злокачественным новообразованием лимфоузлы и другие анатомические структуры.

3. Классификация злокачественных новообразований представлена в приложении 1.

4. Первичная медицинская помощь пациентам с раком легкого, мезотелиомой плевры и опухолями вилочковой железы оказывается в районных организациях здравоохранения; специализированная медицинская помощь – в районных, областных (городских), республиканских организациях здравоохранения; высокотехнологичная медицинская помощь – в областных (городских) и республиканских организациях здравоохранения.

5. Первичную диагностику злокачественных новообразований органов грудной полости в амбулаторных и стационарных условиях осуществляют врачи общей практики, врачи-терапевты, врачи – торакальные хирурги, врачи-пульмонологи, врачи-фтизиатры.

6. После проведения диагностических исследований и верификации диагноза врачи-специалисты направляют пациента (по медицинским показаниям) на консультацию к врачу-онкологу для дальнейшего лечения.

7. Направление пациентов со злокачественными новообразованиями органов грудной полости для оказания им медицинской помощи в стационарных условиях

осуществляется в соответствии с Инструкцией о порядке направления пациентов для получения медицинской помощи в организации здравоохранения, утвержденной постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 7 октября 2025 г. № 137.

8. Для лечения пациентов со злокачественными новообразованиями грудной полости применяются схемы медикаментозного лечения заболеваний, включающие основные фармакотерапевтические группы лекарственных препаратов (далее – ЛП).

ЛП представлены по международным непатентованным наименованиям, а при их отсутствии – по химическим наименованиям по систематической или заместительной номенклатуре, с указанием пути введения, лекарственных форм и дозировок, режима дозирования и разовой (при необходимости суточной, максимальной разовой) дозы.

Применение ЛП осуществляется по медицинским показаниям в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем). Допускается включение в схему лечения ЛП по медицинским показаниям или в режиме дозирования, не утвержденными инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) и общей характеристикой ЛП (off-label).

При назначении ЛП off-label проводится врачебный консилиум для решения вопроса о необходимости назначения данного ЛП.

9. В каждой конкретной ситуации в интересах пациента при наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, с учетом индивидуальной непереносимости и (или) чувствительности) по решению врачебного консилиума объем диагностики и лечения расширяется с использованием других методов, не включенных в настоящий клинический протокол.

ГЛАВА 2

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ БРОНХОВ И ЛЕГКОГО

10. Шифр по МКБ-10 – С34 Злокачественное новообразование бронхов и легкого: С34.0 Главных бронхов, С34.1 Верхней доли, бронхов или легкого, С34.2 Средней доли, бронхов или легкого, С34.3 Нижней доли, бронхов или легкого, С34.8 Поражение бронхов или легкого, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций, С34.9 Бронхов или легкого неуточненной локализации.

11. Гистологическая классификация рака легкого (ВОЗ) представлена в приложении 2.

12. TNM классификация (применима к раку легкого, включая немелкоклеточный рак легкого (далее – НМРЛ), мелкоклеточный рак легкого (далее – МРЛ) и бронхопульмонарные карциноидные опухоли):

12.1. регионарные лимфоузлы – внутригрудные лимфоузлы (медиастинальные, корневые, долевы, междолевы, сегментарны и субсегментарны), лестничны и надключичны лимфоузлы;

12.2. клиническая классификация TNM:

T – первичная опухоль;

cTx – первичная опухоль не может быть оценена или опухоль, доказанная наличием злокачественных клеток в мокроте или бронхиальных смывах, но не выявляемая при лучевой диагностике или бронхоскопии;

cT0 – нет доказательства первичной опухоли;

cTis – рак in situ¹;

cT1 – опухоль 3 см и менее в наибольшем измерении, окруженная легочной паренхимой или висцеральной плеврой, без инвазии проксимальнее долевого бронха при бронхоскопии (то есть не в главном бронхе)²;

cT1mi – минимально инвазивная аденокарцинома³;

cT1a – опухоль размером 1 см или меньше в наибольшем измерении;

cT1b – опухоль размером более 1 см, но не более 2 см в наибольшем измерении;

cT1c – опухоль более 2 см, но не более 3 см в наибольшем измерении;

T2a – опухоль более 3 см, но не более 4 см в наибольшем измерении или опухоль не более 4 см с наличием одного или более приведенных ниже признаков:

распространение на главный бронх (до условной линии, соединяющей трахеобронхиальный угол и киль трахеи, но без вовлечения килля);

вовлечение висцеральной плевры;

распространение на прилежащую долю легкого;

сопровождается ателектазом или обструктивной пневмонией, которые распространяются на область корня легкого, с вовлечением части или всего легкого;

T2b – опухоль более 4 см, но не более 5 см в наибольшем измерении;

T3 – опухоль более 5 см, но не более 7 см или опухоль, которая непосредственно поражает одну из следующих анатомических структур:

париетальную плевру, грудную стенку (включая опухоли верхней борозды), перикард;

диафрагмальный нерв, непарная вена⁴, корешки грудных нервов (то есть, T1, T2), звездчатый ганглий;

или имеется отдельный опухолевый узел (узлы) в той же доле;

T4 – опухоль более 7 см или любого размера, которая поражает любые из следующих органов или анатомических структур:

средостение, тимус, трахея, возвратный гортанный нерв, блуждающий нерв, пищевод, диафрагма, сердце, аорта, верхняя и нижняя полые вены, интраперикардальные отрезки легочных артерий и вен, ветви дуги аорты, плечеголовые вены, подключичные сосуды, тела и дужки позвонков, спинномозговой канал, корешки шейных нервов, стволы плечевого сплетения,

или отдельный опухолевый узел (узлы) в другой доле на стороне поражения;

N – регионарные лимфоузлы:

Nx – регионарные лимфоузлы невозможно оценить;

N0 – нет метастазов в регионарных лимфоузлах;

N1 – метастазы в ипсилатеральных перибронхиальных и (или) ипсилатеральных прикорневых лимфоузлах и внутрилегочных узлах, включая поражение путем прорастания опухоли;

N2 – метастазы в ипсилатеральных средостенных и (или) субкаринальных лимфоузлах;

cN2a – метастазы в одной из групп медиастинальных лимфоузлов;

cN2b – метастазы в 2 и более группах медиастинальных лимфоузлов;

N3 – метастазы в контралатеральных медиастинальных лимфоузлах, лимфоузлах корня противоположного легкого, ипсилатеральных или контралатеральных прескаленных или надключичных лимфоузлах;

M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – отдаленные метастазы;

M1a – отдельный опухолевый узел (узлы) в противоположном легком; метастазы по плевре или перикарду, злокачественный плевральный или перикардиальный выпот⁵;

M1b – одиночный внегрудной метастаз в одном органе или органах в пределах одной системы органов⁶;

M1c – множественные внегрудные метастазы в одном или нескольких органах или одной или нескольких системах органов;

M1c1 – множественные внегрудные метастазы в одном органе или одной системе органов;

M1c2 – множественные внегрудные метастазы в нескольких органах или нескольких системах органов;

¹ Включает аденокарциному in situ и плоскоклеточный рак in situ.

² Поверхностно распространяющаяся опухоль любого размера с инвазивным компонентом, ограниченным стенкой бронха, инвазивный компонент которой ограничен стенкой бронха и распространяется проксимально до главного бронха, также классифицируется как T1a.

³ Одиночная аденокарцинома (не более чем 3 см в наибольшем измерении) преимущественным типом роста лепидик и размером инвазивного компонента не более 5 мм в наибольшем измерении в любом из фокусов. Инвазивные муцинозные аденокарциномы стадияруются как другие инвазивные аденокарциномы, то есть только размер инвазивного компонента используется для определения категории T (независимо от объема лепидного компонента).

⁴ T2 опухоли с этими характеристиками классифицируются как T2a, если размер составляет 4 см или меньше или не может быть определен, и T2b при размере более 4 см, но не больше 5 см.

⁵ Большинство плевральных (перикардиальных) выпотов при раке легкого связаны с опухолью. У отдельных пациентов многократные микроскопические исследования плевральной (перикардиальной) жидкости не выявляют опухолевых клеток, жидкость не геморагическая и не экссудат. Когда эти данные и клиническая оценка указывают, что выпот не связан с опухолью, выпот следует исключить как элемент стадирования.

⁶ Включает поражение одного нерегионарного лимфоузла.

12.3. патологическая классификация pTNM.

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

Гистологическое исследование образца(ов) прикорневой и медиастинальной лимфаденэктомии включает не менее 6 или более лимфоузлов. Три из этих лимфоузлов должны быть медиастинальными, включая субкаринальные лимфоузлы, и три – из лимфоузлов N1. Если все исследованные лимфоузлы не поражены, но их количество меньше, классифицируются как pN0.

Лимфоузлы обозначают в соответствии со схемой и таблицей определений согласно Международной ассоциации изучения рака легкого (International Association for the Study of Lung Cancer) (далее – IASLC), приведенными в дополнении TNM.

Анатомо-топографические границы групп лимфоузлов легких и средостения представлены в приложении 3;

12.4. группировка по стадиям рака легкого осуществляется для определения тактики лечения пациентов и представлена в приложении 4.

В стадировании рака легкого важное значение имеет определение локализации пораженных регионарных лимфоузлов.

ГЛАВА 3 ДИАГНОСТИКА РАКА ЛЕГКОГО

13. Обязательные диагностические исследования при раке легкого в амбулаторных и стационарных условиях:

медицинский осмотр, в том числе пальпаторное исследование лимфоузлов шеи с обеих сторон, надключичных, подмышечных;

общий анализ крови;

биохимический анализ крови: общий белок, мочевины, креатинин, общий билирубин (прямой, непрямой), глюкоза, аспартатаминотрансфераза (далее – АсАТ), аланинаминотрансфераза (далее – АлАТ), лактатдегидрогеназа (далее – ЛДГ), щелочная фосфатаза, кальций общий;

коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время (далее – АЧТВ), протромбиновое время (далее – ПВ), тромбиновое время (далее – ТВ), фибриноген;

общий анализ мочи;

электрокардиография (далее – ЭКГ);

ультразвуковое исследование (далее – УЗИ) органов брюшной полости;

рентгенография органов грудной клетки (далее – ОГК) в двух проекциях;

компьютерная томография (далее – КТ) ОГК;

КТ ангиография ОГК (далее – КТА ОГК) выполняется при планировании хирургического вмешательства при раке легкого центральной локализации, а также при

наличии признаков поражения медиастинальных, бронхопульмональных или лимфоузлов корня (корней) легкого;

фибробронхоскопия.

14. Дополнительные диагностические исследования (при наличии медицинских показаний):

позитронно-эмиссионная КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой, совмещенная с КТ (далее – 18F-ФДГ–ПЭТ/КТ) у пациентов с клинической II–III стадией рака легкого, подлежащих хирургическому лечению или ЛТ по радикальной программе;

магнитно-резонансная томография (далее – МРТ) или КТ головного мозга с контрастированием при планировании хирургического вмешательства у пациентов с III клинической стадией НМРЛ и у всех пациентов с МРЛ.

МРТ грудной клетки и основания шеи при раке верхушки легкого выполняется с целью уточнения наличия инвазии опухоли в подключичные сосуды, стволы плечевого сплетения, распространения опухоли в позвоночный канал;

исследование стернального пунктата на наличие опухолевых клеток при анемии, нейтропении или тромбоцитопении;

фиброгастродуоденоскопия (выполняется для исключения врастания опухоли в слизистую пищевода, исключения синхронного рака пищевода);

14.1. при планировании хирургического вмешательства:

определение группы крови по системам АВО и Резус;

обследование на сифилис (ИФА);

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ), щелочная фосфатаза, кальций общий);

коагулограмма: АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген – на этапе предоперационной подготовки;

маркеры вирусных гепатитов В (HBsAg) и С (anti-HCV);

маркеры ВИЧ-инфекции (HIV-Ag и anti-HIV);

определение функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1 секунду, форсированная жизненная емкость легких);

тест 6-минутной ходьбы (по медицинским показаниям);

фиброгастродуоденоскопия (для исключения эрозий, язв и опухолей желудка и двенадцатиперстной кишки).

Для оценки переносимости хирургического вмешательства и стратификации риска осложнений у пациентов старше 65 лет проводятся:

УЗИ сосудов нижних конечностей;

УЗИ брахиоцефальных артерий и их ветвей;

эхокардиография;

коронароангиография;

14.2. при наличии признаков поражения периферических лимфоузлов назначаются:

УЗИ периферических лимфоузлов;

инцизионная или эксцизионная биопсия измененных периферических лимфоузлов, при обоснованной невозможности выполнения – трепан-биопсия измененных лимфоузлов.

15. Определение степени распространенности рака легкого.

Стандартным диагностическим исследованием при оценке распространенности опухоли является КТ ОГК и верхнего этажа брюшной полости (печень, надпочечники). При раке легкого центральной локализации показана КТА ОГК.

Верификация метастатического поражения лимфоузлов средостения требуется в следующих случаях:

при увеличении медиастинальных лимфоузлов ≥ 1 см в наименьшем измерении по данным КТ;

при выявлении метаболически активных лимфоузлов средостения по данным 18F-ФДГ–ПЭТ/КТ;

биопсия медиастинальных лимфоузлов выполняется при медиастиноскопии, трансбронхиальной игольной биопсии (группы лимфоузлов № 1, 2, 4, 7) и чреспищеводной ультразвуковой эндоскопии (группы лимфоузлов № 1, 2, 4, 7, 8, 9), парастернальной медиастиноскопии или видео-ассистированной торакоскопии (далее – ВАТС);

ВАТС (при наличии КТ-признаков распространения опухолевого процесса на структуры средостения (аорту, легочный ствол, структуры сердца, позвоночник, верхнюю полую вену), диссеминации по плевре и наличия метастазов в паренхиме или бронхопульмональных лимфоузлах противоположного легкого);

диагностическая торакотомия – в качестве завершающего метода диагностики распространенности опухоли (в случае невозможности проведения ВАТС, а также при ее неинформативности).

При описании эндоскопической картины при наличии опухолевого поражения трахеобронхиального дерева указывается характер роста опухоли, ее локализация и размеры, а также отношение ее границ к ближайшим, проксимально и дистально расположенным анатомическим ориентирам, которыми являются трахеобронхиальный угол, карина трахеи, устье верхнедолевого, среднедолевого, нижнедолевого бронхов и бронха шестого сегмента.

Эндоскопические (трансбронхиальное и чреспищеводное) УЗИ информативны для уточнения наличия инвазии опухоли в трахею и главные бронхи, пищевод и аорту.

Отдаленные одиночные метастазы, выявленные при 18F-ФДГ–ПЭТ/КТ, требуют морфологического подтверждения.

Остеосцинтиграфия с технецием (^{99m}Tc) (если невозможна 18F-ФДГ–ПЭТ/КТ) выполняется при подозрении на наличие метастазов в костях (повышение уровня щелочной фосфатазы, кальция в сыворотке крови, болевой синдром). Предположения о наличии метастаза в кости по данным сцинтиграфии у операбельных пациентов подтверждаются рентгенологическим исследованием или биопсией.

