

**Рекомендации по ранней диагностике рака лёгкого
для врачей первичного звена**

Оглавление

Участники издания	3
Методология создания рекомендаций	4
Сокращения и определения	6
Факторы риска рака лёгкого	7
Клинические симптомы рака лёгкого	9
Алгоритм обследования пациентов с подозрением на рак лёгкого	10
Скрининг рака лёгкого	16
Приложение 1. Графическое представление алгоритма скрининга пациентов для раннего выявления рака лёгкого	18
Приложение 2. Эпидемиология рака лёгкого	20
Приложение 3. Классификация рака лёгкого	21
Приложение 4. Регламентация и обоснование скрининговых и профилактических мероприятий	23
Приложение 5. Исследования по оценке эффективности скрининга населения с целью выявления рака легкого.	25
Приложение 6. Примерные технические характеристики низкодозной компьютерной томографии для скрининга рака легкого	28
Приложение 7. Дифференциально-диагностическая комиссия	29
Приложение 8. Попытки количественной оценки риска развития рака лёгкого	30
Приложение 9. Список литературы	32

Участники издания

Профессиональные общества и ассоциации.

Консорциум онкологических учреждений Российской Федерации (исполнительный директор – профессор Полоцкий Борис Евсеевич).

Лига содействия клиническим исследованиям и защите прав участников фармацевтического рынка (председатель совета – Мелихов Олег Геннадьевич).

Профессиональное общество онкологов-химиотерапевтов (председатель – профессор Тюлядин Сергей Алексеевич).

Российская ассоциация радиологов (президент – профессор Рожкова Надежда Ивановна, вице-президент – профессор Тюрин Игорь Евгеньевич).

Российское научное медицинское общество терапевтов (президент – академик РАМН, профессор Мартынов Анатолий Иванович, вице-президент – профессор Арутюнов Григорий Павлович).

Группа разработчиков.

Артамонова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва).

Арутюнов Григорий Павлович, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии Московского факультета ГОУ ВПО «РГМУ Росздрава», заслуженный врач Российской Федерации.

Бредер Валерий Владимирович, кандидат мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения клинических биотехнологий РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Лактионов Константин Константинович, доктор мед. наук, заведующий отделением клинических биотехнологий РОНЦ им. Н.Н. Блохина, директор АНО «Центр Инновационных Технологий в Онкологии».

Мелихов Олег Геннадьевич, кандидат мед. наук, директор Института клинических исследований.

Тюрин Игорь Евгеньевич, доктор мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики Российской медицинской академии последипломного образования, главный специалист по лучевой и инструментальной диагностике Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Методология создания рекомендаций.

Рекомендации по диагностике рака лёгкого служат руководством для врачей первичного звена (терапевтов, пульмонологов) в области ранней диагностики рака лёгкого и оптимизации пути пациента (маршрутизации) от выявления первых симптомов до назначения хирургического, лучевого и лекарственного лечения.

Основная цель создания рекомендаций – повысить настороженность врачей первичного звена (терапевтов, пульмонологов) в отношении рака лёгкого, предложить эффективный алгоритм обследований пациентов с подозрением на рак лёгкого и выработать оптимальный, быстрый путь от врача, обнаружившего первые симптомы, до специалиста-онколога. Современная онкология располагает высокоэффективными методами хирургического лечения, лучевой и химиотерапии, однако для большинства пациентов эти методы не приводят к радикальному улучшению прогноза из-за позднего выявления заболевания.

Проект рекомендаций был создан Российским научным медицинским обществом терапевтов и Лигой содействия клиническим исследованиям (выбор тем, создание группы разработчиков, поиск литературы, формулирование рекомендаций и их ранжирование по уровню достоверности, предварительная экспертиза и редактирование).

Рекомендации обсуждались участвовавшими в их создании профессиональными обществами и ассоциациями. В обсуждении принимали участие представители широкой медицинской общественности. Проект рекомендаций был размещён в сети Интернет и обсуждался в ходе конференций и круглых столов в первом и втором кварталах 2014 г.

Осуществлялось независимое рецензирование проекта рекомендаций Институтом клинических исследований.

Рекомендации включают детальное и четкое описание действий врача в определенных клинических ситуациях. Четко очерчена группа лиц, к которой применимы данные рекомендации (пол, возраст, факторы риска, симптомы, сопутствующие заболевания).

Мнение разработчиков рекомендаций не зависело от производителей лекарственных средств и медицинской техники. В инструкциях для авторов, принимавших участие в работе над рекомендациями, указывалась необходимость подтверждения мнения в независимых источниках информации, а также недопустимость упоминания каких-либо коммерческих наименований.

Разработчики клинических рекомендаций проводили поиск доказательств во всех доступных им источниках информации.

Авторы использовали единые критерии для присвоения уровней достоверности:

(А) Высокая достоверность. Основана на заключениях систематических обзоров.

(В) Умеренная достоверность. Основана на результатах по меньшей мере нескольких независимых рандомизированных контролируемых научных исследований, в том числе, клинических испытаний.

(С) Ограниченная достоверность. Основана на результатах, по меньшей мере, одного научного исследования, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации.

(D) Неопределенная достоверность. Утверждение основано на мнении экспертов, клинические исследования отсутствуют.

Рекомендации были разработаны в период с января по октябрь 2014 г. Рекомендации будут регулярно пересматриваться и обновляться не реже 1 раза в три года.

Сокращения и определения

CI	Confidence Interval (доверительный интервал)
CYFRA	Cytokeratin FRAGMENT
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
SCC	Squamous Cell Carcinoma
ДД	дифференциальная диагностика
ДДК	дифференциально-диагностическая комиссия
ИК	индекс курения
ИКЧ	индекс курящего человека
КТ	компьютерная томография
НДСКТ	низкодозовая спиральная компьютерная томография
НСЕ	нейронспецифическая енолаза
ОФВ ₁	объем форсированного выдоха за 1 с
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
РГ	рентгенография
РГГК	рентгенография грудной клетки
РЛ	рак лёгкого
РЭА	раково-эмбриональный антиген
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь лёгких
ЦИМ	цитологическое исследование мокроты.

Факторы риска рака лёгкого

Основной фактор риска: курение

Среди курящих мужчин пожизненный риск развития рака лёгкого (РЛ) составляет 17,2 %, среди курящих женщин — 11,6 %. Этот риск значительно ниже у некурящих: 1,3 % у мужчин и 1,4 % у женщин ¹ (уровень достоверности А).

Пассивное курение также является фактором риска развития РЛ. Отмечено 20-30%-ное повышение риска развития РЛ при пассивном курении ^{2,3} (уровень достоверности А).

Другие факторы риска

Вдыхание радона

Воздействие радона — вторая причина РЛ в общей популяции после курения. Увеличение концентрации радона в воздухе приводит к росту риска развития РЛ от 8 до 16% на каждые 100 Бк/м³ увеличения концентрации радона ⁴ (уровень достоверности А).

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ)

Наличие ХОБЛ является существенным фактором риска РЛ. В одном из исследований было показано, что у 11 888 пациентов с РЛ в 23% случаев ранее был поставлен диагноз ХОБЛ, по сравнению с 6% у 37 605 обследованных без диагноза РЛ ⁵ (уровень достоверности А).

