

© O.A. Кучевская, Ю.С. Есаков, И.А. Покатаев, З.Г. Туквадзе,
Т.Г. Антонова, О.А. Стативко, Е.С. Кузьмина, М.А. Лядова, С.А. Партьс, В.Н. Галкин,
В.Г. Шаталов, Е.А. Кулакова

Одноцентровое нерандомизированное проспективное исследование II фазы оценки эффективности индукционной химиоиммунотерапии в комбинированном лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого

Городское бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина
Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

© Olesya A. Kuchevskaya, Yury S. Esakov, Ilya A. Pokataev, Zurab G. Tukvadze,
Tatiana G. Antonova, Olesia A. Stativko, Evgeniya S. Kuzmina, Marina A. Lyadova, Sergey A. Parts,
Vsevolod N. Galkin, Vitaly G. Shatalov, Evgenia A. Kulikova

Single-center non-randomized prospective phase II study evaluating the effectiveness of induction chemoimmunotherapy in the combined outcome of locally advanced non-small cell lung disease

City Clinical Hospital named S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department, Moscow, the Russian Federation

Введение. В работе представлен опыт индукционной химиоиммунотерапии (ИХИТ) у пациентов с III стадией погранично резектируемого немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

Цель. Оценить эффективность индукционной химиоиммунотерапии в лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого.

Материалы и методы. Проспективное нерандомизированное исследование. Критерии включения: возраст старше 18 лет, морфологически верифицированный НМРЛ III стадии без активирующих мутаций и предшествующего лечения. В индукционном режиме проводилось четыре курса платинового дуплета в комбинации с пембролизумабом с последующим хирургическим лечением или лучевой терапией в зависимости от резектируемости опухоли и соматического статуса пациента. Первичной конечной точкой выбрана выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Результаты. В период с сентября 2021 по март 2024 гг. в исследование включено 65 пациентов с медианой возраста 65 лет, соотношение мужчин и женщин — 55 : 10. Распределение по стадиям заболевания (TNM8): IIIA — 35 (53,8 %), IIIB — 25 (38,5 %), IIIC — 5 (7,7 %) пациентов; по гистологическому типу опухоли были представлены adenocarcinomами в 21 (32,3 %) и плоскоклеточным раком в 44 (67,7 %) случаях. Статус PD-L1 был определен у 52 (80 %) пациентов: < 1 %, 1–49 % и > 50 % в 30 (46,1 %), 10 (15,4 %) и 12 (18,5 %) наблюдениях соответственно. Рентгенологический ответ, по данным МСКТ органов грудной клетки, оценен у 62 (95,4 %) из 65 пациентов, у трех (4,6 %) не оценен по причине смерти после одного и двух курсов терапии: 32 (49,2 %) — частичный (PR), шесть — (9,2 %) полный (CR) рентгенологический ответ, и 18 (27,7 %) — стабилизация заболевания (iD). Прогрессирование заболевания зарегистрировано у шести (9,2 %) пациентов. После окончания ИХИТ на хирургическое лечение направлено 35 (53,9 %), а на лучевую тера-

Introduction. This study presents the experience with induction chemoimmunotherapy (iCIT) in patients with stage III borderline resectable non-small cell lung cancer (NSCLC).

Aim. To evaluate the efficacy of iCIT in the treatment of locally advanced NSCLC.

Materials and Methods. In this prospective, non-randomized study, eligible patients were >18 years old with treatment-naïve, morphologically confirmed stage III NSCLC without activating mutations. The induction regimen consisted of four cycles of platinum-doublet chemotherapy combined with pembrolizumab, followed by either surgical resection or radiotherapy based on tumor resectability and patient performance status. The primary endpoint was progression-free survival (PFS).