16. Способы морфологической верификации опухоли:

16.1. у пациентов с установленным на основании клинико-рентгенологических данных диагнозом периферического рака легкого I–II стадии, которым планируется хирургическое вмешательство, достижение морфологической верификации до хирургического вмешательства не требуется. В таких случаях при выполнении хирургического вмешательства проводится пункционная биопсия опухоли или атипичная резекция легкого с опухолью со срочным морфологическим исследованием;

16.2. при раке легкого центральной локализации выполняется фибробронхоскопия с биопсией опухоли;

16.3. в случае невозможности выполнения хирургического вмешательства у пациента с предполагаемым диагнозом периферического рака легкого верификация диагноза осуществляется с помощью трансторакальной трепан-биопсии под ультразвуковым или КТ-контролем;

16.4. при невозможности выполнения трепан-биопсии морфологическая верификация опухоли осуществляется с помощью пункционной биопсии опухоли тонкой иглой;

16.5. у пациентов с нерезектабельным или метастатическим раком легкого до начала лечения необходимо получение морфологической верификации диагноза. Материал забирается в количестве, необходимом для иммуногистохимического исследования и молекулярно-генетического тестирования, проведение которых является обязательным для выбора варианта системной терапии. Цитологическая верификация является основанием для начала лечения только по решению врачебного консилиума;

16.6. альтернативными способами получения материала для гистологического исследования являются трепан-биопсии метастазов паренхиматозных органов (печень, надпочечник) под контролем УЗИ: эксцизионная (удаление узла), инцизионная (удаление

части узла), трепан-биопсия периферических лимфоузлов, пораженных метастазами опухоли (шейные, надключичные, прескаленные, подмышечные и иные);

16.7. при наличии плеврального и (или) перикардального выпота при невозможности верифицировать диагноз другим методом проводится цитологическое исследование выпота с последующим изготовлением цитологических блоков и проведением иммуноцитохимического исследования.

17. Молекулярно-генетические исследования при раке легкого.

У всех пациентов с немелкоклеточным неплоскоклеточным раком легкого IIIA–IVB стадий проводится молекулярно-генетическое тестирование опухолевой ткани на наличие активирующих мутаций в гене EGFR, реаранжировок генов ALK и ROS1, патогенных вариантов генов KRAS и BRAF.

У пациентов с плоскоклеточным раком проведение молекулярно-генетического исследования не требуется, за исключением случаев заболевания с клиническими особенностями, свидетельствующих о высокой вероятности мутаций (возраст < 50 лет, некурящие пациенты).

При выявлении мутации в гене KRAS в связи с взаимоисключающим характером генных нарушений дальнейшее молекулярное профилирование не выполняется.

18. PD-L1 тестирование показано:

при планировании иммунотерапии ингибиторами контрольных точек пациентам с нерезектабельным и метастатическим НМРЛ;

при планировании лечения распространенного НМРЛ или при прогрессировании опухолевого процесса в срок более 12 месяцев после завершения адъювантной химиотерапии (далее – ХТ). При дальнейшем прогрессировании распространенного НМРЛ проведение PD-L1 тестирования не показано;

для решения вопроса об адъювантной иммунотерапии НМРЛ после проведения радикального хирургического лечения и адъювантной ХТ у пациентов без мутации EGFR и реаранжировки ALK.

ГЛАВА 4 ЛЕЧЕНИЕ НМРЛ

19. Хирургическое лечение НМРЛ:

19.1. общие принципы лечения.

Методом выбора лечения пациентов с НМРЛ I–II стадий является хирургический.

Радикальным объемом хирургического вмешательства при НМРЛ являются стандартные, расширенные и (или) комбинированные лобэктомия, билобэктомия, пневмонэктомия. Во всех случаях обязательным является выполнение систематической лимфодиссекции.

Атипичная резекция или сегментэктомия применяются только в случаях непереносимости хирургического вмешательства в радикальном объеме или в других случаях, когда решение принимается врачебным консилиумом или лечение проводится в рамках научного протокола при наличии информированного согласия пациента.

При НМРЛ расстояние от макроскопически определяемого края опухоли до края отсечения вдоль оси пораженного бронха или крупного сосуда составляет не менее 15 мм, стенки предсердия – 15–20 мм, паренхимы легкого – 3 см, грудной стенки – 4–5 см. При выполнении резекции бронхов, сосудов, паренхимы легкого в ходе комбинированного или расширенного хирургического вмешательства выполняется срочное гистологическое исследование краев их отсечения. Ширина кольцевидного участка бронха или сосуда, передаваемых на срочное гистологическое исследование, составляет не менее 5 мм.

При наличии технической возможности стандартные оперативные вмешательства выполняются с применением ВАТС;

19.2. пациенты с НМРЛ периферической локализации стадий IA (T1N0), IB (T2aN0) без распространения на соседнюю долю и без централизации в сегментарный бронх и артерию у устья, (T2bN0) подлежат хирургическому лечению. Лобэктомия

с систематической лимфодиссекцией является минимальным стандартным объемом радикального хирургического вмешательства.

При наличии инвазии опухоли в висцеральную плевру соседней доли (T2a) выполняется атипичная резекции соседней доли или сегментэктомия с достижением клиренса не менее 3 см. При невозможности достижения клиренса выполняются билобэктомия или пневмонэктомия.

В случае выполнения хирургического вмешательства в радикальном объеме дополнительного лечения не требуется;

19.3. пациентам с НМРЛ II стадии объем оперативного вмешательства определяется степенью распространения и локализацией опухолевого поражения.

Распространение опухоли на сегментарный или долевого бронха на расстоянии менее 15–18 мм от устья долевого бронха исключает выполнение лобэктомии с аппаратным ушиванием культи бронха. В такой ситуации, а также при экстранодальном распространении опухоли из бронхопульмонального лимфоузла на стенку долевого бронха, показано выполнение клиновидной или циркулярной резекции соседних бронхов. В случае поражения правого нижнедолевого бронха выполняется нижняя билобэктомия.

При распространении опухоли на область устья долевого бронха, промежуточный и главный бронхи, а также нижнюю треть трахеи пневмонэктомия не является хирургическим вмешательством выбора. Во всех случаях оценивается возможность органосохраняющего хирургического лечения в объеме трахео-бронхо-ангиопластического оперативного вмешательства.

Инвазия опухоли в париетальную плевру, ребра, межреберные мышцы требует выполнения резекции грудной стенки, при необходимости – резекции поперечных отростков и тел грудных позвонков. Расстояние от опухоли до края отсечения составляет не менее 4,5–5,0 см;

19.4. лечение пациентов с IIIA стадией НМРЛ зависит от размера опухоли, наличия инвазии в окружающие структуры средостения, характера поражения медиастинальных лимфоузлов.

Опухоли размером 7 см и более без инвазии в соседние структуры подлежат хирургическому лечению в соответствии с принципами, изложенными в подпунктах 19.1–19.3 настоящего пункта клинического протокола.

Распространение опухоли на интраперикардальные отрезки легочных вен, позвонки, левое предсердие, верхнюю полую вену, аорту, ее ветви, плечеголовную вену, подключичные сосуды, трахею, легочный ствол и область его бифуркации, классифицируемое дескриптором T4, требует их резекции и реконструкции. Такие оперативные вмешательства выполняются с привлечением врачей-специалистов: врача-онколога-хирурга, врача-кардиохирурга, врача – рентгено-эндоваскулярного хирурга и требуют применения медицинского оборудования.

Пациенты с местно-распространенным НМРЛ с инвазией в структуры и органы средостения IIIA–IIIB (T4N0–2M0) для решения вопроса о тактике лечения направляются в государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова» (далее – РНПЦ ОМР им. Н.Н.Александрова).

При резектабельном раке Пэнкоста показано проведение неоадьювантной конкурентной химиолучевой терапии в разовой очаговой дозе (далее – РОД) 2 Гр, суммарной очаговой дозе (далее – СОД) 50 Гр. Через 3 недели проводится оценка эффективности лечения на основании следующих диагностических исследований:

МРТ ОГК;

КТА ОГК;

18F-ФДГ–ПЭТ/КТ (по медицинским показаниям).

У пациентов без признаков прогрессирования заболевания выполняется хирургическое вмешательство.

Пациенты с НМРЛ с инвазией в структуры верхней апертуры грудной клетки (рак Пэнкоста) (Т3-4N0–2M0) для решения вопроса о тактике лечения направляются в РНПЦ ОМР им. Н.Н.Александрова.

Лечебная тактика при T1–3N2 определяется характером поражения медиастинальных лимфоузлов.

При поражении медиастинальных лимфоузлов одной или двух групп, выявляемых инвазивными методами стадирования до хирургического вмешательства, лечение начинается или с двух-четырех курсов неоадьювантной полихимиотерапии (далее – ПХТ) с последующим хирургическим вмешательством у пациентов без признаков прогрессирования опухоли, или после хирургического вмешательства проводятся четыре курса адьювантной ПХТ.

Схемы неоадьювантной и адьювантной ПХТ НМРЛ представлены в приложении 5.

Поражение трех и более групп медиастинальных лимфоузлов или наличие конгломерата пораженных опухолью лимфоузлов нескольких групп являются фактором крайне неблагоприятного прогноза, поэтому в таких случаях хирургическое вмешательство производится только при осложненном течении заболевания (кровохарканье, легочное кровотечение распад в опухоли и иное).

Выявление во время оперативного вмешательства одиночных метастазов в пределах 1–2 групп медиастинальных лимфоузлов не является медицинским противопоказанием к его выполнению. После хирургического вмешательства у пациентов с нераспознанным до хирургического вмешательства поражением лимфоузлов средостения (pN2) проводятся четыре курса адьювантной ПХТ НМРЛ по схемам, изложенным в приложении 5.

Пациенты с НМРЛ IIIB (N3) стадии являются неоперабельными.

После радикального хирургического вмешательства (R0) адьювантная ЛТ не показана.

После нерадикального хирургического вмешательства (R1–2) выполняется резекция, если возможно, или проводится химиолучевая терапия. ЛТ в РОД 2 Гр до СОД 54 Гр (при R1) и СОД 66 Гр (при R2) или при невозможности проведения ПХТ – ЛТ в РОД 2 Гр до СОД 60 Гр (при R1) и СОД 70 Гр (при R2) на зоны опухолевого поражения;

19.5. при IV стадии НМРЛ хирургическое лечение показано при олигометастатическом опухолевом процессе.

К олигометастатическому раку легкого относятся случаи заболевания с максимум пятью метастазами в трех органах при наличии технической возможности радикального лечения всех опухолевых очагов.

Все пациенты с олигометастатическим НМРЛ направляются на лечение в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова.

Паллиативные хирургические вмешательства при раке легкого выполняются по жизненным показаниям, если возможно, в следующих случаях: при распаде в опухоли, ателектазе или угрозе легочного кровотечения.

Для реканализации трахеи и главных бронхов при опухолевой обструкции применяется стентирование, лазерная и фотодинамическая терапия. При трахеопищеводном свище показана установка пищевого стента.

20. Химиолучевая терапия НМРЛ в качестве основного метода лечения проводится пациентам, которым радикальное хирургическое лечение не показано в связи с функциональным состоянием, при отказе пациента от хирургического лечения или при первично нерезектабельной опухоли IIIA–B стадии.

21. Общие принципы проведения ЛТ.

Абсолютными медицинскими противопоказаниями для облучения являются:

эндоскопически определяемое прорастание опухолью слизистой пищевода;

некупируемое состояние пациента по шкале Карновского 40 % и менее.

Относительными медицинскими противопоказаниями для облучения являются:

наличие рентгенологически определяемого распада центральной опухоли бронхов более 1 см в диаметре, сопровождающегося кровохарканьем;

тяжелые инфекционные осложнения (эмпиема плевры, абсцедирование в ателектазе и иное) и острые инфекционные заболевания;
активная форма туберкулеза легких;
анемия ($Hb < 80$ г/л), лейкопения ($< 2,0 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения ($< 75 \times 10^9$ /л);
выраженные нарушения функции жизненно важных органов и систем: сердечно-сосудистой системы (недостаточность ПЖ ст. и более), печени (билирубин > 60 ммоль/л), почек (креатинин > 165 мкмоль/л);
перенесенные менее 6 месяцев назад инфаркт миокарда и инсульт;
психические расстройства в период обострения.

При наличии относительных медицинских противопоказаний проведение ЛТ откладывается до компенсации выявленных нарушений.

При проведении конформной ЛТ в условиях объемного планирования в GTV включаются все определяемые по данным клинического, инструментального и рентгенологического (включая 18F-ФДГ-ПЭТ/КТ) опухолевые очаги (первичная опухоль и регионарные лимфоузлы). При отсутствии данных 18F-ФДГ-ПЭТ/КТ исследования в объем облучения включается первичная опухоль и все лимфоузлы размером более 1 см, выявляемые при КТ исследовании в зонах, определяемых как пораженные.

При раке легкого центральной локализации для CTV к GTV добавляется зона в 1 см во всех направлениях и для PTV к CTV добавляется зона в 0,5 см во всех направлениях.

При периферическом раке легкого для первичного очага PTV определяется индивидуально в зависимости от смещения опухоли при дыхании, а для регионарных лимфоузлов PTV соответствует таковой как при центральном раке легкого.

В случае, если ЛТ не является первичным методом лечения, при планировании тактики лечения учитываются данные о состоянии опухолевого поражения (по данным КТ и (или) 18F-ФДГ-ПЭТ/КТ исследования) до проведения противоопухолевого лечения (ХТ и (или) хирургическое лечение).

ЛТ при НМРЛ проводится с использованием конформного 3D облучения, ЛТ с модуляцией интенсивности (Intensity-Modulated Radiation Therapy) (далее – IMRT), объемно-модулированная ЛТ (Volumetric Modulated Arc Therapy) (далее – VMAT). При проведении предлучевой подготовки целесообразно использовать данные 18F-ФДГ-ПЭТ/КТ исследования (при возможности), а также 4D планирование (при наличии соответствующего оборудования).

Лучевая нагрузка на критические органы при проведении ЛТ в программах радикального лечения соответствует следующим условиям:

легкие: дозу облучения 20 Гр получают не более 35 % объема обоих органов (за вычетом объема PTV), среднюю дозу < 23 Гр. Средняя доза на единственное оставшееся после пневмонэктомии легкое менее 10 Гр;

спинной мозг: максимальная доза в любой точке органа должна быть < 50 Гр при стандартном (2 Гр) режиме фракционирования и < 41 Гр при облучении дважды в день при РОД 1,5 Гр;

сердце: дозу облучения 40 Гр не более 30 % объема, 30 Гр – < 50 %. Средняя доза облучения на сердце не должна превышать 20 Гр;

пищевод: дозу облучения 60 Гр не более 17 % объема, 50 Гр – < 40 %, 35 Гр – < 50 %. Средняя доза облучения органа не более 34 Гр;

плечевое сплетение: максимальная доза в любой точке органа не более 66 Гр.