Список отраслей, работники которых имеют повышенный риск развития РЛ ^{6,20}

- газификации и коксование угля
- алюминиевая промышленность
- добыча гематита
- литейная промышленность
- производство изопропилового спирта
- производство фуксина
- резиновая промышленность,

(уровень достоверности В-С).

Список веществ, постоянный контакт с которыми увеличивает риск развития РЛ ^{7,8,20}

- асбест ⁹
- бериллий и его соединения
- винилхлорид
- дизельные выхлопы
- иприт

- кадмий и его соединения
- кристаллический кремний
- мышьяк
- никель
- тальк
- тетрахлоробензопарадиоксин
- уран
- хлорметилловые эфиры,

(уровень достоверности В-С).

Постоянное вдыхание пылевых частиц в повышенной концентрации

Если концентрация пыли в воздухе увеличивается на 1%, риск развития РЛ возрастает на 14 %. ^{10,11} Чем меньше частицы, тем глубже они способны проникать в лёгкое, увеличивая риск развития РЛ ¹² (уровень достоверности В).

Клинические симптомы рака лёгкого

Общие неспецифические симптомы

- интоксикация
- слабость
- потеря более чем 10% массы тела в течение полугода
- повышение температуры тела.

Основные симптомы, характерные для рака лёгкого

- кашель (сухой; с примесью светлой мокроты; с примесью крови)
- одышка
- осиплость голоса
- боль в грудной клетке
- одышка
- осиплость голоса
- одутловатость лица
- цианоз кожных покровов лица и шеи
- набухание вен лица и шеи.

Редкие симптомы, ассоциирующиеся с раком лёгкого

- синдромы, связанные с гиперпродукцией гормонов (адренокортикотропного, антидиуретического, паратиреоидного гормонов, эстрогенов, серотонина)
- тромбоз
- нейропатии
- миопатии
- дерматозы
- нарушения липидного обмена
- артралгия
- остеоартропатия (синдром Мари-Бамбергера: утолщение и склероз длинных трубчатых костей голени и предплечий, мелких трубчатых костей кистей и стоп, припухлость суставов, колбовидное утолщение концевых фаланг пальцев кистей - «барабанные палочки»)
- синдром Бернара–Горнера (миоз, птоз, энофтальм) в сочетании с болями в плечевом суставе и плече и прогрессирующей атрофией мышц дистальных отделов предплечья.

Алгоритм обследования пациентов с подозрением на рак лёгкого

Алгоритм обследования пациентов с подозрением на рак лёгкого зависит от трёх факторов:

1. Размеров очага, выявленного на рентгенологическом исследовании органов грудной клетки.
2. Наличия или отсутствия клинических симптомов рака лёгкого.
3. Принадлежности к группе высокого риска развития рака лёгкого.

Клинические симптомы рака лёгкого

Специфические симптомы

- кашель (сухой; с примесью светлой мокроты; с примесью крови)
- одышка
- осиплость голоса
- боль в грудной клетке
- одышка
- осиплость голоса
- одутловатость лица
- цианоз кожных покровов лица и шеи
- набухание вен лица и шеи,

а также существующие как минимум в течение одного месяца

- интоксикация
- слабость
- повышение температуры тела,

и

- потеря более чем 10% массы тела в течение полугода.

Неспецифические симптомы

- синдромы, связанные с гиперпродукцией гормонов (адренкортикотропного, антидиуретического, паратиреоидного гормонов, эстрогенов, серотонина)

- тромбофлебит
- нейропатии
- миопатии
- дерматозы
- нарушения липидного обмена
- артралгия
- остеоартропатия (синдром Мари-Бамбергера: утолщение и склероз длинных трубчатых костей голеней и предплечий, мелких трубчатых костей кистей и стоп, припухлость суставов, колбовидное утолщение концевых фаланг пальцев кистей - «барабанные палочки»)
- синдром Бернара–Горнера (миоз, птоз, энофтальм) в сочетании с болями в плечевом суставе и плече и прогрессирующей атрофией мышц дистальных отделов предплечья.

Группа высокого риска

1. Курящие более 30 лет, в том числе бросившие курение менее 15 лет назад.
2. Лица, имеющие постоянный контакт с асбестом, бериллием, винилхлоридом, дизельными выхлопами, кадмием, кремнием, мышьяком, никелем, тальком, тетрахлоробензопарадиоксином, ураном, хлорметиловыми эфирами.
3. Лица, работающие в условиях постоянной высокой концентрации пыли.
4. Лица, живущие или работающие в условиях повышенной концентрации радона (4 пикокюри на литр и более).¹³
5. Семейный анамнез рака легкого.
6. ХОБЛ 3-4 стадии.

Алгоритм обследований пациентов

1. Пациент с клинической симптоматикой, позволяющей предположить наличие рака лёгкого (см. «Клинические симптомы рака лёгкого»), должен быть направлен специалистом первичного звена на рентгенологическое исследование органов грудной полости (рентгенография в прямой и боковой проекции). Кроме того, врач первичного звена может получить информацию об имеющихся у пациента патологических изменениях в лёгких в результате профилактических мероприятий или обследований на предмет выявления других заболеваний. В случае выявления патологических изменений при рентгенологическом исследовании лёгких пациенту с целью уточнения

выявленных изменений в кратчайшие сроки должна быть выполнена компьютерная томография. С учетом результатов проведенного КТ исследования пациент направляется в специализированную медицинскую организацию по профилю выявленной патологии, или на дифференциально-диагностическую комиссию. Основанием для проведения КТ является заключение врача-рентгенолога о выявленных изменениях и направление на исследование медицинского работника первичного звена здравоохранения. Линейная томография не рекомендована для уточняющей диагностики патологических изменений в грудной полости у лиц, имеющих факторы риска развития рака легкого. Компьютерная томография имеет существенные преимущества в оценке грудной полости в сравнении с линейной томографией.

2. Если патология органов дыхания выявляется при профилактическом рентгенологическом исследовании, пациентам из группы высокого риска в отношении рака легкого (см. выше) целесообразно выполнить компьютерную томографию в заранее определенной для данной территории (предприятия) медицинской организации, где это исследование должно быть выполнено в кратчайшие сроки. Основанием для проведения КТ является заключение врача-рентгенолога по проведенному рентгенологическому исследованию и направление медицинского работника первичного звена здравоохранения, ответственного за проведение профилактических исследований в данной медицинской организации. Линейная томография не рекомендована для уточняющей диагностики патологических изменений в грудной полости у лиц, имеющих факторы риска развития рака легкого. Компьютерная томография имеет существенные преимущества в оценке грудной полости в сравнении с линейной томографией.

На консультацию к фтизиатру или в ДДК (при наличии) направляются все лица с выявленной при профилактическом рентгенологическом исследовании патологией, для исключения туберкулёза и принятия решения об алгоритме дальнейших обследований, например, направление на консультацию к онкологу.

У части пациентов при выполнении КТ могут быть выявлены единичные (не более 6) очаги размером менее 1 см, как правило, не видимые при обычном рентгенологическом исследовании. Такие пациенты не нуждаются в направлении в специализированную медицинскую организацию и наблюдаются в соответствии с описанным ниже алгоритмом

Кратность повторных КТ-исследований зависит от размеров очага (очагов), наличия клинической симптоматики и факторов риска развития рака легкого у данного пациента. Все обследуемые делятся на 6 групп:

1-я группа Нет риска Нет симптомов	2-я группа Нет риска Есть неспецифические симптомы	3-я группа Нет риска Есть специфические симптомы
4-я группа Есть риск Нет симптомов	5-я группа Есть риск Есть неспецифические симптомы	6-я группа Есть риск Есть специфические симптомы

- Группы 1 и 2 обследуются в дальнейшем по Алгоритму 1.
- Группы 3, 4, 5 и 6 наблюдаются по Алгоритму 2.