Results. Between September 2021 and March 2024, 65 patients (median age 65 years; male:female ratio 55:10) were enrolled. Disease staging (TNM8) distribution was: IIIA (53.8 %, n = 35), IIIB (38.5 %, n = 25), and IIIC (7.7 %, n = 5). Histological subtypes included adenocarcinoma (32.3%, n = 21) and squamous cell carcinoma (67.7 %, n = 44). PD-L1 expression was assessed in 80 % (n = 52) of patients: <1% (46.1 %), 1–49% (15.4 %), and ≥50% (18.5 %). Radiographic response by chest MSCT was evaluable in 62 patients (95.4%) of 65 patients, in 3 (4.6 %) it was not assessed due to death after 1 and 2 courses of therapy, showing partial response (PR) in 49.2 % (n = 32), complete response (CR) in 9.2 % (n = 6), and stable disease (SD) in 27.7 % (n = 18). Disease progression occurred in 9.2 % (n = 6). Following iCIT, 53.9 % (n = 35) underwent surgery and 27.7 % (n = 18) received radiotherapy. With a median follow-up of 14.4 months (range 6.3–23.4), median PFS was 16.3 months.

пию — 18 (27,7 %) человек. При медиане длительности наблюдения 14,4 (6,3–23,4) мес. ВБП во всей группе составила 16,3 мес.

Выводы. Предоперационная химиоиммунотерапия по-гранично резектабельных пациентов с местнораспространенными формами НМРЛ, несмотря на обнадеживающие непосредственные результаты, требует дополнительного изучения.

Ключевые слова: индукционная химиоиммунотерапия; немелкоклеточный рак легкого; местнораспространенный рак легкого

Для цитирования: Кучевская О.А., Есаков Ю.С., Покатаев И.А., Тукадзе З.Г., Антонова Т.Г., Стативко О.А., Кузьмина Е.С., Лядова М.А., Парть С.А., Галкин В.Н., Шаталов В.Г., Куликова Е.А. Одноцентровое нерандомизированное проспективное исследование II фазы оценки эффективности индукционной химиоиммунотерапии в комбинированном лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого. *Вопросы онкологии.* 2025; 71 (6): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2369

✉ Контакты: Кучевская Олеся Александровна, olesya.kuchevskaya@mail.ru

Введение

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности. В 2022 г. в России рак легкого (РЛ) был диагностирован у 49 713 пациентов, что составило 22 % от всех впервые выявленных онкологических заболеваний [1]. Несмотря на совершенствование методов диагностики опухолевых заболеваний, внедрение программ скрининга РЛ, популяризацию здорового образа жизни, значимой тенденции к снижению заболеваемости до настоящего времени нет. До 30 % пациентов при первичном обращении имеют местнораспространенные формы заболевания, а общая пятилетняя выживаемость при IIIА, IIIВ и IIIС стадиях составляет 36, 26 и 13 % соответственно [2]. Гетерогенность III стадии НМРЛ за счет сочетания опухолей большого размера с вариантами метастатического поражения лимфоузлов средостения предопределяет разнообразие комбинаций лекарственного лечения с методами локального контроля, что усложняет стандартизацию лечения этой группы пациентов [3]. Одним из актуальных направлений по улучшению результатов комбинированного лечения пациентов с первично резектабельного НМРЛ в последние годы стали различные варианты периоперационной химиоиммунотерапии (ХИТ), которая продемонстрировала обнадеживающие результаты в достижении рентгенологического и патоморфологического ответов, а также расширение возможностей радикального хирургического лечения пациентов с I–III стадиями заболевания [4]. В настоящей работе представлены промежуточные результаты эффективности предоперационной ХИТ у пациентов с III стадией НМРЛ.

Conclusion. Preoperative chemoimmunotherapy demonstrates promising initial outcomes in borderline resectable, locally advanced NSCLC, though requires further investigation.

Keywords: induction chemoimmunotherapy; non-small cell lung cancer; locally advanced lung cancer

For Citation: Olesya A. Kuchevskaya, Yury S. Esakov, Ilya A. Pokataev, Zurab G. Tukvadze, Tatiana G. Antonova, Olesia A. Stativko, Evgeniya S. Kuzmina, Marina A. Lyadova, Sergey A. Parts, Vsevolod N. Galkin, Vitaly G. Shatalov, Evgenia A. Kulikova. Single-center non-randomized prospective phase II study evaluating the effectiveness of induction chemoimmunotherapy in the combined outcome of locally advanced non-small cell lung disease. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(6): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2369