22. Методика ЛТ НМРЛ по радикальной программе.

В случае невозможности проведения хирургического лечения у пациентов I–II стадии при отсутствии медицинских противопоказаний проводится ЛТ по радикальной программе в РОД 2 Гр СОД 66–70 Гр.

Альтернативным вариантом при периферическом раке I–IIa стадии и размере опухоли, не превышающем 5 см в диаметре, является гипофракционированная стереотаксическая ЛТ с возможными режимами фракционирования: РОД 5 Гр СОД 50 Гр;

РОД 12 Гр СОД 48 Гр; РОД 7 Гр, СОД 35 Гр, РОД 7,5 Гр СОД 60 Гр в зависимости от дозовой нагрузки на органы риска.

При III стадии заболевания проводится химиолучевая терапия по радикальной программе в РОД 2 Гр СОД 60–70 Гр.

При проведении химиолучевой терапии предпочтительно использовать одновременное (конкурентное) проведение лекарственного и лучевого компонентов лечения последовательному.

Последовательное проведение ХТ и ЛТ применяется при общем состоянии по шкале ECOG 2 балла и при значительных размерах опухоли, когда подведение запланированной дозы к целевому объему невозможно из-за превышения лучевой нагрузки на критические органы. Целесообразность проведения химиолучевой терапии и ее особенности определяются совместным осмотром врача-онколога и врача – радиационного онколога. После проведения 2 курсов ПХТ повторный совместный осмотр врача-онколога и врача – радиационного онколога для решения вопроса о целесообразности проведения ЛТ.

23. При конкурентной химиолучевой терапии по радикальной программе ПХТ начинается в 1-й день дистанционной ЛТ.

Режимы ПХТ при проведении конкурентной химиолучевой терапии НМРЛ:

карбоплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) АUC 2 внутривенно еженедельно;

паклитаксел (концентрат для приготовления инфузионного раствора (раствора для инфузий) 6 мг/мл 16,7 мл, 5 мл во флаконе) 45–50 мг/м² внутривенно еженедельно, 3–4 курса.

Данный режим используется как при аденокарциноме, так и при плоскоклеточном раке;

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 75 мг/м² внутривенно в 1-й день;

пеметрексед (500 мг во флаконе в форме гептагидрата динатриевой соли пеметрекседа) 500 мг/м² внутривенно в 1-й день. Интервал между курсами 3 недели, 3 курса.

Данный режим лечения предпочтителен для пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ;

карбоплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) АUC 5 внутривенно в 1-й день;

пеметрексед (500 мг во флаконе в форме гептагидрата динатриевой соли пеметрекседа) 500 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (4 цикла), 3 курса.

Данный режим лечения предпочтителен для пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ;

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 50 мг/м² внутривенно в 1-й, 8-й, 29-й, 36-й дни;

этопозид (раствор для инъекций 20 мг/мл, порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг) 50 мг/м² внутривенно в 1–5-й и 29–33-й дни. Данный режим лечения предпочтителен для пациентов с плоскоклеточным раком.

24. Паллиативная ЛТ НМРЛ проводится при распространенных стадиях НМРЛ (III–IV) в РОД 3 Гр, СОД 30–45 Гр и направлена на облегчение симптомов (боли, кровохарканья, одышки), уменьшение размеров опухоли и улучшение качества жизни. Режим фракционирования подбирается индивидуально (с учетом симптомов, состояния пациента, целей лечения).

Решение о проведении эндобронхиальной ЛТ принимается врачебным консилиумом.

При сдавлении верхней полой вены ЛТ проводится в РОД 2 Гр с оценкой эффекта на СОД 46–50 Гр и решением вопроса о возможности продолжения лучевого лечения до СОД 60 Гр.

При сдавлении трахеи, сопровождаемом одышкой и (или) ширине просвета трахеи менее 1,0 см, лечение начинается с ЛТ РОД 0,5–1 Гр. В процессе лечения при

удовлетворительном состоянии пациента разовая доза увеличивается до 2 Гр, СОД 50–60 Гр.

Симптоматическая ЛТ при поражении позвоночника включает облучение пораженного позвонка: при отсутствии мягкотканого компонента и признаков сдавления спинного мозга преимущественным методом лечения является однократное облучение в РОД 8 Гр, при наличии мягкотканого компонента и (или) признаков сдавления спинного мозга (при поражении позвонков) проводится фракционированное облучение в РОД 4–3 Гр СОД 20–30 Гр.

25. При рецидиве НМРЛ в средостении и надключичных лимфоузлах проводится ЛТ или химиолучевая терапия на метаболически активные очаги поражения. Программа ЛТ зависит от предшествующего лечения. Если на предыдущих этапах лучевой компонент не использовался, то проводится курс ЛТ по радикальной программе по одной из методик, в зависимости от морфологической формы опухоли согласно пунктам 22–23 настоящего клинического протокола. Если на предыдущих этапах лечения использовалась ЛТ в том или ином объеме, назначается дополнительная ЛТ, эффект которой реализуется только при подведении доз не менее 30–40 Гр.

26. При НМРЛ и синхронном солитарном метастазе в головном мозге тактика лечения определяется врачебным консилиумом.

При метастатическом поражении головного мозга и количестве очагов ≤ 10 и размере ≤ 5 см предпочтительной является радиохирургия / стереотаксическая радиотерапия. Проведение облучения всего головного мозга после радиохирургии не требуется. Данный вид лечения используется в последующем при появлении новых очагов и невозможности проведения повторной радиохирургии / стереотаксической радиотерапии или хирургического лечения.

У пациентов с множественными метастазами в головном мозге проводится ЛТ на весь головной мозг в РОД 4 Гр, СОД 20–24 Гр (или РОД 3 Гр, СОД 30 Гр). Использование ЛТ оправдано у пациентов моложе 60 лет с индексом Карновского ≥ 70 и контроле над экстракраниальными очагами. У пациентов с индексом Карновского менее 70 предпочтительно проведение поддерживающего лечения. Вопрос о проведении ЛТ у данной категории пациентов принимается врачебным консилиумом.

27. Появление одиночного опухолевого узла в легком после радикального лечения при отсутствии других признаков прогрессирования рассматривается как второй метакхронный рак легкого и подлежит радикальному хирургическому вмешательству. При наличии медицинских противопоказаний к хирургическому вмешательству проводится ЛТ.

28. При выявлении метакхронного солитарного метастатического очага в печени у пациентов с НМРЛ после радикального хирургического вмешательства тактика лечения определяется врачебным консилиумом с обязательным обоснованием отказа от хирургического удаления метастаза.

29. Лекарственная противоопухолевая терапия НМРЛ включает таргетную терапию, ПХТ и монокимioterapiю цитостатиками, а также иммунотерапию ингибиторами иммунных контрольных точек:

29.1. у пациентов с метастатическим раком легкого с выявленной мутацией в гене EGFR (делеция в 19 экзоне, замена L758R в 21 экзоне) в первой линии проводится таргетная терапия EGFR-ингибиторами: эрлотиниб 150 мг 1 раз в сутки. У пациентов с метастатическим поражением головного мозга назначается осимертиниб 80 мг 1 раз в сутки врачебным консилиумом;

29.2. при прогрессировании на фоне приема EGFR-ингибиторов 1, 2 поколений проводится повторная биопсия опухоли с целью исключения гистологической трансформации и проведения молекулярно-генетического тестирования для выявления мутаций резистентности. У пациентов с выявленной мутацией T790M по решению врачебного консилиума назначается осимертиниб в дозе 80 мг в сутки. В случае гистологической трансформации опухоли тактика лечения определяется ее типом.

При олигопрогрессировании НМРЛ (появление или увеличение имевшихся ранее единичных метастатических очагов) проводится локальное лечение (ЛТ, радиохирurgia, хирургия) на фоне продолжения таргетной терапии.

После исчерпания возможностей таргетной терапии врачебным консилиумом принимается решение о назначении химиоиммунотерапии по схеме: карбоплатин, паклитаксел, бевацизумаб и атезолизумаб с последующим переходом на терапию атезолизумабом и бевацизумабом до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

Схемы иммунотерапии с атезолизумабом для лечения НМРЛ представлены в приложении 6;

29.3. у пациентов с метастатическим и местно-распространенным нерезектабельным раком легкого (при невозможности радикального химиолучевого лечения) с выявленной реаранжировкой ALK в первой линии проводится таргетная терапия ALK-ингибиторами (алектиниб по 600 мг 2 раза в сутки или бригатииниб 90 мг 1 раз в сутки 7 дней с последующей эскалацией дозы до 180 мг 1 раз в сутки). Предпочтительно начинать лечение с ALK-ингибиторов второго поколения (алектиниб, бригатииниб). При отсутствии ALK-ингибиторов второго поколения лечение начинается ALK-ингибитором первого поколения: кризотиниб в дозе 250 мг 2 раза в сутки;

29.4. при прогрессировании НМРЛ на фоне ALK-ингибиторов второго поколения врачебным консилиумом принимается решение о назначении ALK-ингибитора третьего поколения при наличии метастатического поражения головного мозга: лорлатиниб 100 мг 1 раз в сутки.

При олигопрогрессировании НМРЛ (появление или увеличение имевшихся ранее единичных метастатических очагов) проводится локальное лечение (ЛТ, радиохирurgia, хирургия) на фоне продолжения таргетной терапии.

После исчерпания возможностей таргетной терапии врачебным консилиумом принимается решение о назначении пациентам химиоиммунотерапии по схеме: карбоплатин, паклитаксел, бевацизумаб и атезолизумаб с последующим переходом на терапию атезолизумабом и бевацизумабом до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности;

29.5. у пациентов с метастатическим раком легкого с выявленной реаранжировкой ROS1 в первой линии проводится таргетная терапия кризотинибом в дозе 250 мг 2 раза в сутки;

29.6. у пациентов с метастатическим раком легкого с выявленной мутацией в гене BRAF врачебным консилиумом принимается решение о назначении таргетной терапии комбинацией BRAF и MEK ингибиторов: дабрафениб в дозе 150 мг 2 раза в сутки и траметиниб в дозе 2 мг 1 раз в сутки;

29.7. у пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 (PD-L1 на опухолевых клетках $\geq 50\%$ и (или) на иммунных клетках $\geq 10\%$) и наличием метастатического процесса в 1-й линии лечения проводится иммунотерапия атезолизумабом 1200 мг внутривенно 1 раз в 3 недели. Оценка эффекта проводится после 4-х введений. Лечение продолжается до прогрессирования или непереносимой токсичности.

У пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ при отсутствии активирующих мутаций в гене EGFR или транслокации ALK (а также при прогрессировании на специфической таргетной терапии) врачебным консилиумом принимается решение о назначении химиоиммунотерапии по схеме: карбоплатин AUC 5–6 + паклитаксел 175–200 мг/м² + атезолизумаб 1200 мг + бевацизумаб 15 мг/кг каждые 3 недели (4–6 курсов). Режим проводится пациентам с экспрессией PD-L1 $< 50\%$ на опухолевых клетках или $< 10\%$ на иммунных клетках, а также у пациентов с массивным метастатическим поражением (суммарный диаметр опухолевых очагов ≥ 108 мм) независимо от уровня PD-L1-экспрессии. После завершения индукционной терапии проводят терапию атезолизумабом 1200 мг с бевацизумабом 15 мг/кг до прогрессирования или непереносимой токсичности.

По истечении двух лет терапии и при отсутствии прогрессирования врачебным консилиумом принимается решение о целесообразности продолжения иммунотерапии;

У пациентов без активирующих мутаций и отсутствии медицинских показаний для проведения иммунотерапии показана ПХТ.

Схемы ПХТ при метастатическом НМРЛ без активирующих мутаций и при отсутствии медицинских показаний для проведения иммунотерапии представлены в приложении 7;

29.8. выбор дальнейшей терапии у пациентов с прогрессированием заболевания после использования ЛП первой линии осуществляется индивидуально и определяется предшествующим видом лечения, длительностью ответа, гистологическим типом опухоли, общим состоянием пациента, оцененным по шкале ECOG, представленной в приложении 8, и наличием возможностей для локального воздействия.

У пациентов, ранее получавших иммунотерапию (в составе химиоиммунотерапии или в монорежиме), показано проведение ХТ второй линии:

при неплоскоклеточном варианте рака легкого – пеметрексед, доцетаксел или гемцитабин;

при плоскоклеточном варианте рака легкого – доцетаксел, винорелбин или гемцитабин.

Схемы монокимиотерапии 2-й линии лечения НМРЛ представлены в приложении 9.

У пациентов, не получавших иммунотерапию ранее, при прогрессировании заболевания после платиносодержащей ХТ и отсутствии активирующих мутаций врачебным консилиумом принимается решение о проведении иммунотерапии атезолизумабом, независимо от уровня экспрессии PD-L1. Лечение продолжается до прогрессирования или непереносимой токсичности. При длительном ответе на платиносодержащую ХТ в первой линии (более 6 месяцев) повторно назначается платиносодержащая ХТ.

Пациентам с прогрессированием НМРЛ после адъювантной ХТ в срок менее 12 месяцев после ее окончания, врачебным консилиумом принимается решение о назначении иммунотерапии атезолизумабом, независимо от уровня экспрессии PD-L1.

При дальнейшем прогрессировании НМРЛ решением врачебного консилиума назначается одна из схем лекарственной терапии в монорежимах, которые представлены в приложении 9.

30. Оценка рентгенологического эффекта ХТ и таргетной терапии проводится по критериям RECIST v1.1 с сопоставлением суммарных размеров измеряемых очагов с минимальной зарегистрированной величиной (надиром).

При проведении иммунотерапии оценка ее эффективности проводится с использованием модифицированных критериев imRECIST, учитывающих особенности иммунного ответа. Интерпретация данных оценки эффективности иммунотерапии проводится в рамках врачебного консилиума.

В случаях сомнительной динамики заболевания (увеличение размеров очагов, появление новых очагов при стабильном клиническом состоянии) для исключения феномена «псевдопрогрессирования» проводится повторное рентгенологическое исследование.

ГЛАВА 5 ЛЕЧЕНИЕ МРЛ

31. Хирургическое лечение МРЛ показано пациентам с распространенностью опухоли T1–2N0M0, I стадии. Принципы хирургического лечения аналогичны принципам лечения НМРЛ, изложенным в подпунктах 19.1–19.3 пункта 19 настоящего клинического протокола.

После хирургического вмешательства проводится 4 курса адъювантной ХТ с профилактическим облучением головного мозга в СОД 25 Гр (10 фракций по 2,5 Гр) или 30 Гр (15 фракций по 2 Гр, 5 фракций в неделю) между 2-м и 3-м курсами ХТ.