Алгоритм 1

Размер очага *	Наблюдение
≤ 4 мм	Наблюдение не требуется. **
4-6 мм	Наблюдение через 12 месяцев; если очаг не меняется, наблюдение не требуется.
6-8 мм	Первое исследование через 6-12 месяцев, затем через 18-24 месяцев, если нет динамики.
> 8 мм	Наблюдение через 3, 9, и 24 месяца, динамическая КТ, ПЭТ/КТ, биопсия.
* Среднее между максимальным и минимальным размером. ** Риск злокачественной опухоли (<1%) в этой категории значительно меньше, чем при первичном КТ-скрининге бессимптомных курильщиков.	

Алгоритм 2

Размер очага *	Наблюдение
≤ 4 мм	Наблюдение через 12 месяцев, при отсутствии динамики дальнейшее наблюдение не требуется. **
4-6 мм	Наблюдение через 6-12 месяцев, далее через 18-24 месяца, если очаг не меняется, наблюдение не требуется.
6-8 мм	Наблюдение через 3-6 месяцев, затем через 9-12 месяцев, затем через 24 месяца; если нет динамики, дальнейшее наблюдение не требуется.
> 8 мм	Наблюдение через 3, 9, и 24 месяца, динамическая КТ, ПЭТ/КТ, биопсия.
* Среднее между максимальным и минимальным размером.	
** Очаги по типу матового стекла и частично солидные очаги могут потребовать более длительного времени наблюдения.	

Таким образом, по результатам компьютерной томографии все обследованные лица делятся на четыре потока:

- лица, не нуждающиеся в повторном КТ-обследовании (например, пациенты, не имеющие клинических симптомов и не входящие в группу риска, с отсутствием патологических изменений при КТ или при размерах выявленных при КТ очагов 4 мм и менее),
- лица, нуждающиеся в дообследовании через кратные промежутки времени с целью динамического контроля за выявленными очагами, согласно приведенным выше таблицам (например, пациенты, не имеющие клинических симптомов и не входящие в группу риска, с размером выявленного при КТ очага 5 мм должны повторно обследоваться через 12 месяцев),
- лица, нуждающиеся в дообследовании в условиях противотуберкулезного диспансера - при наличии типичной топографической картины туберкулеза легких,
- лица, нуждающиеся в дообследовании вследствие наличия других патологических изменений в грудной полости. Эта группа пациентов направляется в специализированную медицинскую организацию по профилю выявленной патологии или на консультацию в дифференциально-диагностическую комиссию (ДДК) (см. Приложение 7 «Дифференциально-диагностическая комиссия»).

В случае невозможности установить нозологический диагноз в амбулаторных условиях, пациент направляется в отделение дифференциальной диагностики на базе одного из профильных стационарных отделений, где возможна дифференциальная диагностика органов дыхания.

Скрининг рака лёгкого

Скрининг: стратегия в здравоохранении, обследование населения, направленное на выявление заболеваний у клинически бессимптомных лиц в популяции, а также риска заболеваний.

В настоящее время лишь низкодозовая спиральная компьютерная томография (НДСКТ) в одном исследовании показала снижение смертности от рака легкого, что позволило рекомендовать эту методику для скрининга рака легких в США. Исследования, проведенные в странах ЕС, до настоящего времени не подтвердили полученные в этом исследовании результаты (уровень достоверности C).

Американская ассоциация торакальной хирургии рекомендует ежегодный скрининг, в возрастной группе от 50 до 79 лет, у пациентов со стажем курения 20 лет и дополнительными сопутствующими заболеваниями, которые повышают общий риск развития рака на 5% в течение ближайших 5 лет.¹⁴

Остается открытым вопрос экономической целесообразности проведения скрининга рака легкого с помощью НДСКТ. Стоимость такой программы примерно в 6-10 раз больше программ по скринингу рака молочной железы с использованием маммографии (уровень достоверности C).¹⁵

В связи с этим скрининг рака легкого с использованием НДСКТ не может быть рекомендован как стандартная методика профилактического рентгенологического обследования органов грудной полости. Возможно, что в ряде регионов, при наличии технологических, экономических и организационных условий, могут быть реализованы пилотные проекты по изучению НДСКТ в обследовании групп риска по раку легкого в виде проспективного рандомизированного научного исследования.

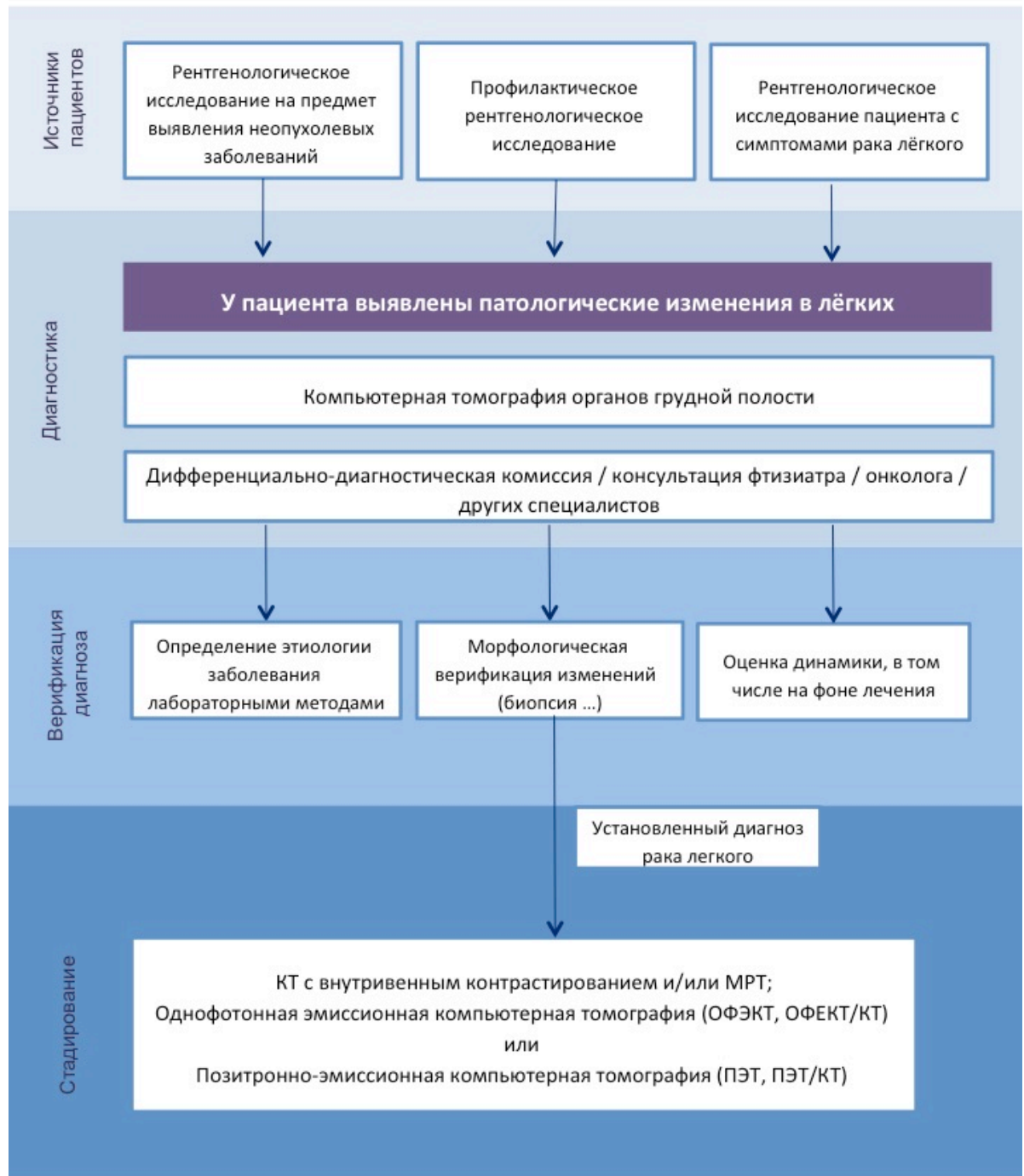
Группы пациентов высокого риска развития рака легкого, у которых возможно проведение скрининговых программ с использованием НДСКТ:

1. Курящие более 30 лет, в том числе бросившие курение менее 15 лет назад.
2. Лица, имеющие постоянный контакт с асбестом, бериллием, винилхлоридом, дизельными выхлопами, кадмием, кремнием, мышьяком, никелем, тальком, тетрахлоробензопарадиоксином, ураном, хлорметиловыми эфирами.
3. Лица, работающие в условиях постоянной высокой концентрации пыли.
4. Лица, живущие или работающие в условиях повышенной концентрации радона (4 пикокюри на литр и более).
5. Семейный анамнез рака легкого.
6. ХОБЛ 3-4 стадии.

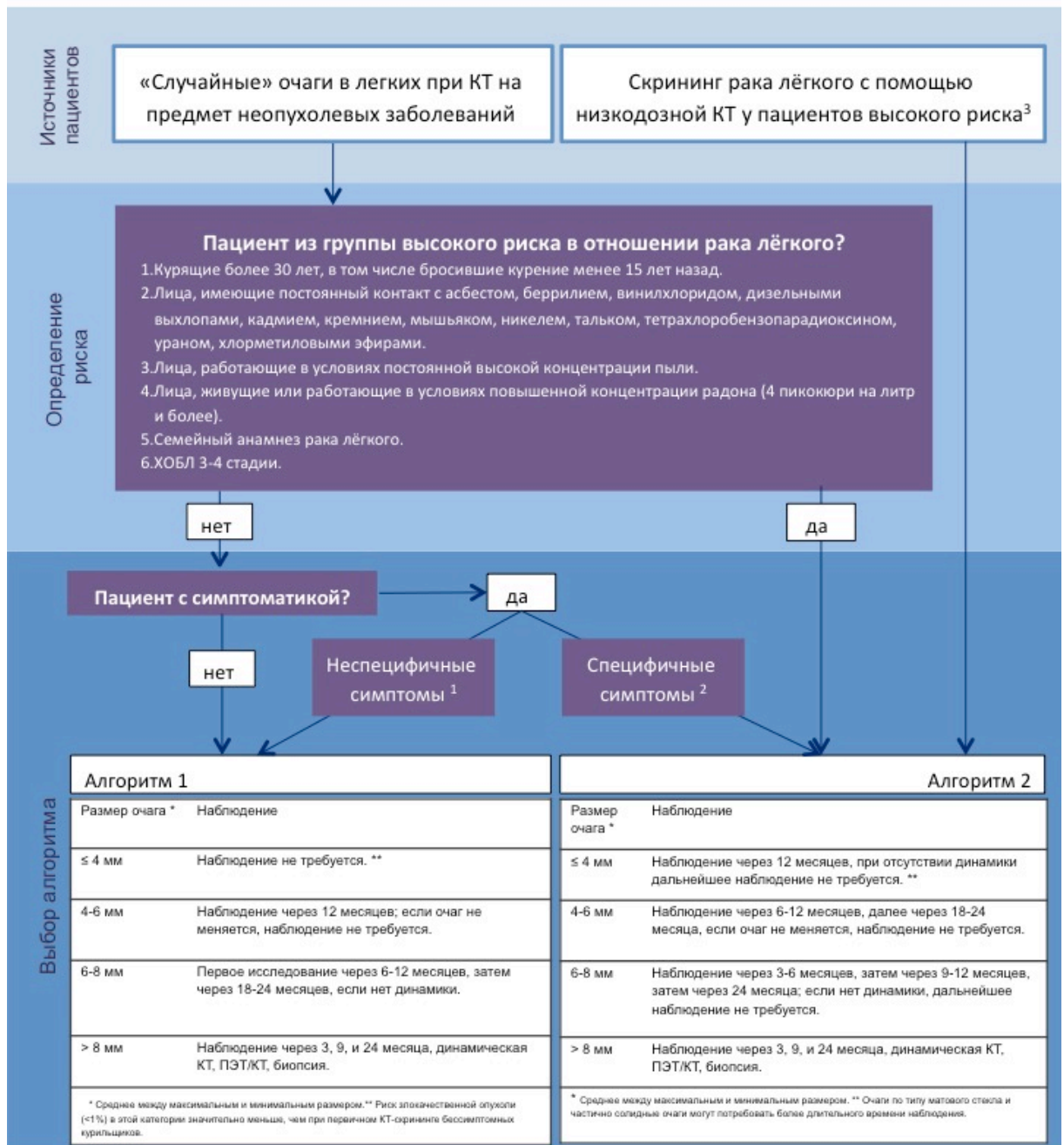
См. Приложение 6 «Примерные технические характеристики низкодозной компьютерной томографии для скрининга рака легкого» для рекомендаций по проведению компьютерно-томографической диагностики и технических параметров НДСКТ.

Приложение 1. Графическое представление алгоритма скрининга пациентов для раннего выявления рака лёгкого.

Алгоритм обследования пациентов при выявленных изменениях в лёгких



Алгоритм проведения скрининговых программ с использованием НДСКТ



1. **Неспецифические симптомы:** • синдромы, связанные с гиперпродукцией гормонов (адренорикотропного, антидиуретического, паратиреоидного гормонов, эстрогенов, серотонина) • тромбофлебит • нейралгии • миопатии • дерматозы • нарушения липидного обмена • артралгия • остеопороз (синдром Мари-Бамбергера) • синдром Бернара-Горнера

2. **Специфические симптомы:** • кашель (сухой, с примесью светлой мокроты; с примесью крови) • одышка • осиплость голоса • боль в грудной клетке • одутловатость лица • цианоз кожных покровов лица и шеи • набухание вен лица и шеи, а также существующие как минимум в течение одного месяца • интоксикация • слабость • повышение температуры тела, • потеря более чем 10% массы тела в течение полугода.