Материалы и методы

В период с сентября 2021 по март 2024 гг. в исследовании участвовали 65 пациентов. Критериями включения были возраст старше 18 лет, морфологически подтвержденный НМРЛ без активирующих мутаций (в генах *EGFR*, *ALK*, *ROS1*), стадия заболевания по результатам клинических и инструментальных исследований IIIА–IIIС (TNM-8), статус ECOG 0–2. IIIС-стадия включалась после решения хирурга о возможности хирургического лечения в случае понижения стадии после химиоиммунотерапии. ECOG-2 допускался, если был связан с проявлением основного заболевания, а не сопутствующей патологии. Все пациенты, включенные в исследование, информированы о возможности альтернативных методов лечения, таких как операции, химио- и/или радиотерапия, и подписали согласие на проведение ХИТ на первом этапе комбинированного лечения. Критериями исключения были мелкоклеточный рак легкого, нейроэндокринные и неэпителиальные опухоли легкого, отсутствие морфологической верификации диагноза; I, II и IV стадии заболевания; статус ECOG-3 и более; иные противопоказания к одновременному проведению химиоиммунотерапии; отказ пациента от предложенного плана лечения.

Перед началом терапии всем пациентам выполнялось обследование в объеме: компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК), органов брюшной полости (ОБП) и малого таза (МТ) с контрастным усилением, КТ или МРТ головного мозга с контрастным усилением, при наличии показаний — позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ). После радикального лечения пациенту проводились КТ ОГК и КТ ОБП

каждые 3 мес в течение первого года наблюдения, на втором году наблюдения — один раз в 6 мес, на третьем и далее — один раз в год или при наличии показаний для дообследования, в том числе МРТ ГМ.

Резектабельность опухоли и операбельность пациента оценивали на консилиуме исходя из возможности потенциально радикального (в объеме R0) удаления опухоли до начала терапии и после четырех курсов индукционного лекарственного лечения по результатам контрольного обследования в объеме КТ ОГК и КТ ОБП с контрастным усилением.

В настоящем исследовании НМРЛ был оценен как погранично резектабельный в следующих случаях: опухоль с многоуровневым поражением N2 (подтвержденным на основании инвазивного медиастинального стадирования или по данным ПЭТ-КТ (при SUV выше 2,5); при наличии поражения единичных контралатеральных медиастинальных лимфоузлов (N3), подтвержденных на основании инвазивного медиастинального стадирования в сочетании с локальной первичной опухолью (T1-T2); при наличии опухоли с инвазией ствола легочной артерии (T4) и/или перикарда; при инвазии опухоли в грудную стенку с вовлечением тел и поперечных отростков грудных позвонков.

Критерием исключения служили пациенты со сливными конгломератами лимфоузлов корня легкого и средостения (Bulky), подтвержденными метастатическим плевритом, наличием отделенных метастазов. Функциональный статус пациентов оценивали до включения в протокол исследования по следующим критериям: шкала ECOG, шестиминутный шаговой тест, спирометрия (с расчетом предсказательных значений скоростных показателей функции внешнего дыхания), электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковое исследование сердца. При решении вопроса о хирургическом этапе лечения операбельность пациентов оценивали на основе результатов шестиминутного шагового теста, спирометрии (с расчетом предсказательных значений скоростных показателей функции внешнего дыхания) и ультразвукового исследования сердца. При снижении скоростных показателей функции внешнего дыхания (ррОФВ1 < 40 %, ррОФВ1/ФЖЕЛ < 40 %) и/или снижении расчетной дистанции теста шестиминутной ходьбы дополнительно проводили кардиореспираторное нагрузочное тестирование (спироэргометрию). Пациентам с тяжелым течением ХОБЛ или выраженной эмфиземой легких также выполняли бодиплетизографию с оценкой диффузионной способности легких (DLCO). Пациентам с отягощенным кардиологическим анамнезом по показаниям проводили стресс-эхокардиографию.