32. После выполнения радикального хирургического вмешательства пациентам с МРЛ показано проведение 4 курсов адъювантной ПХТ по следующим схемам:

этопозид (раствор для инъекций 20 мг/мл, порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг) 100–120 мг/м² внутривенно в течение 30–60 минут в 1–3 дни;

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 60–75 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день. Интервал между курсами 3 недели;

карбоплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) AUC 5–6 внутривенно в 1-й день;

этопозид (раствор для инъекций 20 мг/мл, порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг) 100 мг/м² внутривенно в 1-й, 2-й, 3-й дни.

33. При местно-распространенном МРЛ (Т3-4, N1-3M0 (без отдаленных метастазов)) показана химиолучевая терапия:

33.1. специальное лечение неоперабельных пациентов с МРЛ начинается с курсов ПХТ. ЛТ по радикальной программе проводится после 4 курсов ПХТ.

Объем облучения определяется на основании 18F-ФДГ-ПЭТ/КТ и КТ до и после ПХТ.

Дистанционная ЛТ осуществляется при РОД 1,5 Гр два раза в день при интервале между фракциями 6 часов (дневная доза 3 Гр) до СОД 45 Гр или при РОД 2 Гр до СОД 60–70 Гр.

В случае полной регрессии первичных опухолевых очагов проводится профилактическое облучение всего головного мозга в СОД 25 Гр (10 фракций по 2,5 Гр) или по 30 Гр (15 фракций по 2 Гр, 5 фракций в неделю) после 4 курсов ПХТ;

33.2. паллиативная ЛТ проводится пациентам с МРЛ с наличием отдаленных метастазов (M1) или отдельно лежащих опухолевых узлов в легочной ткани (Т3-4N1-3M0) после завершения курсов ПХТ. В этом случае ЛТ ограничивается локальным облучением зон опухолевого поражения, угрожающих жизни или существенно ухудшающих качество жизни пациента до СОД 30–39 Гр, РОД 3 Гр.

При наличии бессимптомных метастазов в головном мозге лечение начинается с 4–6 курсов ПХТ с облучением головного мозга в межкурсовом периоде.

У пациентов с метастазами в головном мозге и наличием неврологической симптоматики лечение начинается с облучения головного мозга с последующим проведением 4–6 циклов ПХТ. В случае жизнеугрожающих симптомов при олигометастатическом поражении головного мозга проводится ЛТ. При планировании ЛТ предпочтителен метод стереотаксической ЛТ. При множественных очагах или вовлечении мозговых оболочек показано облучение всего объема головного мозга в паллиативном режиме 30–36 Гр за 10–12 фракций.

При синдроме сдавления верхней полой вены лечение начинается с ПХТ, далее проводится ЛТ по схеме, изложенной в подпункте 33.1 настоящего клинического протокола;

33.3. у пациентов с III–IV стадиями МРЛ с локально-распространенным опухолевым процессом или при невозможности проведения химиолучевого лечения решением врачебного консилиума назначается химиоиммунотерапия с атезолизумабом с последующим введением атезолизумаба 1200 мг внутривенно 1-й день каждые 3 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности. Оценка эффекта от проводимого лечения осуществляется после каждых 4-х введений. Определение уровня экспрессии PD-L1 не требуется.

Для лечения распространенного МРЛ используется режим химиоиммунотерапии с атезолизумабом:

карбоплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) AUC 5 внутривенно в 1-й день;

этопозид (раствор для инъекций 20 мг/мл, порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг) 100 мг/м² внутривенно в 1-й, 2-й, 3-й дни;

атезолизумаб (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1200 мг/20 мл во флаконе) 1200 мг внутривенно 1-й день каждые 3 недели в течение 4 циклов с последующими введениями атезолизумаба 1200 мг в монорежиме в 1-й день каждые 3 недели.

Схемы ПХТ 1-й линии при распространенных стадиях МРЛ представлены в приложении 10.

Схемы противоопухолевой лекарственной терапии 2-й и последующих линий лечения при распространенных стадиях МРЛ представлены в приложении 11.

ГЛАВА 6

МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЛЕГКОГО

34. Медицинское наблюдение пациентов со злокачественными новообразованиями легкого в течение первых трех лет после завершения лечения осуществляется в организациях здравоохранения онкологического профиля согласно территориальной принадлежности, в последующем – в организациях здравоохранения районного (городского) уровней у врачей-специалистов по профилю заболевания под контролем врачей-онкологов.

35. Кратность медицинского наблюдения пациентов с НМРЛ – каждые 3 месяца в течение первого года медицинского наблюдения, каждые 6 месяцев – в течение последующих 2-х лет и далее – 1 раз в год до 5 лет.

36. Перечень обязательных диагностических исследований у пациентов с НМРЛ в период медицинского наблюдения:

медицинский осмотр с уточнением статуса курильщика пациента;

общий анализ крови;

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;

КТ ОГК и УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (после проведенного радикального лечения) выполняются каждые 6 месяцев в течение первых двух лет, далее 1 раз в год на протяжении 5 лет;

фибробронхоскопия через 1 и 3 месяца и далее ежегодно для исключения местного рецидива и ранней диагностики метастатического рака.

Медицинским показанием к выполнению фибробронхоскопии является хирургическое вмешательство с бронхопластической процедурой – циркулярной резекцией бронхов.

37. По медицинским показаниям осуществляется госпитализация пациента и выполняются дополнительные диагностические исследования:

биопсия периферических лимфоузлов и органных метастазов;

радиоизотопное исследование;

18F-ФДГ-ПЭТ/КТ.

38. Медицинское наблюдение пациентов с МРЛ при достижении полного регресса при локальной или распространенной стадии болезни после профилактического облучения головного мозга и перечень диагностических исследований, проводимый во время медицинского наблюдения, осуществляется следующим образом:

38.1. локальная стадия МРЛ:

медицинский осмотр;

КТ ОГК, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием каждые 3 месяца в течение 1–2 лет, далее – каждые 6 месяцев в течение 3-го года медицинского наблюдения и далее – ежегодно;

МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием каждые 3 месяца в течение 1–2 лет, далее – каждые 6 месяцев в течение 3-го года медицинского наблюдения и далее – ежегодно;

38.2. распространенная стадия МРЛ:

медицинский осмотр;

КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза каждые 2 месяца в течение 1-го года, далее – каждые 3–4 месяца в течение 2–3-го года медицинского наблюдения, далее – каждые 6 месяцев в течение 4–5-го года медицинского наблюдения и далее – ежегодно пожизненно;

МРТ головного мозга каждые два месяца в течение 1-го года, далее – каждые 3–4 месяца в течение 2–3-го года медицинского наблюдения, далее – каждые 6 месяцев в течение 4–5-го года медицинского наблюдения и далее – ежегодно пожизненно.

Каждому курящему пациенту с установленным диагнозом рака легкого рекомендуется отказ от курения.

ГЛАВА 7 КЛАССИФИКАЦИЯ МЕЗОТЕЛИОМЫ

39. Шифр по МКБ-10 – С45.0 Мезотелиома плевры, С45.1 Мезотелиома брюшины, С45.2 Мезотелиома перикарда, С45.7 Мезотелиома других локализаций, С45.9 Мезотелиома неуточненная.

Мезотелиома плевры – злокачественная опухоль, исходящая из клеток мезотелия, покрывающего легкое снаружи и грудную стенку изнутри.

Мезотелиома брюшины – злокачественная опухоль, исходящая из клеток мезотелия, покрывающего брюшную стенку изнутри и органы брюшной полости. По системе TNM не классифицируется.

Мезотелиома перикарда – злокачественная опухоль, исходящая из клеток мезотелия, покрывающего перикард изнутри. По TNM не классифицируется.

40. Гистологическая классификация мезотелиомы (ВОЗ) представлена в приложении 12.

41. Классификация TNM:

T – первичная опухоль:

T_x – опухоль не может быть оценена;

T_{is} – опухоль визуально не определяется, но в гистологическом препарате после проведения иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований установлен диагноз;

T₁ – опухоль вовлекает только париетальную плевру, с одной стороны, суммарно ≤ 12 мм с вовлечением междолевой плевры ≤ 5 мм или без вовлечения междолевой плевры;

T₂ – опухоль поражает только париетальную плевру с одной стороны суммарно ≤ 12 мм с вовлечением междолевой плевры > 5 мм с прорастанием: в медиастинальный жир, висцеральную плевру. Солитарный узел прорастает в мягкие ткани грудной стенки или опухоль поражает только париетальную плевру с одной стороны суммарно > 12 мм, но ≤ 30 мм. Отсутствует прорастание опухоли в диафрагму трансмурально;

T₃ – опухоль поражает с одной стороны париетальную плевру > 30 мм суммарно с вовлечением или без междолевой плевры > 5 мм с прорастанием: медиастинальный жир, висцеральную плевру. Солитарный узел прорастает в мягкие ткани грудной стенки, перикард, внутригрудную фасцию;

T₄ – опухоль поражает плевру с одной стороны с прорастанием в одну или несколько тканей: ребра, брюшину (прямая инвазия через диафрагму), противоположную плевру (прямая инвазия), пищевод, трахею, сердце, крупные сосуды (аорта и ее ветви, верхняя полая вена, нижняя полая вена), позвонки, межпозвонковые отверстия, спинной мозг или плечевое сплетение, сквозное прорастание диафрагмы, перикарда (трансмуральное с или без злокачественного перикардального выпота);

N – регионарные лимфоузлы:

Nx – регионарные лимфоузлы не могут быть оценены;

N0 – регионарные лимфоузлы не поражены;

N1 – метастазы во внутригрудных регионарных лимфоузлах на стороне поражения (включая бронхопульмональные, корневые, паратрахеальные, субкаринальные, аортопульмональные, параэзофагеальные, межреберные, парастернальные, кардиодиафрагмальные);

N2 – метастазы во внутригрудных регионарных лимфоузлах на противоположной стороне или метастазы в надключичных лимфоузлах с любой стороны;

M – отдаленные метастазы:

Mx – отдаленные метастазы не могут быть оценены;

M0 – отсутствие отдаленных метастазов;

M1 – наличие отдаленных метастазов.

42. Стадирование опухолевого процесса осуществляется для определения тактики лечения пациентов.

Группировка по стадиям мезотелиомы плевры представлена в приложении 13.

ГЛАВА 8 ДИАГНОСТИКА МЕЗОТЕЛИОМЫ

43. Обязательные диагностические исследования при мезотелиоме плевры в амбулаторных и стационарных условиях:

медицинский осмотр;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

определение группы крови по системам ABO и Резус;

анализ крови на сифилис (ИФА);

анализ крови на гепатиты В и С (HBsAg, HBcAg);

биохимический анализ крови: общий белок, мочевины, креатинин, общий билирубин (прямой, непрямой), глюкоза, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, кальций общий;

коагулограмма: АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген;

ЭКГ;

исследование функции внешнего дыхания;

трахеобронхоскопия;

фиброэзофагогастродуоденоскопия;

¹⁸F-ФДГ-ПЭТ/КТ;

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;

плевральная пункция с цитологическим исследованием плевральной жидкости.

44. Дополнительные диагностические исследования (по медицинским показаниям) в стационарных условиях:

ВАТС с биопсией плевры (забор участков плевры с подлежащими мягкими тканями);

лапароскопия с биопсией брюшины (при подозрении на поражение брюшины);

видеомедиастиноскопия;

КТА ОГК;

КТА органов брюшной полости;

коагулограмма: Д-димеры.

ГЛАВА 9 ЛЕЧЕНИЕ МЕЗОТЕЛИОМЫ

45. Комплексное лечение мезотелиомы плевры функционально операбельным пациентам:

45.1. лечение 0 стадии (рак in situ) и локализованной мезотелиомы плевры – хирургическое, выполняется плеврэктомия;

45.2. при I стадии выполняется плеврэктомия и, при наличии технического обеспечения, внутриплевральная перфузионная термохимиотерапия (далее – ТХТ):

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 120 мг/м²;

винорелбин (флакон содержит 10 мг или 50 мг винорелбина) 30 мг/м²; температура 42°C; время процедуры 1 час (при отсутствии возможности проведения внутрисполостной ТХТ равнозначной заменой является 4 курса индукционной ХТ);

45.3. при лечении II–IIIА стадии мезотелиомы на первом этапе при наличии технического обеспечения проводится внутриплевральная перфузионная ТХТ:

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 120 мг/м²;

винорелбин (флакон содержит 10 мг или 50 мг винорелбина) 30 мг/м², температура 42°C, время процедуры 1 час (при отсутствии возможности проведения внутрисполостной ТХТ равнозначной заменой является 4 курса индукционной ХТ).

Через 3–4 недели лечение завершается проведением 4 курсов адъювантной ПХТ.

Индукционная и адъювантная ПХТ проводится по следующим схемам:

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 75 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с предгидратацией и постгидратацией в 1-й день;

пеметрексед (500 мг во флаконе в форме гептагидрата динатриевой соли пеметрекседа) 500 мг/м² внутривенная инфузия в течение 10 минут в 1 день. Интервал между курсами 21 день

или

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 80–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с предгидратацией и постгидратацией в 1 день;

винорелбин (флакон содержит 10 мг или 50 мг винорелбина) 30 мг/м² внутривенная инфузия в течение 6–10 минут в 1 и 8 дни. Интервал между курсами 21 день.

46. Пациенты I–IIIА стадии эпителиоидного, бифазного и десмопластического типа опухоли получают лечение аналогично изложенному в подпункте 45.3 пункта 45 настоящего клинического протокола, а пациенты с саркоматоидным типом опухоли независимо от стадии опухолевого процесса получают только ХТ лечение.

47. В качестве паллиативного лечения мезотелиомы назначается системное ХТ лечение, которое проводится следующим группам пациентов:

I–IIIА стадии мезотелиомы при прогрессировании заболевания после проведенного лечения, для которых хирургическое и комплексное лечение непереносимо;

IIIВ–IV стадии мезотелиомы;

с саркоматоидным типом мезотелиомы;

с мезотелиомой перикарда и неоперабельным пациентам с мезотелиомой брюшины.

Используются следующие схемы ПХТ:

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 75 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с предгидратацией и постгидратацией в 1 день;

пеметрексед (500 мг во флаконе в форме гептагидрата динатриевой соли пеметрекседа) 500 мг/м² внутривенная инфузия в течение 10 минут в 1 день. Интервал между курсами 21 день

или

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 80–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с предгидратацией и постгидратацией в 1 день;

винорелбин (флакон содержит 10 мг или 50 мг винорелбина) 30 мг/м² внутривенная инфузия в течение 6–10 минут в 1 и 8 дни. Интервал между курсами 21 день

или

гемцитабин (флакон объемом 10 мл содержит активное вещество гемцитабин (в виде гемцитабина гидрохлорида) – 200 мг, флакон объемом 50 мл содержит активное вещество

гемцитабин (в виде гемцитабина гидрохлорида) 1000 мг) 1000–1250 мг/м² внутривенная инфузия в течение 30 минут в 1-й, 8-й и 15-й дни;

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 80–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с предгидратацией и постгидратацией в 1 день. Интервал между курсами 21 день.