3. **Группы пациентов высокого риска развития рака лёгкого, у которых возможно проведение скрининговых программ с использованием НДСКТ:** Курящие более 30 лет, в том числе бросившие курение менее 15 лет назад. Лица, имеющие постоянный контакт с асбестом, берилием, винилхлоридом, дизельными выхлопами, кадмием, кремнием, мышьяком, никелем, тальком, тетрахлоробензопарадиоксином, ураном, хлорметилловыми эфирами. Лица, работающие в условиях постоянной высокой концентрации пыли. Лица, живущие или работающие в условиях повышенной концентрации радона (4 пикокюри на литр и более). Семейный анамнез рака лёгкого. ХОБЛ 3-4 стадии.

Приложение 2. Эпидемиология рака лёгкого.

По данным международного проекта GLOBOCAN 2012, в мире ежегодно диагностируют более 1 миллиона 824 тыс. новых случаев рака легкого.¹⁶ Распространённость рака лёгкого (локализация трахея, бронхи, лёгкие) в Российской Федерации увеличилась с 76,1 на 100 тыс. населения в 2001 г. до 87,1 в 2011 г. В 2011 г. было зарегистрировано 52 923 новых случая, в 2012 - 55 475 новых случаев.¹⁷ В течение года с момента установления диагноза умирает 53,2% пациентов (данные за 2011 г.).¹⁸

В России рак легкого занимает третье место (после «рак молочной железы» и «другие новообразования кожи») по числу лиц, впервые взятых на учёт в онкологических учреждениях в 2011 г. (51 013 из 481 581 впервые взятого на учёт).¹⁸ В большинстве стран заболеваемость и смертность мужчин в несколько раз выше, чем женщин, что связано с различной распространённостью курения.¹⁹

Пятилетняя выживаемость зависит от стадии, на которой выявлено заболевание. По данным American Cancer Society, пятилетняя выживаемость составляет: при выявлении на стадии IA - 49%, IB - 45%. IIA - 30%, IIB - 31%, IIIA - 14%, IIIB - 5%, IV - 1%.²⁰ Удельный вес больных с запущенным опухолевым процессом (IV стадия) от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в России в 2011 г. составлял 36,8% от общего числа диагностированных случаев.¹⁸

Рак лёгкого очень редко диагностируется до 40 лет. Максимальные уровни заболеваемости фиксируются в возрастной группе 70 и более лет, как у мужчин, так и у женщин. У мужчин рак легкого занимал 1-е место в возрастной группе 40-69 лет; 2-е ранговое место – (17,1%) в возрастной группе 70-84 года и в 85 лет и старше (11,8%). У женщин рак легкого занимал 4-е ранговое место в возрастной группе 85 лет и старше (5,0%).¹⁷

С курением сигарет связано от 87 до 91% рака лёгкого у мужчин и от 57 до 86% рака лёгкого у женщин.²¹ Среди курящих мужчин, пожизненный риск развития рака лёгкого составляет 17,2 %, среди курящих женщин — 11,6 %. Этот риск значительно ниже у некурящих: 1,3 % у мужчин и 1,4 % у женщин.²²

Анализ распространенности курения в современном обществе позволяет предположить, что в связи со значительным ростом распространённости курения среди женщин ожидается значительный рост заболеваемости в этой популяции населения. Регистрируемая сегодня заболеваемость раком лёгкого среди женщин в России пока невелика, потому что для реализации эффекта канцерогенного воздействия требуется 20-25-летний латентный период.

Рост заболеваемости раком легкого во многом обусловлен ещё тем, что пропорционально росту числа активно курящих людей возрастает число пассивно курящих. Исследования в США²³, Европе²⁴, Великобритании²⁵ и Австралии²⁶ показали значительное увеличение относительного риска среди тех, кто подвергается пассивному курению. Выдыхаемый курильщиком дым более опасен, чем вдыхание его прямо из сигареты.²⁷ От 10 до 15 % больных раком лёгкого никогда не курили.²⁸

Приложение 3. Классификация рака лёгкого.

2.1. Клинико-анатомическая классификация

Центральный рак лёгкого возникает в бронхах (главном, промежуточном, долевым, сегментарном и субсегментарном). По направлению роста выделяют экзофитный (эндобронхиальный) рак, когда опухоль растёт в просвет бронха; эндофитный (экзобронхиальный) рак с преимущественным ростом опухоли в толщу лёгочной паренхимы; разветвлённый рак с муфтообразно-перибронхиальным ростом опухоли вокруг бронхов, а также смешанный характер роста опухоли с преобладанием того или иного компонента.

Периферический рак лёгкого исходит из эпителия более мелких бронхов или локализующийся в паренхиме лёгкого.

Различают узловую округлую опухоль, полостную форму, а также более редкие пневмониеподобную форму, кортикоплевральную форму, в том числе рак верхушки лёгкого с синдромом Панкоста, диссеминированную и медиастинальную формы.

2.2. Гистологическая классификация

Рак легкого делится на 2 большие группы, отличающиеся по своей биологии, клиническому течению, лечению и прогнозу – немелкоклеточный РЛ (подавляющее большинство всех случаев, около 85%) и мелкоклеточный РЛ (около 15%). В свою очередь, немелкоклеточный РЛ также делится на 2 подгруппы: плоскоклеточный немелкоклеточный РЛ и неплоскоклеточный немелкоклеточный РЛ (включает аденокарциному, крупноклеточный рак и другие подтипы).

2.3. Международная классификация по стадиям и системе TNM ²⁹

Международная классификация TNM основана на оценке трех параметров: размера первичной опухоли Т, состояния регионарных лимфоузлов N и наличия или отсутствия отдаленных метастазов М.

«Т»: размер и локализация первичной опухоли.

Тх - недостаточно данных для оценки первичной опухоли, наличие которой доказана только на основании выявления клеток рака в мокроте.

Tis – внутриэпителиальный (преинвазивный) рак (carcinoma in situ).

T1 – микроинвазивный рак или опухоль сегментарного, долевого бронха, или опухоль до 3см в наибольшем измерении, окруженная легочной тканью или висцеральной плеврой, без вовлечения последней.

T2 – периферическая опухоль более 3 см в наибольшем измерении или прорастающая в висцеральную плевру, а также центральный рак с поражением

главного бронха дистальнее 2 см от киля бифуркации трахеи (carina trachealis), или сопровождающаяся ателектазом не всего легкого.

T3 – опухоль любого размера, непосредственно распространяющаяся на грудную стенку, диафрагму, медиастинальную плевру, перикард; или опухоль поражающая главный бронх проксимальнее 2 см. от киля бифуркации трахеи, но без вовлечения последнего, или опухоль с ателектазом всего легкого.

T4 – опухоль любого размера, непосредственно распространяющаяся на сердце (миокард), магистральные сосуды (аорта, общий ствол легочной артерии, верхняя полая вена), трахею, пищевод, тела позвонков, клетчатку и структуры средостения; или опухоль любого размера и локализации в сочетании со злокачественным плевральным (перикардальным) выпотом, а также наличие дополнительного очага (отсев, метастаз) в той же доле на стороне поражения.

«N»: состояние регионарных лимфатических узлов.

Nx - регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.

N0 - нет метастазов во внутригрудных лимфатических узлах.

N1-метастатическое поражение ипсилатеральных пульмональных, бронхопульмональных и/или лимфатических узлов корня легкого, включая их вовлечение путем непосредственного распространения первичной опухоли.

N2 - метастатическое поражение ипсилатеральных средостенных лимфатических узлов.

N3 - поражение надключичных, контралатеральных средостенных или корневых лимфатических узлов.