48. Лечение мезотелиомы брюшины проводится по тем же принципам, что и лечение мезотелиомы плевры. Пациентам с резектабельным опухолевым процессом на первом этапе выполняется перитонэктомия с удалением большого и малого сальников и, при наличии технического обеспечения, проводится внутрибрюшная ТХТ:

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 120 мг/м²/л; винорелбин (флакон содержит 10 мг или 50 мг винорелбина) 30 мг/м²/л и доксорубицин (1 флакон с 5 мл раствора содержит 10 мг доксорубина гидрохлорида (2 мг/мл), 1 флакон с 25 мл раствора содержит 50 мг доксорубина гидрохлорида (2 мг/мл)) 15 мг/м²/л, температура 42°C, время процедуры 1 час.

В последующем проводится 4 курса адъювантной ПХТ по следующим схемам:

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 75 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с предгидратацией и постгидратацией в 1 день;

пеметрексед (500 мг во флаконе в форме гептагидрата динатриевой соли пеметрекседа) 500 мг/м² внутривенная инфузия в течение 10 минут в 1 день. Интервал между курсами 21 день

или

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 80–100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с предгидратацией и постгидратацией в 1 день;

винорелбин (флакон содержит 10 мг или 50 мг винорелбина) 30 мг/м² внутривенная инфузия в течение 6–10 минут в 1 и 8 дни. Интервал между курсами 21 день.

49. Лечение мезотелиомы перикарда – только системная ХТ.

ГЛАВА 10

МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МЕЗОТЕЛИОМОЙ

50. Медицинское наблюдение пациентов с мезотелиомой в течение первых трех лет после завершения лечения осуществляется в организациях здравоохранения онкологического профиля согласно территориальной принадлежности, в последующем – в организациях здравоохранения районного (городского) уровней у врачей-специалистов по профилю заболевания под контролем врачей-онкологов.

51. Кратность медицинского наблюдения после радикального лечения составляет в первые 2 года – каждые 3 месяца, с 3 года – каждые 6 месяцев в течение 5 лет.

52. Диагностические исследования, проводимые пациентам со злокачественной мезотелиомой любой локализации:

медицинский осмотр;

общий анализ крови;

КТ ОГК и органов брюшной полости – каждые 3 месяца в течение первых двух лет медицинского наблюдения, далее – 2 раза в год на протяжении 5 лет.

53. По медицинским показаниям осуществляется госпитализация пациента и выполняются дополнительные диагностические исследования:

биопсия периферических лимфоузлов и органных метастазов;

радиоизотопное исследование;

18F-ФДГ-ПЭТ/КТ.

ГЛАВА 11

КЛАССИФИКАЦИЯ ТИМОМЫ И РАКА ТИМУСА

54. Шифр по МКБ-10 – C37 Злокачественное новообразование вилочковой железы.

55. Гистологическая классификация опухолей вилочковой железы (ВОЗ) представлена в приложении 14.

56. TNM классификация опухолей вилочковой железы:

T – первичная опухоль:

T1 – опухоль в пределах вилочковой железы с или без прорастания капсулы, инвазией в медиастинальную клетчатку или плевру, но без вовлечения других структур средостения;

T1a – опухоль ≤ 5 см в наибольшем измерении;

T1b – опухоль ≥ 5 см в наибольшем измерении;

T2 – врастание в перикард, легкое, диафрагмальный нерв;

T3 – инвазия в плечеголовые вены, верхнюю полую вену, грудную стенку или экстраперикардальные отрезки сосудов корня легкого;

T4 – врастание в аорту, плечеголовые артерии, легочный ствол, интраперикардальные отрезки легочных вен или артерий, миокард, трахею или пищевод;

N – регионарные лимфоузлы:

N0 – нет поражения регионарных лимфоузлов;

N1 – метастазы в передних (перитимических) лимфоузлах;

N2 – метастатическое поражение глубоких внутригрудных или шейных лимфоузлов;

M – отдаленные метастазы:

M0 – нет метастатического поражения плевры, перикарда или отдаленных органов;

M1a – отдельный плевральный или перикардальный узел/узлы;

M1b – легочный (интрапаренхимальный) узел или метастаз в отдаленном органе.

57. Регионарные лимфоузлы первого уровня (N1) для вилочковой железы – передние (перитимические) лимфоузлы, которые соответствуют № 1, 3a, 6 классификации IASLC (The International Association for the Study of Lung Cancer (Международной ассоциации изучения рака легкого) и (или) наддиафрагмальные/нижние диафрагмальные/перикардальные.

Регионарные узлы второго уровня (N2) соответствуют № 2, 4, 5, 7, 10 классификации IASLC и (или) парастернальные лимфоузлы.

58. Группировка по стадиям опухолей вилочковой железы по системе TNM представлена в приложении 15. Классификация опухолей вилочковой железы Masaoka-Koga представлена в приложении 16.

59. Стадирование опухолевого процесса осуществляется для определения тактики лечения пациентов и проводится по двум классификациям: TNM и Masaoka-Koga.

ГЛАВА 12 ДИАГНОСТИКА ТИМОМЫ И РАКА ТИМУСА

60. Обязательные диагностические исследования пациентам с тимомой и раком тимуса в амбулаторных условиях:

медицинский осмотр;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, глюкоза);

коагулограмма: АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген;

альфа-фетопротеин, хорионический гонадотропин человека (у мужчин);

определение уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам;

ЭКГ;

определение функции внешнего дыхания;

электромиография;

определение степени распространенности опухолевого процесса:

КТ ОГК с контрастированием;

18F-ФДГ–ПЭТ/КТ (при опухолях более 6 см, увеличенных шейных и (или) внутригрудных лимфоузлах, при КТ-признаках инвазивной опухоли).

61. Дополнительные диагностические исследования в амбулаторных условиях (при наличии инвазии в соответствующие анатомические структуры):

бронхоскопия;
эзофагоскопия;
транспищеводное УЗИ сердца.

62. Диагностические исследования в стационарных условиях:

морфологическая верификация опухоли до начала лечения (выполняется только при местнораспространенном процессе (II–IV стадия));

посредством ВАТС; при прилегании (инвазии) опухоли к передней грудной стенке – внеплевральный подход (трепан-биопсия под КТ-контролем или парастернальная медиастинотомия);

оценка неврологического статуса (при подозрении на миастению в республиканском миастеническом центре республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии;

диагностика других аутоиммунных синдромов (при их наличии) осуществляется в профильных отделениях областных больниц или специализированных медицинских центров.

Перечень аутоиммунных заболеваний (нарушений), ассоциированных с тимомой, представлен в приложении 17.

ГЛАВА 13

ЛЕЧЕНИЕ ТИМОМЫ И РАКА ТИМУСА

63. Основным методом лечения тимом и рака тимуса является хирургическое вмешательство. Применяется как самостоятельный метод лечения на ранних стадиях заболевания или как компонент комбинированного и комплексного лечения при распространенном опухолевом процессе. При планировании хирургического вмешательства на дооперационном этапе определяется его объем в соответствии со стадией и наличием аутоиммунных нарушений, решается вопрос о необходимости лимфодиссекции, возможности применения минимально-инвазивных технологий, выбирается оптимальный хирургический доступ.

64. Минимальным объемом хирургического вмешательства при тимомах I стадии (I–II стадии по Masaoka-Koga) является тимэктомия – удаление опухоли в едином блоке с вилочковой железой, клетчаткой и лимфоузлами 1-го уровня.

Медицинскими показаниями к лимфодиссекции 2-го уровня являются:

рак тимуса;
нейроэндокринные опухоли (далее – НЭО) тимуса;
тимомы более 6 см;
инвазивные тимомы (II (B2,3), III–IV стадии).

65. При миастении объем хирургического вмешательства представляет собой максимальную тимэктомию. В блок удаляемых тканей дополнительно включается медиастинальная, кардиодиафрагмальная и шейная клетчатки, где возможны фокусы эктопированной ткани тимуса.

Минимальный объем хирургического вмешательства при опухолях вилочковой железы, соответствующих I стадии по данным КТ, представлен в приложении 18.

При I–II стадии по Masaoka-Koga предпочтительно выполнение хирургического вмешательства с помощью ВАТС-тимэктомии.

При III–IV стадии используется стандартный доступ – срединная стернотомия, при которой, помимо удаления вилочковой железы, медиастинальных лимфоузлов, в едином блоке удаляются опухоль и анатомические структуры, в которые она врастает.

66. Объем хирургического вмешательства при II–IIIa стадии по системе TNM (III стадии по Masaoka-Koga):

инвазия опухоли в перикард, диафрагмальный нерв, верхнюю полую и плечеголовые вены или грудную стенку является медицинским показанием к резекции и, при необходимости, пластике указанных структур;

при невозможности выполнения изолированной резекции экстраперикардиальных отрезков легочных сосудов выполняется анатомическая резекция легкого.

67. Объем хирургического вмешательства при III b стадии (III стадии по Masaoka-Koga) при инвазии опухоли в аорту, плечеголовой артериальный ствол, трахею или пищевод определяются индивидуально врачебным консилиумом.

68. Объем хирургического вмешательства при IV a и b стадии (IV стадии по Masaoka-Koga):

при поражении медиастинальных лимфоузлов (N1,2) выполняется максимальная тимэктомия с систематической медиастиальной лимфодиссекцией;

при наличии отсеков на париетальной плевре, перикарде, легком (M1a) производится резекция указанных структур с опухолевыми очагами;

при выявлении солитарного экстраторакального метастаза (M1b) производится хирургическое удаление (в случае возможности радикального удаления первичной опухоли).

69. Объем хирургического вмешательства при рецидивных опухолях.

Согласно рекомендациям ITMIG (The International Thymic Malignancy Interest Group) (Международной группы по изучению злокачественных опухолей тимуса) различают следующие виды рецидивов опухолей вилочковой железы:

местный рецидив – повторное появление опухоли в переднем средостении или тканях, непосредственно прилегающих к резецированной тимоме;

региональный – внутригрудной рецидив, который не граничит с вилочковой железой или ранее удаленной тимомой (то есть плевральные и перикардиальные метастатические узлы);

отдаленный рецидив – экстраторакальный рецидив и интрапаренхиматозные легочные узелки.

Хирургическое лечение рецидивов опухолей вилочковой железы включает:

при локальном рецидиве – удаление рецидивной опухоли и остаточной ткани вилочковой железы;

при регионарном рецидиве – резекция плевры и (или) перикарда.

Хирургическое лечение при отдаленном рецидиве показано при наличии одиночных экстраторакальных метастазов (надпочечник, головной мозг, лимфоузлы). Объем хирургического вмешательства при отдаленных метастазах определяется врачебным консилиумом. При наличии медицинских противопоказаний к хирургическому лечению отдаленных рецидивов проводится химиотерапия.

70. ЛТ при тимомах и раке тимуса проводится по радикальной программе (как самостоятельный метод лечения), так и в адъювантном режиме.

Медицинскими показаниями к ЛТ по радикальной программе являются:

функциональная непереносимость хирургического вмешательства;

отказ пациента от хирургического вмешательства;

нерезектабельные опухоли;

потенциально резектабельные опухоли (если заболевание прогрессирует на фоне индукционной ХТ).

Медицинскими показаниями к адъювантной ЛТ являются:

состояние после резекции инвазивной тимомы или карциномы тимуса;

состояние после ХТ и хирургического вмешательства у пациентов с местнораспространенной опухолью.

Схемы, дозы и режимы фракционирования ЛТ зависят от медицинских показаний к облучению и полноты хирургической резекции.

Режимы ЛТ при опухолях вилочковой железы представлены в приложении 19.

71. При наличии технического обеспечения пациентам с внутриплевральным распространением опухоли проводят внутриплевральную перфузионную ТХТ: цисплатин

(концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 120 мг/м²; винорелбин (флакон содержит 10 мг или 50 мг винорелбина) 30 мг/м², температура 42° С, время процедуры 1 час.

Медицинскими показаниями к ТХТ являются:

тимомы или рак тимуса IVa стадии – одностороннее поражение плевры и (или) перикарда;

регионарный рецидив тимомы или рака тимуса на плевре и (или) перикарде.

72. ХТ является как самостоятельным методом лечения опухолей вилочковой железы, так и входит в схемы комплексного и комбинированного методов лечения. Выработка оптимальной тактики лечения пациентов с местнораспространенными стадиями опухолей вилочковой железы осуществляется врачебным консилиумом.

Пациентам с потенциально резектабельным процессом при III–IVa стадиях (T3–T4) назначают предоперационную ХТ.

Схемы ПХТ, применяемые при опухолях вилочковой железы, представлены в приложении 20.

После проведения 2–4 курсов неоадьювантной ХТ выполняется хирургическое вмешательство или, при невозможности его выполнения, назначается курс ЛТ.

При потенциально нерезектабельном опухолевом процессе вилочковой железы, проводится химиолучевая терапия с использованием этопозиды в комбинации с цисплатином на фоне проведения курса ЛТ.

Предпочтительным вариантом системной терапии являются цисплатин-содержащие схемы, представленные в приложении 20.

Предпочтительная схема первой линии при лечении тимом – CAP: доксорубин (порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг) 50 мг/м² – внутривенно в течение 20–30 минут + циклофосфамид (порошок для приготовления раствора для внутривенного введения (для инъекций) 200 мг, 500 мг, 1000 мг) 500 мг/м² – внутривенно + цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 50 мг/м² – внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с предгидратацией и постгидратацией, интервалы между курсами 3 недели.

Предпочтительная схема первой линии при лечении рака тимуса: паклитаксел (концентрат для приготовления раствора для инфузий 6 мг/мл 5 мл, 16,7 мл) 200 мг/м² внутривенно + карбоплатин (концентрат для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) AUC 5–6 внутривенно в 1-й день, интервалы между курсами 3 недели.

Дополнительные (альтернативные) режимы ХТ:

CAP с преднизолоном: доксорубин (порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг) 20 мг/м² – внутривенно в течение 20–30 минут в 1–3 день + циклофосфамид (порошок для приготовления раствора для внутривенного введения (для инъекций) 200 мг, 500 мг, 1000 мг) 500 мг/м² в 1-й день – внутривенно + цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 30 мг/м² – внутривенная инфузия в 1–3 день со скоростью не более 1 мг/мин с предгидратацией и постгидратацией + преднизолон 100 мг/м² в 1–5 день, интервалы между курсами 3 недели;

ADOC: доксорубин (порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг) 40 мг/м² – внутривенно в течение 20–30 мин 1-й день + циклофосфамид (порошок для приготовления раствора для внутривенного введения (для инъекций) 200 мг, 500 мг, 1000 мг) 700 мг/м² – внутривенно 4-й день + цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 50 мг/м² – внутривенная инфузия 1-й день со скоростью не более 1 мг/мин с предгидратацией и постгидратацией + винкристин (раствор для внутривенного введения (для инъекций)

0,5 мг/мл 1 мл, 2 мл) 0,6 мг/м² внутривенно в 3-й день, интервалы между курсами 3–4 недели.