«M»: отдаленные метастазы.

Mx - отдаленные метастазы не могут быть оценены;

M0 - нет отдаленных метастазов;

M1 - имеются отдаленные метастазы, включая узел в другой доле легкого на стороне поражения.

Приложение 4. Регламентация и обоснование скрининговых и профилактических мероприятий.

Следующие законы и подзаконные акты регулируют скрининговый и профилактические мероприятия в Российской Федерации и имеют отношение к описанному в настоящих рекомендациях:

1. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (№61-ФЗ от 12.04.2010). Ст. 12 устанавливает приоритет профилактики в сфере охраны здоровья граждан и определяет основные пути его реализации.
2. Приказ Минздравсоцразвития России №302н от 12.04.2011 «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и «Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда».
3. Московская декларация Всемирной Организации Здравоохранения. Первая глобальная конференция по здоровому образу жизни и неинфекционным заболеваниям, которая состоялась 28-29 апреля 2011 года. Конференция приняла Декларацию, основная цель которой состоит в обеспечении содействия государствам-членам ВОЗ в разработке и укреплении политических мер и программ по здоровому образу жизни и профилактике неинфекционных болезней.
4. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 08.10.2012 г. №1864-р «О создании Правительственной комиссии по вопросам охраны здоровья граждан. Комиссия является координационным органом, образованным для обеспечения согласованных действий заинтересованных органов исполнительной власти по разработке и реализации единой государственной политики в сфере охраны здоровья граждан, в том числе и в плане формирования в Российской Федерации единой межсекторальной (глобальной) профилактической среды.
5. Приказ Минздрава России от 03.12. 2012 г. №1006н «Порядок проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения».
6. Приказ Минздрава России от 06.12.2012 г. №1011н «Порядок проведения профилактического медицинского осмотра». Регламентируется раннее выявление хронических неспецифических инфекционных заболеваний и основные факторы риска их развития, а также их коррекция.
7. «Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации», утвержденная распоряжением Правительства РФ №2511-р от 24.12.2012 г.
8. Федеральный закон Российской Федерации «Об охране здоровья населения от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» (№15-ФЗ от 23.02.2013 г.).

9. Постановление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 22 октября 2013 г. №60 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 "Профилактика туберкулеза".

Приложение 5. Исследования по оценке эффективности скрининга населения с целью выявления рака легкого.

Цифровая рентгенография и крупнокадровая флюорография, как основные методики для скрининга туберкулеза органов дыхания в России, позволяют обнаружить рак лёгкого, в том числе и на ранних стадиях его развития. Однако использование рентгенографических методик не влияет на заболеваемость и смертность больных раком легкого. С целью скрининга этот метод неэффективен, что было показано в двух исследованиях^{30,31} (уровень достоверности В).

Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening trial (PLCO) – одно из наиболее крупных исследований, включавшее более чем 150 000 участников из общей группы населения, в которой была выделена подгруппа лиц подверженных воздействию табачного дыма. В этом исследовании оценивали эффективность скрининга рака предстательной железы, легких, колоректального рака и рака яичников. При этом не было выявлено никаких преимуществ использования РГ органов грудной полости для скрининга рака лёгкого ни в основной группе, ни в группе пациентов с большим стажем курения³² (уровень достоверности В).

В национальное исследование скрининга рака легкого в Америке (National Lung Screening Trial, NLST), предпринятое с 2002 по 2004, год было включено 53 454 пациента из группы высокого риска развития рака легкого. Исследование проводилось в 33 медицинских центрах США. Результаты исследования продемонстрировали низкую чувствительность и специфичность РГ. Так, чувствительность РГ составила 59.6% (95% CI, 50.0 - 69.0), специфичность 94.1% (95% CI, 93.8 - 94.4), положительный предсказательный индекс 4.4% (95% CI, 3.3 - 5.5), отрицательный предсказательный индекс 99.8% (95% CI, 99.7 - 99.9). Размеры очагов рака легкого, выявленные при рентгенографическом исследовании, были следующими: 4-10 мм – 13.8%, 11-20 мм – 33.8%, от 21-30 мм – 24.6%, более 30 мм – 15.4%. Таким образом, почти 40% всех выявленных очагов рака легкого имели размеры более 2 см. Так же показательно распределение заболевания по стадиям на момент выявления: IA – 23.5%; IB, IIA или IIB – 17.4%; III или IV – 59.1%³³.

Эти данные позволили авторам рекомендовать отказаться от использования РГГК и флюорографии в скрининге рака легких³⁴ (уровень достоверности В). В исследовании, проведенном в клинике Мейо³⁵, участвовали 9 200 курильщиков. Перед началом исследования и до рандомизации всем участникам была проведена РГГК и ЦИМ. В дальнейшем опытная группа обследовалась каждые 4 месяца в течение 6 лет и наблюдалась еще 1-5 лет. В результате в опытной группе было выявлено 143, а в контрольной группе – 87 случаев рака легкого. Пятилетняя выживаемость больных, выявленных в опытной группе, также была выше (33%), чем в контрольной группе (15%). Смертность от рака легкого в обеих группах была одинаковой: 3,2% и 3,0% на 1 тыс. человек соответственно.

Исследование в Чехии³⁶ включало 6 364 человека, которым до рандомизации было проведены РГГК и ЦИМ, после чего они были рандомизированы в 2 группы: первой в течение трех лет 2 раза в год проводилось РГГК и ЦИМ, второй – аналогичное обследование только в конце 3-летнего срока наблюдения. После 3 лет члены обеих групп ежегодно получали рентгенологическое обследование. В течение первых 3 лет

наблюдения заболеваемость раком легкого была на 33% выше в опытной, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). В опытной группе рак легкого выявлялся на более ранних стадиях, 5-летняя выживаемость также была выше. Однако анализ смертности от рака легкого показал, что смертность в группе, получавшей скрининг, не отличалась от таковой в опытной группе как в первые 3 года, так и после 15 лет наблюдения.

Авторы заключили, что «избыток» рака легкого в опытной группе, по сравнению с контрольной, можно объяснить превалированием клинически незначимых или доброкачественных форм опухолей, которые в отсутствие скрининга никогда не были бы диагностированы и клинически никак себя бы не проявили (уровень достоверности В).

Определение биомаркёров с помощью диагностических антител.

Обладает высокой точностью и позволяет обнаружить опухоли за 3-5 лет до того, как она становится диагностируемой при стандартной рентгенографии. Значение метода для скрининга ещё не доказано. Изученные на текущий момент маркёры рака лёгкого не показывают достоверной специфичности. Прогностическое значение многих из них спорно и, главным образом, отражает различия в методологии исследований, группах пациентов и интерпретациях³⁷ (уровень достоверности В).

Опухолевые маркеры могут помочь в дифференциальной диагностике и оценке эффективности проводимого лечения. При раке легкого, в зависимости от его гистологической структуры, возможно определение следующих маркеров: нейронспецифическая енолаза (НСЕ) и раково-эмбриональный антиген (РЭА) при мелкоклеточном; цитокератиновый фрагмент (cytokeratin 19 fragment, CYFRA 21-1), маркер плоскоклеточного рака (squamous cell carcinoma, SCC), РЭА при плоскоклеточном; РЭА, CYFRA 21-1, CA-125 при аденокарциноме; CYFRA 21-1, SCC, РЭА при крупноклеточном раке.¹⁷

Низкодозовая спиральная компьютерная томография (НДСКТ).