У пациентов с изначально диссеминированным процессом, рецидивом или прогрессированием опухолевого поражения вилочковой железы проводятся курсы ХТ (первой линии).

Вопрос выполнения хирургического этапа лечения рака тимуса при IVb стадии на фоне проведения системной терапии решается врачебным консилиумом. После выполнения хирургического лечения в зависимости от его радикальности в последующем проводится курс ЛТ по схемам, представленным в приложении 19.

Схемы проведения второй и последующих линий ХТ при лечении тимом и рака тимуса следующие:

ЕР: цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 60 мг/м² – внутривенная инфузия в 1-й день со скоростью не более 1 мг/мин с предгидратацией и постгидратацией. Этопозид (раствор для инъекций 20 мг/мл, порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг) 120 мг/м² в 1–3-й дни. Интервал между курсами 3 недели;

ГЕМСАР: гемцитабин (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 200 мг, 1000 мг) 1000 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни; капецитабин (таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг) 650 мг/м² 1–14 дни внутрь. Интервал между курсами 3 недели.

РТ: паклитаксел (концентрат для приготовления раствора для инфузий 6 мг/мл, 5 мл, 16,7 мл) 200 мг/м² внутривенно + карбоплатин (концентрат для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) AUC 5–6 внутривенно в 1-й день, интервалы между курсами 3 недели.

При медицинских противопоказаниях к проведению ПХТ второй и последующих линий при опухолях вилочковой железы применяются монокимиотерапевтические режимы с использованием следующих ЛП: паклитаксел, пеметрексед, этопозид, ифосфамид, 5-фторурацил.

73. Лечение тимомы и рака тимуса в зависимости от стадии опухолевого процесса представлено в приложении 21.

74. В основе лечения рецидивов тимом и рака тимуса лежит радикальное удаление появившейся опухоли в комбинации со следующими видами воздействий: ТХТ, ХТ, ЛТ.

Варианты лечения рецидивов эпителиальных опухолей тимуса представлены в приложении 22.

75. Неблагоприятные прогностические факторы при наличии опухоли вилочковой железы:

А – стадии III–IV;

Б – полнота резекции (R1–2);

В – гистологический тип (B2–3, рак тимуса).

ГЛАВА 14

МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ТИМОМОЙ И РАКОМ ТИМУСА

76. Медицинское наблюдение пациентов с тимомой и раком тимуса в течение первых двух лет после завершения лечения осуществляется в организациях здравоохранения онкологического профиля согласно территориальной принадлежности, в последующем – в организациях здравоохранения районного (городского) уровней у врачей-специалистов по профилю заболевания под контролем врачей-онкологов. Продолжительность медицинского наблюдения у врача-онколога – 15 лет.

77. Периодичность медицинского наблюдения:

в течение первых двух лет после радикального хирургического вмешательства или химиолучевой терапии по радикальной программе – каждые 6 месяцев;

после 2-х лет медицинского наблюдения – 1 год.
78. Диагностические исследования:
медицинский осмотр;
КТ ОГК – каждые 6 месяцев в течение первых двух лет медицинского наблюдения, далее – 1 раз в год на протяжении 10 лет;
другие исследования (по медицинским показаниям).

Приложение 1
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение рака
легкого, мезотелиомы плевры
и опухолей вилочковой железы
(взрослое население)»

КЛАССИФИКАЦИЯ злокачественных новообразований

Классификация TNM для описания анатомической распространенности злокачественных новообразований основывается на оценке 3 компонентов:

T – распространение первичного злокачественного новообразования;
N – отсутствие или наличие метастазов в регионарных лимфоузлах и степень их поражения;
M – отсутствие или наличие отдаленных метастазов.

К этим трем компонентам добавляются цифры, указывающие на распространенность злокачественного процесса: T0, T1, T2, T3, T4; N0, N1, N2, N3; M0, M1.

Общие правила классификации, применяемые для злокачественных новообразований всех локализаций, следующие: все случаи должны быть подтверждены микроскопически.

Для каждой локализации имеются две классификации:

клиническая классификация, обозначаемая TNM или cTNM, основывается на результатах обследования до лечения. Эти данные получают при врачебном осмотре, лучевой диагностике, эндоскопии, биопсии, хирургическом диагностическом вмешательстве и других методах обследования;

патогистологическая классификация, обозначаемая pTNM, основана на данных обследования до лечения, дополненных или измененных в результате хирургического вмешательства и морфологического исследования. Патогистологическая оценка первичного злокачественного новообразования включает резецированное новообразование или биопсию, позволяющую оценить наивысшую категорию T. Патогистологическая оценка регионарных лимфоузлов включает исследование удаленных узлов в количестве, адекватном для установления отсутствия метастазов в регионарных лимфоузлах (pN0) и достаточном для оценки наиболее высокой pN категории. Патогистологическая оценка отдаленных метастазов (pM) подразумевает микроскопическое исследование метастатического депозита.

После обозначения T, N, M и (или) pT, pN и pM категорий группируются стадии. TNM классификация и стадии, установленные впервые, должны оставаться неизменными в медицинских документах. Клиническая стадия служит основой для выбора лечения, тогда как патогистологическая стадия обеспечивает наиболее точные данные для оценки прогноза и расчета конечных результатов.

При сомнении в правильности оценки T, N или M категории выбирается меньшее значение категории (меньшее распространение злокачественного новообразования).

В случае множественных очагов злокачественного новообразования в органе классифицируется новообразование с более высокой категорией T, а в скобках указывается множественность (t) или количество злокачественных новообразований, например, T2(t) или T1(5). При одновременном поражении парных органов каждое злокачественное новообразование классифицируется отдельно.

TNM категории и стадии могут подразделяться или объединяться для клинических и научных целей (например, любые T, N или M могут быть разбиты на подгруппы). Однако рекомендованные основные обозначения не должны изменяться.

Анатомические области и локализации.

Локализации в этой классификации обозначаются кодовым номером ICD-O.

Для TNM/pTNM классификации используются следующие общие определения:

T/pT – первичное злокачественное новообразование;

TX/pTX – первичное злокачественное новообразование не может быть оценено;

T0/pT0 – нет доказательств первичного злокачественного новообразования;

Tis/pTis – рак «in situ»;

T1/pT1, T2/pT2, T3/pT3, T4/pT4 – размер и (или) местное распространение злокачественного новообразования в порядке увеличения;

N/pN – регионарные лимфоузлы;

NX/pNX – регионарные лимфоузлы не могут быть оценены;

N0/pN0 – отсутствуют метастазы в регионарных лимфоузлах;

N1/pN1, N2/pN2, N3/pN3 – возрастающее поражение регионарных лимфоузлов.

Непосредственное распространение первичного злокачественного новообразования на лимфоузлы классифицируется как метастазы в лимфоузлах.

Метастаз в любом лимфоузле, не относящемся к регионарному, расценивается как отдаленный метастаз.

Отложения злокачественного новообразования (сателлиты) – макроскопические или микроскопические гнезда или узелки в области лимфооттока первичной карциномы без гистологических признаков остаточного лимфоузла в узле, могут представлять собой прерывистое распространение, венозную инвазию (V1/2) или полностью замещенный. Если лимфоузел рассматривается врачом-патологоанатомом как полностью замещенный лимфоузел (как правило, с ровным контуром), он должен быть зарегистрирован как положительный лимфоузел, и каждый такой узел должен учитываться отдельно как лимфоузел при окончательном определении pN.

Метастазы в любой лимфоузел, кроме регионарных, классифицируются как отдаленные метастазы.

Когда размер является критерием pN классификации, производится измерение метастатического очага, а не всего лимфоузла. Измерение должно быть произведено по наибольшему размеру злокачественного новообразования.

Случаи с микрометастазами, когда размеры метастазов не превышают 0,2 см, могут обозначаться добавлением «(mi)», например: pN1(mi).

M/pM – отдаленные метастазы;

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1/pM1 – имеются отдаленные метастазы.

Подразделения классификации TNM: главные категории в классификации могут иметь подразделения, придающие критерию большую специфичность, например: T1a, 1b или N2a, 2b).

При оценке сигнального лимфоузла применяются следующие определения:

pNX(sn) – сигнальный узел не может быть оценен;

pN0(sn) – нет поражения сигнального узла;

pN1(sn) – есть поражение сигнального узла.

Изолированные опухолевые клетки (Isolated Tumour Cells) (далее – ИТС):

ИТС обычно не демонстрируют метастатической активности (пролиферацию или реакцию стромы) или инвазии стенок сосудистого или лимфатического синуса. Случаи с ИТС в лимфоузлах или отдаленных органах и тканях должны классифицироваться как N0 или M0 соответственно, также, когда наличие клеток или их компонентов подтверждается неморфологическими исследованиями, такими как проточная цитометрия или анализ ДНК. Исключениями являются злокачественная меланома кожи и карцинома из клеток Меркеля, при которых ИТС в лимфоузле классифицируются как N1. Случаи с ИТС должны анализироваться отдельно.

Классификация ИТС:

pN0 – гистологически не выявляются метастазы в регионарных лимфоузлах, не проводились исследования по выявлению ИТС;

pN0(i-) – гистологически нет метастазов в регионарных лимфоузлах, негативные морфологические данные по выявлению ИТС;

pN0(i+) – гистологически нет метастазов в регионарных лимфоузлах, позитивные морфологические данные по выявлению ИТС;

pN0(mol-) – гистологически нет метастазов в регионарных лимфоузлах, негативные неморфологические данные по выявлению ИТС;

pN0(mol+) – гистологически нет метастазов в регионарных лимфоузлах, неморфологическими методами выявляются ИТС.

При исследовании ИТС в сигнальном лимфоузле к обозначениям выше приведенной классификации в скобках указывается «(sn)», например, pN0(i+) (sn).

Отдельные клетки злокачественного новообразования, выявленные в костном мозге морфологическими методами, классифицируются аналогично схеме для N, например, pM0(i+), а неморфологическими – pM0(mol+).

Гистопатологическая степень злокачественности (grade).

Для большинства локализаций информация о первичном злокачественном новообразовании записывается как:

GX – дифференцировка не может быть определена;

G1 – хорошо дифференцированные (low grade);

G2 – умеренно дифференцированные (intermediate grade);

G3 – низко дифференцированные (high grade);

G4 – недифференцированные (high grade).

При наличии различных степеней дифференцировки в злокачественном новообразовании указывается наименее благоприятная степень.

Дополнительные дескрипторы:

для идентификации особых случаев в TNM/pTNM используются символы m, y, r и a. Хотя они не влияют на группировку по стадиям, но указывают злокачественные новообразования, которые должны анализироваться отдельно:

m – используется для обозначения множественных злокачественных новообразований одной локализации;

y – в тех случаях, когда классификация приводится в течение или после проведения, комбинированного (многокомпонентного) лечения, cTNM или pTNM категория обозначается префиксом «y», например, ycTNM или ypTNM. При оценке распространения злокачественного новообразования до начала комбинированного лечения символ «y» не исключается;

r – рецидив злокачественного новообразования после радикального лечения при классификации обозначается префиксом «r» (rcTNM или rpTNM);

a – применяется для обозначения классификации злокачественных новообразований, впервые выявленных при аутопсии.

Необязательные дескрипторы:

L – инвазия лимфатических сосудов: классифицируется как LX, L0 и L1;

V – инвазия вен: классифицируется как VX, VO, VI (микроскопическая инвазия) и V2 (макроскопическая инвазия). Макроскопическое вовлечение стенки вены при отсутствии злокачественного новообразования в просвете сосуда классифицируется как V2;

Pn – периневральная инвазия: классифицируется как PnX, Pn0 и Pn1.

Классификация оперативных вмешательств по радикальности лечения: отсутствие или наличие остаточного злокачественного новообразования после лечения обозначается символом R. R-классификация описывает статус злокачественного новообразования после лечения. Она отражает эффект лечения и является сильным предиктором прогноза.

Категория R определяется как:

RX – наличие остаточного злокачественного новообразования не может быть определено;

- R0 – нет остаточного злокачественного новообразования;
 R1 – микроскопически определяемое остаточное злокачественное новообразование;
 R2 – макроскопически определяемое остаточное злокачественное новообразование.

Группировка по стадиям:

для согласованности в системе TNM карцинома «in situ» классифицируется как стадия 0; как правило, злокачественные новообразования ограниченные органом происхождения как стадии I и II; злокачественные новообразования локально обширно распространяющиеся, особенно с метастазами в регионарные лимфоузлы, как стадия III; злокачественные новообразования с отдаленными метастазами как стадия IV.

Для патогистологической стадии необходимо патогистологическое исследование достаточного количества тканей, позволяющее оценить наибольшее значение T и N. Если же имеется патогистологическое подтверждение отдаленных метастазов, то и классификация (pM1) и стадия являются патогистологическими.

Связанные классификации.

ICD-O представляет собой систему кодирования новообразований по топографии и морфологии, а также для обозначения поведения (например, злокачественные, доброкачественные). В интересах содействия национальному и международному сотрудничеству в исследованиях рака и, в частности, облегчения сотрудничества в клинических исследованиях рекомендуется использовать Классификацию новообразований ВОЗ для классификации и определения типов злокачественных новообразований, а код ICD-O следует использовать для хранения и поиска данных.

Приложение 2

к клиническому протоколу
 «Диагностика и лечение рака
 легкого, мезотелиомы плевры
 и опухолей вилочковой железы
 (взрослое население)»

Гистологическая классификация эпителиальных опухолей легкого (ВОЗ)

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O ⁷
Прединвазивные поражения	
Атипическая аденоматозная гиперплазия	8250/0
Аденокарцинома in situ	
Немуцинозная	8250/2
Муцинозная	8253/2
Минимально инвазивная аденокарцинома	
Немуцинозная	8256/3
Муцинозная	8257/3
Инвазивная немучинозная аденокарцинома	
Лепидик	8250/3
Ацинарная	8551/3
Папиллярная	8260/3
Микропапиллярная	8265/3
Солидная	8230/3
Инвазивная муцинозная аденокарцинома	8253/3
Смешанная инвазивная муцинозная и немучинозная	8254/3
Коллоидная	8480/3
Фетальная	8333/3
Кишечного типа	8144/3
Аденокарцинома, БДУ	8140/3
Плоскоклеточные прединвазивные поражения	
Плоскоклеточный рак in situ	8070/2
Легкая плоскоклеточная дисплазия	8077/0
Умеренная плоскоклеточная дисплазия	8077/2
Тяжелая плоскоклеточная дисплазия	8077/2

Плоскоклеточный рак	
Ороговевающий	8071/3
Неороговевающий	8072/3
Базалоидный плоскоклеточный рак	8083/3
Лимфоэпителиальная карцинома	8082/3
Плоскоклеточный рак, БДУ	8070/3
Крупноклеточный рак	8012/3
Железисто-плоскоклеточный рак	8560/3
Саркоматозный рак	
Плеоморфная карцинома	8022/3
Веретенкоклеточная карцинома	8032/3
Гигантоклеточная карцинома	8031/3
Легочная бластома	8972/3
Карциносаркома	8980/3
Нейроэндокринные опухоли	
Прединвазивные нейроэндокринные поражения	
Диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток легких	8040/0
Карциноидные опухоли	
Карциноид типичный	8240/3
Карциноид атипический	8249/3
Нейроэндокринные карциномы	
Мелкоклеточный рак	8041/3
Комбинированный мелкоклеточный рак	8045/3
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	8013/3
Комбинированный крупноклеточный нейроэндокринный рак	8013/3
Другие эпителиальные опухоли	
NUT карцинома	8023/3
Грудная SMARCA4-дефицитная недифференцированная опухоль	8044/3
Опухоли подобные слюнным железам	
Плеоморфная аденома	8940/0
Аденокистозный рак	8200/3
Эпителиально-миоэпителиальный рак	8562/3
Мукоэпидермоидный рак	8430/3
Гиалинизирующая светлоклеточная карцинома	8310/3
Миоэпителиома	8982/0
Миоэпителиальная карцинома	8982/3

⁷ Морфологические коды установлены Международной Классификацией Болезней, рубрика «Онкология» (ICD-O-3.2). Потенциал опухоли закодирован как: /0 для доброкачественных опухолей, /1 для опухолей неопределенного, пограничного или неясного потенциала, /2 для рака in situ и интраэпителиальных неоплазий III степени и /3 для злокачественных опухолей.

Приложение 3
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение рака
легкого, мезотелиомы плевры
и опухолей вилочковой железы
(взрослое население)»

Анатомо-топографические границы групп лимфоузлов легких и средостения

№ п/п	Группы лимфоузлов	Анатомические границы
1	Лимфоузлы нижние шейные, надключичные и яремной вырезки	Верхняя: нижний край перстневидного хряща Нижняя: ключицы и верхний край рукоятки грудины Середина шейной части трахеи является границей для правых и левых лимфоузлов (1R, 1L)

2	Верхние паратрахеальные лимфоузлы	2R Верхняя: верхушка правого легкого и плевральной полости, верхний край рукоятки грудины Нижняя: пересечение нижнего края левой плечеголовной вены с трахеей 2L Верхняя: верхушка левого легкого и плевральной полости, верхний край рукоятки грудины Нижняя: верхний край дуги аорты Левая боковая стенка трахеи является границей 2R и 2L
3	Преваскулярные и ретротрахеальные лимфоузлы	3а (преваскулярные) Справа Верхняя: верхушка грудной полости Нижняя: уровень карины трахеи Передняя: задняя поверхность грудины Задняя: передняя поверхность верхней полой вены Слева Верхняя: верхушка грудной полости Нижняя: уровень карины трахеи Передняя: задняя поверхность грудины Задняя: левая сонная артерия 3р: (ретротрахеальные) Верхняя: верхушка грудной полости Нижняя: уровень карины трахеи
4	Нижние паратрахеальные лимфоузлы	4R: правые паратрахеальные и претрахеальные лимфоузлы, расположенные до левой боковой границы трахеи Верхняя: пересечение нижнего края левой плечеголовной вены с трахеей Нижняя: нижний край v. azygos 4L: левые паратрахеальные лимфоузлы, расположенные между левым боковым краем трахеи и артериальной связкой Верхняя: верхний край дуги аорты Нижняя: верхний край левой легочной артерии
5	Субаортальные (аорто-легочного окна) лимфоузлы	Расположены кнаружи от артериальной связки Верхняя: нижний край дуги аорты Нижняя: верхний край левой легочной артерии
6	Парааортальные лимфоузлы	Расположены на дуге аорты впереди и кнаружи от восходящей аорты Верхняя: касательная линия к верхнему краю дуги аорты Нижняя: нижняя граница дуги аорты
7	Субкаринальные лимфоузлы	Верхняя: карина трахеи Нижняя: верхняя граница нижнедолевого бронха слева, нижняя граница промежуточного бронха справа
8	Параэзофагеальные лимфоузлы	Расположены вдоль пищевода справа или слева от средней линии, исключая субкаринальные лимфоузлы Верхняя: верхняя граница нижнедолевого бронха слева, нижняя граница промежуточного бронха справа Нижняя: диафрагма
9	Лимфоузлы легочной связки	Расположены в легочной связке Верхняя: нижняя легочная вена Нижняя: диафрагма
10	Лимфоузлы корня легкого	Прилежат к главным бронхам и сосудам корня легкого, включая проксимальные части легочных вен и легочных артерий Верхняя: нижний край v. azygos справа, верхний край легочной артерии слева Нижняя: зона междолевых лимфоузлов
11	Междолевые лимфоузлы	Расположены между долевыми бронхами. Справа выделяют дополнительные подкатегории: #11s: между верхним долевым бронхом и промежуточным #11i: между среднедолевым и нижнедолевым бронхами
12	Долевые лимфоузлы	Прилежат к долевым бронхам
13	Сегментарные лимфоузлы	Прилежат к сегментарным бронхам
14	Субсегментарные лимфоузлы	Прилежат к субсегментарным бронхам

Приложение 4
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение рака
легкого, мезотелиомы плевры
и опухолей вилочковой железы
(взрослое население)»

ГРУППИРОВКА
по стадиям рака легкого

Стадия	cT	cN	M
Скрытый рак	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIВ	T1	N2a	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1	N2b	M0
	T2	N2a	M0
	T3	N1, N2a	M0
	T4	N0, N1	M0
IIВ	T1	N3	M0
	T2	N2b, N3	M0
	T3	N2b	M0
	T4	N2a,b	M0
IIIC	T3,4	N3	M0
IVA	Любая T	Любая N	M1a, M1b
IVB	Любая T	Любая N	M1c1, M1c2

Приложение 5
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение рака
легкого, мезотелиомы плевры
и опухолей вилочковой железы
(взрослое население)»

СХЕМЫ
неoadъювантной и адъювантной ПХТ НМРЛ

№ п/п	Схемы ПХТ
1	Цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день, пеметрексед (500 мг во флаконе в форме гептагидрата динатриевой соли пеметрекседа) 500 мг/м ² внутривенно в первый день. Интервал между курсами 3 недели ⁸
2	Цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день, гемцитабин (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 200 мг, 1000 мг) 1000–1250 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й дни. Интервал между курсами 3 недели ⁹

3	Карбоплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) AUC 5–6 внутривенно в 1-й день, паклитаксел (концентрат для приготовления инфузионного раствора (раствора для инфузий) 6 мг/мл 16,7 мл, 5 мл во флаконе) 175–200 мг/м ² внутривенно в 1-й день. Интервал между курсами 3 недели. (у пациентов с наличием медицинских противопоказаний к цисплатину, а также у пациентов с выраженной сопутствующей патологией)
4	Карбоплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) AUC 5–6 внутривенно в 1-й день, пеметрексед (500 мг во флаконе в форме гептагидрата динатриевой соли пеметрекседа) 500 мг/м ² внутривенно в первый день. Интервал между курсами 3 недели ¹⁰
5	Цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день, доцетаксел 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день. Интервал между курсами 3 недели
6	Цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 80–100 мг/м ² в 1-й день, винорелбин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг; капсулы 20 мг, 30 мг) 25–30 мг/м ² внутривенно или 50–60 мг/м ² внутрь в 1-й и 8-й дни. Интервал между курсами 3 недели

⁸ Данная схема применяется у пациентов с аденокарциномой и крупноклеточным раком легкого.

⁹ Данная схема предпочтительна для пациентов с плоскоклеточным раком легкого.

¹⁰ Данная схема предпочтительна для пациентов НМРЛ.

Приложение 6
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение рака
легкого, мезотелиомы плевры
и опухолей вилочковой железы
(взрослое население)»

СХЕМЫ иммунотерапии с атезолизумабом для лечения НМРЛ

№ п/п	Медицинские показания	Схемы иммунотерапии
1	Послеоперационная (адьювантная) терапия	Атезолизумаб 1200 мг (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1200 мг/20 мл во флаконе) внутривенно каждые 3 недели в течение одного года (16 введений), проводится после адьювантной химиотерапии на основе ЛПП платины (через 3–8 недель)
2	Метастатический НМРЛ	Атезолизумаб (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1200 мг/20 мл во флаконе) 1200 мг в/в каждые 3 недели Атезолизумаб (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1200 мг/20 мл во флаконе) 1200 мг внутривенно, паклитаксел (концентрат для приготовления инфузионного раствора (раствора для инфузий) 6 мг/мл 16,7 мл, 5 мл во флаконе) 175–200 мг/м ² в/в, карбоплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) AUC 5–6 внутривенно, бевацизумаб (концентрат для приготовления раствора для инфузий 25 мг/мл 4 мл, 16 мл во флаконе) 15 мг/кг внутривенно в 1-й день каждые 3 недели 4–6 цикла, в дальнейшем – терапия атезолизумабом и бевацизумабом до прогрессирования или до непереносимой токсичности

Приложение 7

к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение рака
легкого, мезотелиомы плевры
и опухолей вилочковой железы
(взрослое население)»

СХЕМЫ**ПХТ при метастатическом НМРЛ без активирующих мутаций и при отсутствии медицинских показаний для проведения иммунотерапии**

№ п/п	Схемы ПХТ
1	Карбоплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) AUC 5–6 в 1-й день, паклитаксел (концентрат для приготовления инфузионного раствора (раствора для инфузий) 6 мг/мл 16,7 мл, 5 мл во флаконе) 175–200 мг/м ² в 1-й день. Интервал между курсами 3 недели
2	Цисплатин ¹¹ (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 75 мг/м ² /карбоплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) AUC 5–6 в 1-й день, пеметрексед (500 мг во флаконе в форме гептагидрата динатриевой соли пеметрекседа) 500 мг/м ² в первый день. Интервал между курсами 3 недели
3	Цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 75 мг/м ² /карбоплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) AUC 5 в 1-й день, гемцитабин (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 200 мг, 1000 мг) 1000–1250 мг/м ² в 1-й и 8-й дни. Интервал между курсами 3 недели
4	Цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 75 мг/м ² /карбоплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) AUC 5–6 в 1-й день, доцетаксел (концентрат для приготовления раствора для инфузий 40 мг/мл в комплекте с растворителем 1,5 мл, 6 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 1 мл, 2 мл, 4 мл) 75 мг/м ² в 1-й день. Интервал между курсами 3 недели
5	Цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 75–80 мг/м ² /карбоплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) AUC 5–6 в 1-й день, этопозид (раствор для инъекций 20 мг/мл, порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг) 120 мг/м ² в 1–3-й дни. Интервал между курсами 3 недели ¹²
6	Цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 80 мг/м ² /карбоплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) AUC 5–6 в 1-й день, винорельбин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг; капсулы 20 мг, 30 мг) 25–30 мг/м ² внутривенно или 50–60 мг/м ² внутрь в 1-й и 8-й дни. Интервал между курсами 3 недели

¹¹ Данная схема применяется у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ.

¹² Данная схема применяется у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ.

Приложение 8
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение рака
легкого, мезотелиомы плевры
и опухолей вилочковой железы
(взрослое население)»

ОЦЕНКА общего состояния пациента по шкале ECOG

Оценка (баллы)	Характеристика
0	Пациент полностью активен, способен осуществлять нормальную физическую деятельность без ограничений
1	Ограничения на энергичную физическую деятельность, пациент способен к несложной или малоподвижной деятельности
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не способен к какой бы то ни было трудовой деятельности. Более 50 % времени бодрствования проводит активно в вертикальном положении
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит сидя или лежа более 50 % времени бодрствования
4	Полная недееспособность, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Смерть

Приложение 9
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение рака
легкого, мезотелиомы плевры
и опухолей вилочковой железы
(взрослое население)»

СХЕМЫ монокимиотерапии НМРЛ 2-й линии лечения

№ п/п	Схемы лечения
1	Атезолизумаб (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1200 мг/20 мл во флаконе) 1200 мг внутривенно 1 раз в 3 недели
2	атезолизаксел (концентрат для приготовления раствора для инфузий 40 мг/мл в комплекте с растворителем 1,5 мл, 6 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 1 мл, 2 мл, 4 мл) 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день. Интервал между курсами 3 недели
3	Гемцитабин (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 200 мг, 1000 мг) 1000–1250 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й дни. Интервал между курсами 3 недели
4	Винорелбин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг; капсулы 20 мг, 30 мг) 25–30 мг/м ² внутривенно или 50–60 мг/м ² внутрь еженедельно в 1-й, 8-й, 15-й день каждые 4 недели
5	Пеметрексед (500 мг во флаконе в форме гептагидрата динатриевой соли пеметрекседа) 500 мг/м ² внутривенно в 1-й день, каждые 3 недели ¹³
6	При общесоматическом статусе ECOG 0–1: гемцитабин (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 200 мг, 1000 мг) 1000 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й дни, винорелбин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг; капсулы 20 мг, 30 мг) 25 мг/м ² внутривенно или 50–60 мг/м ² внутрь в 1-й и 8-й дни. Интервал между курсами 3 недели

¹³ Данная схема применяется у пациентов при неплоскоклеточном НМРЛ.