Эффективность НДСКТ для скрининга рака легкого, по сравнению с РГГК, была изучена более чем у 2 тыс. курильщиков^{38,39,40}. Больным, у которых в результате НДСКТ был выявлен узел в легких, проводилась стандартная КТ. Было показано, что чувствительность (разрешающая способность) НДСКТ значительно выше, чем РГГК (уровень достоверности А).

В опытной группе узел в легких был выявлен у 233 больных, из которых в 27 (11,6%) случаях был диагностирован рак, в 23 случаях – на первой стадии. В контрольной группе узел в легких был выявлен у 68 участников исследования, из которых только у 7 (10,3%) был подтверждён рак. Очевидно, что НДСКТ значительно повышает вероятность выявления небольших образований, связанных с раком легкого, что положительно сказывается на результатах лечения и, скорее всего, на 5-летней выживаемости больных. Однако необходимо отметить низкую специфичность метода: из 233 больных, у которых был выявлен узел, только 11,6% был поставлен диагноз «рак».

Эффективность НДСКТ для скрининга рака легкого, в сравнении с РГ, была доказана в мультицентровом рандомизированном исследовании National Lung Screening Trial

(NLST). В исследование включили 53,454 полностью здоровых лица в возрасте от 55 до 74 лет на момент рандомизации, со стажем курения не менее 30 лет, выкуривающих 1 пачку сигарет в день, курящих в настоящее время или бросивших курить в течение последних 15 лет ^{41,42}.

В исследовании сравнивали смертность пациентов от рака легкого в двух группах, в одной из которых ежегодно проводили НДСКТ, в другой РГ. Исследование NLST показало снижение смертности от рака легких на 16% (95% CI, от 5,0% - 25,0%) и сокращение смертности по другим причинам на 6,7% (95% CI, от 1,2% - 13,6%) в первой группе (уровень достоверности В).

Исследование NLST так же оценило вред, связанный со скринингом НДСКТ. Нежелательные последствия включают ложно-отрицательные и ложно-положительные результаты, гипердиагностику и связанные с этим инвазивные вмешательства и психологический стресс, случайные обнаружения другой патологии и радиоактивное облучение.

Частота нежелательных явлений при скрининге НДКТ рака легкого в NLST была невысока, положительное прогностическое значение для обнаружения легочного очага размером 4 мм и более было 3,8%. Чувствительность и специфичность НДСКТ в выявлении рака легкого составила 93,8% и 73,4% соответственно, что подтверждает несомненное преимущество метода ⁴³ (уровень достоверности В).

Приложение 6. Примерные технические характеристики низкодозной компьютерной томографии для скрининга рака легкого.

Компьютерная томография с целью скрининга рака легкого проводится только при наличии добровольного информированного согласия пациента.

Исследование проводится по программе «низкодозной компьютерной томографии» в соответствии с общепринятыми правилами выполнения КТ органов грудной полости. Внутривенное контрастирование не требуется.

Технические параметры НДСКТ:

- тип сканера – 4 .. 16 срезов за одно вращение гентри
- напряжение генерирования 120 кВ
- экспозиция – менее 20 мАс (протокол НДСКТ легких, автоматическая коррекция дозы - automatic exposure control)
- направление сканирования – от ног к голове (каудокраниальное)
- дыхание – спокойный задержанный вдох
- положение пациента – на спине с заведенными за голову руками
- зона сканирования – 2 см выше верхушек легких до окончания реберно-диафрагмальных синусов.

Результаты КТ в виде серии аксиальных срезов подвергаются двойному чтению. Повторное чтение может быть проведено тем же рентгенологом с интервалом не менее 1 часа, или другим рентгенологом непосредственно после первого чтения.

Одно из 10-15 исследований, вместе с заключением, должно направляться в региональный референсный центр для контроля качества проводимых исследований.

При проведении КТ исследований должны быть предусмотрены стандартизированные формы протоколирования исследований.

Результаты КТ исследования целесообразно выдавать пациенту в день исследования с необходимыми комментариями по дальнейшей тактике.

Результатом проведенного КТ исследования может быть:

- отсутствие патологических изменений или наличие изменений, не требующих контроля в динамике,
- единичные очаги в легких, требующие наблюдения по КТ в динамике,
- патологические изменения, требующие проведения диагностического исследования и направления пациента в специализированную медицинскую организацию.

В специализированной медицинской организации по профилю выявленной патологии должны быть созданы необходимые организационные и медицинские условия для уточнения характера выявленных при КТ изменений и оказания соответствующей медицинской помощи.

Приложение 7. Дифференциально-диагностическая комиссия.

В состав пульмонологической дифференциально-диагностической комиссии (ДДК) включаются представитель администрации (начмед, заместитель главного врача по диагностике) данной медицинской организации, и заведующие отделениями - онколог, пульмонолог, рентгенолог, торакального хирург и фтизиатр специализированных медицинских организаций.

В случае, если для установки правильного диагноза пациенту необходимо проведение дополнительных исследований, члены ДДК решают, где и каким образом такие исследования должны быть выполнены, и определяют дату повторной консультации.

На основании согласованного решения ДДК пациент направляется на лечение в профильную медицинскую организацию (противотуберкулезный или онкологический диспансер, пульмонологическое или торакальное хирургическое отделение многопрофильной больницы, в поликлинику по месту жительства и т.п.).

Приложение 8. Попытки количественной оценки риска развития рака лёгкого.

Общепризнанная количественная оценка риска развития рака легкого была получена в ходе анализа результатов исследования 18 172 пациентов, включенных в исследование CARET (Carotene and Retinol Efficacy Trial) в период с 1985 по 1994 г. ⁴⁴ Исследование CARET - крупное проспективное исследование, посвященное профилактике развития рака легкого. Одной из задач исследования была разработка модели по количественной оценке риска развития рака легкого. Модель строилась на основании следующих параметров: пол, возраст, продолжительность курения и контакт с асбестом. Риск рассчитывался в каждой децили популяции исследуемых пациентов. Известно, что 18 172 пациента курили, 14 254 были злостными курильщиками, употреблявшими более 1 пачки в день, а 3 918 пациентов имели контакт с асбестом. В ходе исследования у 1 070 пациентов был диагностирован впервые выявленный рак легкого (636 случаев на 100 000 пациенто/лет). 3 175 пациентов умерли от рака легкого (1 870 случаев на 100 000 пациенто/лет). Гистологическое исследование опухоли показало, что в 77% случаев был выявлен немелкоклеточный рак легкого, а в 18% - мелкоклеточный рак. Медиана продолжительности жизни после выявления опухоли составила 7.4 месяца. Эффективность разработанной модели оценивали по данным компьютерной томографии. Риск развития рака легкого варьировался от 15% у пациента в возрасте 68 лет, курившего 2 пачки сигарет в день на протяжении 50 лет, до 0.8% у женщины в возрасте 58 лет, курившей 1 пачку в день 28 лет и прекратившей курить за 9 лет до включения в исследование. Вариабельность рисков представлена в таблице. Данные таблицы показывают, что продолжительность курения и количество сигарет детерминируют прогноз, а отказ от курения снижает, но не исключает наличие риска развития рака легкого.

Риск развития рака легкого у прекративших и продолжающих курить 1 пачку в день.

Возраст	Продолжительность курения					
	25 лет		40 лет		50 лет	
	Прекратили курить, %	Продолжили курить, %	Прекратили, %	Продолжают, %	Прекратили, %	Продолжают, %
55	<1	1	3	5	NA	NA
65	<1	2	4	7	7	10
75	1	2	5	8	8	11

Риск развития рака легкого у прекративших и продолжающих курить 2 пачки в день.

Возраст	Продолжительность курения					
	25 лет		40 лет		50 лет	
	Прекратили курить, %	Продолжили курить, %	Прекратили, %	Продолжают, %	Прекратили, %	Продолжают, %
55	<1	2	4	7	NA	NA
65	1	3	6	9	10	14
75	2	3	7	10	11	15

(уровень достоверности В-С).

Приложение 9. Список литературы.

- ¹ Peto R Mortality from smoking in developed countries 1950–2000: Indirect estimates from National Vital Statistics. — Oxford University Press, 2006. — ISBN 0-19-262535-7.
- ² «State-specific prevalence of current cigarette smoking among adults, and policies and attitudes about secondhand smoke—United States, 2000». Morbidity and Mortality Weekly Report (CDC) 50 (49): 1101–1106.
- ³ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2014
- ⁴ Schmid K, Kuwert T, Drexler H (March 2010). «Radon in indoor spaces: an underestimated risk factor for lung cancer in environmental medicine». Dtsch Arztebl Int 107 (11): 181–6.
- ⁵ Powell HA1, Iyen-Omofoman B, Baldwin DR, Hubbard RB, Tata LJ. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: the importance of smoking and timing of diagnosis. Thorac Oncol. J. 2013 Jan;8(1):6-11.
- ⁶ Lungcancer.org. A Program of CancerCare. www.lungcancer.org.
- ⁷ Cancer Research UK. www.cancerresearchuk.org.
- ⁸ Canadian Cancer Society. www.cancer.ca.
- ⁹ O'Reilly, KM; McLaughlin AM, Beckett WS, Sime PJ (March 2007). «Asbestos-related lung disease». American Family Physician 75 (5): 683–688.
- ¹⁰ Pope, CA 3rd; Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD (2002). «Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution.». Journal of the American Medical Association 287 (9): 1132–1141.
- ¹¹ Krewski D, Burnett R, Jerrett M, Pope CA, Rainham D, Calle E, Thurston G, Thun M (2005 Jul 9-23). «Mortality and long-term exposure to ambient air pollution: ongoing analyses based on the American Cancer Society cohort». J Toxicol Environ Health A 68 (13-14): 1093–109.
- ¹² Valavanidis A, Fiotakis K, Vlachogianni T (2008 Oct-Dec). «Airborne particulate matter and human health: toxicological assessment and importance of size and composition of particles for oxidative damage and carcinogenic mechanisms». J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev. 26 (4): 339–62.
- ¹³ <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/radon>.
- ¹⁴ American College of Radiology and Society of Thoracic Radiology Practice Guideline for the Performance and Reporting of Lung Cancer Screening Thoracic Computed Tomography (CT).
- ¹⁵ Humphrey LL, Deffenbach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, Priest Mitchell JP, et al. Screening for lung cancer with lowdose computed tomography: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. Ann Intern Med, 2013;159:411-20.
- ¹⁶ World Health Organisation. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide 2012.
- ¹⁷ Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под редакцией академика РАН и РАМН М.И. Давыдова и доктора биологических наук Е.М. Аксель. Москва, 2014 г.

-
- ¹⁸ Состояние онкологической помощи населению России в 2011 г. Под редакцией В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва, 2012.
- ¹⁹ В.А. Нидюлин Б.В. Эрдниева. Об эпидемиологии рака легких. Медицинский вестник Башкортостана: обзорная статья. — Башкирский государственный медицинский университет, 2009. Т. 4. № 1. С. 66-71.
- ²⁰ American Cancer Society. <http://www.cancer.org/cancer/>.
- ²¹ Peto R. Mortality from smoking in developed countries 1950–2000: Indirect estimates from National Vital Statistics. — Oxford University Press, 2006.
- ²² Villeneuve, PJ; Mao Y (November 1994). «Lifetime probability of developing lung cancer, by smoking status, Canada». Canadian Journal of Public Health 85 (6): 385–388.
- ²³ Alberg, AJ; Samet JM (January 2003). «Epidemiology of lung cancer». Chest (American College of Chest Physicians) 123 (S1): 21S–49S.
- ²⁴ Boffetta, P; Agudo A, Ahrens W et al. (October 1998). «Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe» ((недоступная ссылка)). Journal of the National Cancer Institute (Oxford University Press) 90 (19): 1440–1450.
- ²⁵ Report of the Scientific Committee on Tobacco and Health. Department of Health (March 1998).
- ²⁶ National Health and Medical Research Council (April 1994). «The health effects and regulation of passive smoking» (Australian Government Publishing Service).
- ²⁷ Schick, S; Glantz S (December 2005). «Philip Morris toxicological experiments with fresh sidestream smoke: more toxic than mainstream smoke». Tobacco Control 14 (6): 396–404.
- ²⁸ Thun, M.J., S.J. Henley, D Burns, et al., Lung cancer death rates in lifelong nonsmokers. J. Natl Cancer Inst, 2006. 98: p.691.
- ²⁹ Общероссийский союз общественных объединений «Ассоциация онкологов России». Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого. Москва, 2013.
- ³⁰ Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Clapp JD, Clingan KL, Gareen IF, et al.; National Lung Screening Trial Research Team. Baseline characteristics of participants in the randomized National Lung Screening Trial. J Natl Cancer Inst. 2010;102(23):1771-9.
- ³¹ Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church, TR, et al; PLCO Project Team. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. JAMA. 2011;306(17):1865-73.
- ³² Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church, TR, et al; PLCO Project Team. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. JAMA. 2011;306(17):1865-73.
- ³³ Aberle DR, De Mello S, Berg CD, et al Results of the Two Incidence Screenings in the National Lung Screening Trial N Engl J Med 2013; 369:920-931.
- ³⁴ Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Clapp JD, Clingan KL, Gareen IF, et al.; National Lung Screening Trial Research Team. Baseline characteristics of participants in the randomized National Lung Screening Trial. J Natl Cancer Inst. 2010;102(23):1771-9.

- ³⁵ Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis*. Oct 1984;130(4):561–565.
- ³⁶ Kubik A, Polak J. Lung cancer detection. Results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer*. Jun 15 1986;57(12):2427–2437.
- ³⁷ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена. www.mnioi.ru.
- ³⁸ Diederich S, Wormanns D, Semik M, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology*. Mar 2002;222(3):773–781.
- ³⁹ Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer*. Jan 2005;47(1):9–15.
- ⁴⁰ Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest*. Jul 2004;126(1):114–121.
- ⁴¹ Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al.; National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New Engl J Med*. 2011;365(5):395–409.
- ⁴² Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Clapp JD, Clingan KL, Gareen IF, et al.; National Lung Screening Trial Research Team. Baseline characteristics of participants in the randomized National Lung Screening Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(23):1771–9.
- ⁴³ Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. 19. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA*. 2012;307:2418–29.
- ⁴⁴ Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD et al. Variations in lung cancer risk among smokers. *J. Natl Cancer Inst*. 2003. 95(6), 470–478.