Приложение 10
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение рака
легкого, мезотелиомы плевры
и опухолей вилочковой железы
(взрослое население)»

СХЕМЫ

ПХТ 1-й линии при распространенных стадиях МРЛ

№ п/п	Схемы ПХТ
1	Этопозид (раствор для инъекций 20 мг/мл, порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг) 100 мг/м ² внутривенно в течение 30–60 мин в 1–3 дни, карбоплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) AUC 5–6 внутривенно в течение 30 минут в 1-й день. Интервал между курсами 3 недели
2	Этопозид (раствор для инъекций 20 мг/мл, порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг) 80–100 мг/м ² внутривенно в течение 30–60 минут в 1–3 дни, цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 75–80 мг/м ² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день. Интервал между курсами 3 недели
3	Иринотекан (концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 2 мл, 5 мл) 50–65 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й дни, цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе) 30–50 мг/м ² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й и 8-й дни или карбоплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) AUC 5 внутривенно в течение 30 минут в 1-й день. Интервал между курсами 3 недели

Приложение 11
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение рака
легкого, мезотелиомы плевры
и опухолей вилочковой железы
(взрослое население)»

СХЕМЫ

противоопухолевой лекарственной терапии 2-й и последующих линий лечения при распространенных стадиях МРЛ

№ п/п	Схемы ПХТ
1	Иринотекан (концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 2 мл, 5 мл) 65 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й дни
2	CAV: циклофосфамид (порошок для приготовления раствора для внутривенного введения (для инъекций) 200 мг, 500 мг, 1000 мг) 1000 мг/м ² внутривенно в 1-й день, доксорибицин 45 мг/м ² внутривенно в 1-й день, винкристин 1 мг/м ² (максимальная доза 2 мг) внутривенно в 1-й день. Интервал между курсами 3 недели
3	Доцетаксел (концентрат для приготовления раствора для инфузий 40 мг/мл в комплекте с растворителем 1,5 мл, 6 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 1 мл, 2 мл, 4 мл) 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день, каждые 3 недели
4	Гемцитабин (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 200 мг, 1000 мг) 1000–1250 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й дни, каждые 3 недели

5	Паклитаксел (концентрат для приготовления инфузионного раствора (раствора для инфузий) 6 мг/мл 16,7 мл, 5 мл во флаконе) 135–175 мг/м ² внутривенно в течение 3 часов в 1-й день с премедикацией, карбоплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) AUC 5 внутривенно в течение 30 минут после введения паклитаксела в 1-й день. Интервал между курсами 3 недели
6	Карбоплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) AUC 5 внутривенно в 1-й день, этопозид (раствор для инъекций 20 мг/мл, порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг) 100 мг/м ² внутривенно в 1-й, 2-й, 3-й дни

Приложение 12

к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение рака
легкого, мезотелиомы плевры
и опухолей вилочковой железы
(взрослое население)»

Гистологическая классификация мезотелиомы (ВОЗ)

№ п/п	Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
Диффузная мезотелиома		
1	Эпителиоидная мезотелиома	9052/3
2	Саркоматоидная мезотелиома	9051/3
3	Десмопластическая мезотелиома	9051/3
4	Бифазная мезотелиома	9053/3
Минимально инвазивная аденокарцинома		
5	Эпителиоидная мезотелиома	9052/3
6	Саркоматоидная мезотелиома	9051/3
7	Бифазная мезотелиома	9053/3
8	Хорошо дифференцированная папиллярная мезотелиома	9052/1
9	Аденоматоидная опухоль	9054/0

Приложение 13

к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение рака
легкого, мезотелиомы плевры
и опухолей вилочковой железы
(взрослое население)»

ГРУППИРОВКА

по стадиям мезотелиомы плевры

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I A	T1	N0	M0
I B	T2, T3	N0	M0
II	T1, T2	N1	M0
III A	T3	N1	M0
III B	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	N0, N1, N2	M0
IV	T любая	N любая	M1

Приложение 14
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение рака
легкого, мезотелиомы плевры
и опухолей вилочковой железы
(взрослое население)»

Гистологическая классификация опухолей вилочковой железы (ВОЗ)

№ п/п	Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O ¹⁴
Тимома		
1	Тип А (включая атипичский вариант)	8581/3
2	Тип АВ	8582/3
3	Тип В1	8583/3
4	Тип В2	8584/3
5	Тип В3	8585/3
6	Микронодулярная тимома с лимфоидной стромой	8580/1
7	Метапластическая тимома	8580/3
8	Липофиброаденома	9010/0
Рак вилочковой железы		
9	Плоскоклеточный рак (включая базалоидный)	8070/3
10	Лимфоэпителиальная карцинома	8082/3
11	NUT-карцинома	8023/3
12	Светлоклеточный рак	8310/3
13	Гиалинизирующий светлоклеточный рак	8310/3
14	Саркоматоидный рак	8033/3
Аденокарциномы		
15	Папиллярная аденокарцинома	8260/3
16	Аденокистозный рак тимуса	8200/3
17	Муцинозная аденокарцинома	8480/3
18	Аденокарцинома без дополнительных уточнений	8140/3
19	Рак тимуса с чертами аденокистозной карциномы	8200/3
Нейроэндокринные опухоли вилочковой железы		
20	Карциноидные опухоли	
21	Типичный карциноид	8240/3
22	Атипичный карциноид	8249/3
23	Крупноклеточный нейроэндокринный рак	8013/3
24	Мелкоклеточный рак	8041/3

¹⁴ Морфологические коды установлены Международной Классификацией Болезней, рубрика «Онкология» (ICD-O-3.2). Потенциал опухоли закодирован как: /0 для доброкачественных опухолей, /1 для опухолей неопределенного, пограничного или неясного потенциала, /2 для рака in situ и интраэпителиальных неоплазий III степени и /3 для злокачественных опухолей.

Приложение 15
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение рака
легкого, мезотелиомы плевры
и опухолей вилочковой железы
(взрослое население)»

ГРУППИРОВКА

по стадиям опухолей вилочковой железы по системе TNM

Стадия	T	N	M	Masaoka – Koga
I	T1a-b	N0	M0	I, IIa, IIb
II	T2	N0	M0	III

IIIa	T3	N0	M0	III
IIIb	T4	N0	M0	III
IVa	Тлюбая	N1	M0	IVb
	Тлюбая	N0	M1a	IVa
	Тлюбая	N1	M1a	IVb
IVb	Тлюбая	N2	M0,1a	IVb
	Тлюбая	Nлюбая	M1b	IVb

Приложение 16
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение рака
легкого, мезотелиомы плевры
и опухолей вилочковой железы
(взрослое население)»

КЛАССИФИКАЦИЯ опухолей вилочковой железы Masaoka-Koga

Стадия		Критерий
I		Полностью инкапсулированная опухоль тимуса без макро- и микроскопических признаков инвазии капсулы
II	a	Микроскопические признаки транкапсулярной инвазии
	b	Макроскопическая инвазия в тимус или окружающую клетчатку, но без прорастания плевры или перикарда
III		Макроскопическая инвазия в соседние органы (перикард, легкое, крупные сосуды)
IV	a	Метастазы по плевре или перикарду
	b	Лимфогенные или гематогенные метастазы

Приложение 17
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение рака
легкого, мезотелиомы плевры
и опухолей вилочковой железы
(взрослое население)»

ПЕРЕЧЕНЬ аутоиммунных заболеваний (нарушений), ассоциированных с тимомой

№ п/п	Класс аутоиммунного заболевания (нарушения) по системе органов	Аутоиммунное заболевание (нарушение)
1	Нейромышечные заболевания	Миастения гравис
		Миотоническая дистрофия
		Лимбический энцефалит
		Периферическая нейропатия
		Автономная нейропатия
		Приобретенная нейромиотония
		Синдром Морвана (нейромиотония и энцефалит)
		Церебральная дегенерация
		Полимйозит (при РТ)
2	Гематологические нарушения	Красноклеточная аплазия
		Пернициозная анемия
		Эритроцитоз
		Панцитопения
		Гемолитическая анемия
		Лейкемия
		Множественная миелома

3	Коллагенозы и аутоиммунные нарушения	Системная красная волчанка
		Ревматоидный артрит
		Синдром Шегрена
		Склеродерма
		Интерстициальный пневмонит
4	Иммунодефицитные нарушения	Гипогаммаглобулинемия (синдром Гуда)
		T-клеточный иммунодефицитный синдром
5	Эндокринные нарушения	Множественная эндокринная неоплазия
		Синдром Кушинга
		Тиреоидиты
6	Дерматологические нарушения	Пузырчатка (пемфигус)
		Плоский лишай
		Хронический слизистый кандидоз
		Гнездная алопеция
7	Прочие	Крупноклеточный миокардит
		Нефротический синдром
		Язвенный колит
		Гипертрофическая остеоартропатия

Приложение 18
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение рака
легкого, мезотелиомы плевры
и опухолей вилочковой железы
(взрослое население)»

Минимальный объем хирургического вмешательства при опухолях вилочковой железы, соответствующих I стадии по данным КТ

№ п/п	Удаляемая анатомическая структура	Тип опухоли			Опухоль + миеастения
		Тимома	Рак тимуса	НЭО	
1	Опухоль	+	+	+	+
2	Вилочковая железа	+	+	+	+
3	Клетчатка и лимфоузлы (перитимические) переднего средостения (№ 1, 3а, 6 IASLC)	+	+	+	+
4	Паратрахеальная клетчатка и лимфоузлы (№ 2, 4 IASLC)	—	+	+	—
5	Шейные лимфоузлы	—	+	+	—
6	Кардио-диафрагмальная клетчатка	—	—	—	+

Приложение 19
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение рака
легкого, мезотелиомы плевры
и опухолей вилочковой железы
(взрослое население)»

РЕЖИМЫ

ЛТ при опухолях вилочковой железы

№ п/п	Медицинские показания	СОД, Гр	РОД, Гр	Частота применения
1	Нерезектабельная опухоль	60–70	2	5 раз в неделю
2	Адьювантная ЛТ:			
2.1	R0	45–50	2	5 раз в неделю
2.2	R1	54	2	5 раз в неделю
2.3	R2	60–70	1,8–2	5 раз в неделю

Приложение 20
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение рака
легкого, мезотелиомы плевры
и опухолей вилочковой железы
(взрослое население)»

СХЕМЫ

ПХТ, применяемые при опухолях вилочковой железы

Схемы ПХТ, применяемые для лечения тимомы	Схемы ПХТ, применяемые для лечения рака тимуса
Первая линия терапии	
САР: цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий) 50 мг/м² внутривенно 1 день, доксорубицин (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг) 50 мг/м² внутривенно 1 день, циклофосфамид (порошок для приготовления раствора для внутривенного введения (для инъекций) 200 мг, 500 мг, 1000 мг) 500 мг/м² внутривенно 1 день. Введение каждые 3 недели	РС: карбоплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) AUC 5–6 в 1 день, паклитаксел (концентрат для приготовления инфузионного раствора (раствора для инфузий) 6 мг/мл 16,7 мл, 5 мл во флаконе) 135–175 мг/м² в течение 3 часов в 1-й день с премедикацией, карбоплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) 200 мг/м² внутривенно 1 день. Введение каждые 3 недели
САР с преднизолоном: циклофосфамид (порошок для приготовления раствора для внутривенного введения (для инъекций) 200 мг, 500 мг, 1000 мг) 500 мг/м² внутривенно 1 день, доксорубицин (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг) 20 мг/м² внутривенно 1–3 день, цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий) 30 мг/м² 1–3 день, преднизолон (таблетки по 5мг) 100 мг/м² 1–5 день. Введение каждые 3 недели	
ADOC: доксорубицин (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг) 40 мг/м² внутривенно 1 день, цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий) 50 мг/м² внутривенно 1 день, винкристин (раствор для внутривенного введения 0,5 мг / 1 мл, 2 мл) 0,6 мг/м² внутривенно 3 день, циклофосфамид (порошок для приготовления раствора для внутривенного введения (для инъекций) 200 мг, 500 мг, 1000 мг) 700 мг/м² внутривенно 4 день. Введение каждые 3–4 недели	
Вторая линия терапии тимом/рака тимуса	
ЕР: цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий) 60 мг/м² внутривенно 1 день, этопозид (раствор для инъекций 20 мг/мл, порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг) 120 мг/м² внутривенно 1–3 день. Введение каждые 3 недели	
GEMCAP: гемцитабин (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 200 мг, 1000 мг) 100 мг/м² внутривенно 1-й 8-й дни, капецитабин 1300 мг/м² в сутки (650 мг/м² x 2 раза в день) 1–14 дни внутрь. Введение каждые 3 недели	
Рак тимуса: карбоплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) AUC 5–6 в 1 день, паклитаксел (концентрат для приготовления инфузионного раствора (раствора для инфузий) 6 мг/мл 16,7 мл, 5 мл во флаконе) 135–175 мг/м² в течение 3 часов в 1-й день с премедикацией, карбоплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) 200 мг/м² внутривенно 1 день. Введение каждые 3 недели	

Приложение 21
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение рака
легкого, мезотелиомы плевры
и опухолей вилочковой железы
(взрослое население)»

Лечение тимомы и рака тимуса в зависимости от стадии опухолевого процесса

Стадия	TNM	Тимома	Рак тимуса
I	T1N0M0	Хирургическое вмешательство	Хирургическое вмешательство ± ЛТ
II	T2N0M0	Хирургическое вмешательство + ЛТ	Хирургическое вмешательство + ЛТ
IIIa	T3N0M0	Хирургическое вмешательство + ЛТ	Хирургическое вмешательство + ЛТ
IIIb	T4N0M0	ХТ + ЛТ; ХТ + хирургическое вмешательство + ЛТ	ХТ + ЛТ; ХТ + хирургическое вмешательство + ЛТ
IVa	T1-3N1M0	Хирургическое вмешательство + ЛТ	Хирургическое вмешательство + ЛТ
	T4N1M0	ХТ + ЛТ; ХТ + хирургическое вмешательство + ЛТ	ХТ + ЛТ; ХТ + хирургическое вмешательство + ЛТ
	T1-3N0-1M1a	ТХТ ¹⁵ + хирургическое вмешательство + ЛТ; Хирургическое вмешательство + ЛТ ± ХТ	ТХТ ¹⁵ + хирургическое вмешательство + ЛТ; Хирургическое вмешательство + ЛТ ± ХТ
	T4N0-1M1a	ХТ + ЛТ; ХТ + хирургическое вмешательство + ЛТ	ХТ + ЛТ; ХТ + хирургическое вмешательство + ЛТ
IVb	T1-3N2M0	Хирургическое вмешательство + ЛТ ± неоадьювантная ХТ	Хирургическое вмешательство + ЛТ ± неоадьювантная ХТ
	T4N2M0	ХТ + ЛТ; ХТ + хирургическое вмешательство + ЛТ	ХТ + ЛТ; ХТ + хирургическое вмешательство + ЛТ
	T1-3N2M1a	ТХТ ¹⁵ + хирургическое вмешательство + ЛТ; Хирургическое вмешательство + ЛТ ± ХТ	ТХТ ¹⁵ + хирургическое вмешательство + ЛТ; Хирургическое вмешательство + ЛТ ± ХТ
	T4N0-2M1a	ХТ + ЛТ; ХТ + хирургическое вмешательство + ЛТ	ХТ + ЛТ; ХТ + хирургическое вмешательство + ЛТ
	T1-3N0-2M1b (одиночный)	Хирургическое вмешательство + ЛТ ± неоадьювантная химиотерапия	Хирургическое вмешательство + ЛТ с или без неоадьювантной химиотерапии
	T4N0-2M1b (множественные)	ХТ + ЛТ	ХТ + ЛТ

¹⁵ При наличии технических возможностей.

Приложение 22
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение рака
легкого, мезотелиомы плевры
и опухолей вилочковой железы
(взрослое население)»

Варианты лечения рецидивов эпителиальных опухолей тимуса

№ п/п	Тип рецидива	Лечение
1	Местный	Хирургическое вмешательство + ЛТ
2	Регионарный	ТХТ ¹⁶ + хирургическое вмешательство с или без ХТ
3	Отдаленный	Аналогично лечению, изложенному в пункте 69 настоящего клинического протокола

¹⁶ При наличии технических возможностей.