В зависимости от гистологического типа первичной опухоли, пациенты получали четыре курса ИХИТ пембролизумабом 200 мг с карбоплатином AUC 5–6 в комбинации с паклитакселом 175–200 мг/м²/наб-паклитакселом 260 мг/м² (при плоскоклеточном раке) или пеметрекседом 500 мг/м² (при аденокарциноме). После завершения индукционной терапии оценивали рентгенологический ответ опухоли по критериям RECIST и функциональную операбельность пациента с последующим решением вопроса о проведении хирургического лечения или лучевой терапии. При стабилизации или уменьшении опухоли и удовлетворительном соматическом статусе пациента проводили хирургическое лечение; при нерезектабельности опухоли или отказе пациента от операции на втором этапе выполнялось радиотерапевтическое лечение. Оценка патоморфоза опухоли после хирургического лечения проведена по критериям ответа опухоли на иммунотерапию (irPRC)[5].

Первичной конечной точкой выбрана выживаемость без прогрессирования (ВБП). Вторичными конечными точками были приняты: частота значительного лекарственного патоморфоза (*major pathologic response*, MPR) в группе прооперированных пациентов, ответ на индукционную терапию по критериям RECIST, достижение R0-резекции, частота послеоперационных осложнений, зависимость ответа опухоли на терапию от статуса курения, гистологического типа опухоли, уровня экспрессии PD-L1.

При ошибке первого рода 5 % и мощности исследования 80 % и ожидаемом снижении относительного риска прогрессирования HR до 0,5 необходимо набрать 65 пациентов в исследуемую группу.

Исследование одобрено на проблемной комиссии Сеченовского университета и локальным этическим комитетом ГКОБ № 1.

Результаты

По гистологическому типу опухоли преобладали пациенты с плоскоклеточным раком 44 (67,7 %). Все включенные в исследование имели III стадию заболевания с распределением по TNM-8 на IIIA, IIIB и IIIC в 35 (53,8 %), 25 (38,5 %) и пяти (7,7 %) наблюдениях соответственно. Комбинацию с таксанами (паклитаксел/наб-паклитаксел) в индукционном режиме получили 48 (73,9 %) пациентов. Уровень экспрессии PD-L1 не влиял на решение о включении в исследование и у большинства пациентов был оценен в процессе терапии с использованием клона 22C3 (Dako). В настоящее время проведена оценка уровня PD-L1 у 52 (80 %) пациентов из 65. У 13 (20 %) определить уровень PD-L1

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметр	Результат, n (%)
Мужской пол	55 (84,6)
Возраст, лет Медиана (диапазон)	65 (46-84)
ECOG 0 1 2	21 (32,3) 42 (64,6) 2 (3,1)
Использование для стадирования до начала лечения VAMLA EBUS ПЭТ-КТ	26 (40) 3 (4,6) 13 (20)
Гистологический тип Плоскоклеточный рак Аденокарцинома	44 (67,7) 21 (32,3)
Статус курения Курильщик в настоящее время Курильщик в прошлом Не курил Неизвестно	51 (78,5) 1 (1,5) 12 (18,5) 1 (1,5)
Исходная стадия (TNM-8) IIIA IIIB IIIC	35 (53,8) 25 (38,5) 5 (7,7)
Уровень TPS < 1 % 1-50 % ≥ 50 % Не определен	30 (46,1) 10 (15,4) 12 (18,5) 13 (20)
Схема химиотерапии Пембролизумаб + платина + паклитаксел Пембролизумаб + платина + пеметрексед	48 (73,9) 17 (26,1)

Table 1. Patient characteristics

Characteristic	Results, n (%)
Sex, Male	55 (84.6)
Age, years, Median (range)	65 (46-84)
ECOG Performance Status 0 1 2	21 (32.3) 42 (64.6) 2 (3.1)
Staging Procedure Prior to Treatment VAMLA EBUS PET-CT	26 (40) 3 (4.6) 13 (20)
Histology Squamous cell carcinoma Adenocarcinoma	44 (67.7) 21 (32.3)
Smoking Status Current smoker Former smoker Never smoked Unknown	51 (78.5) 1 (1.5) 12 (18.5) 1 (1.5)
Stage at Diagnosis (TNM-8) IIIA IIIB IIIC	35 (53.8) 25 (38.5) 5 (7.7)
PD-L1 (TPS) < 1 % 1-50 % ≥50 % Not assessed	30 (46.1) 10 (15.4) 12 (18.5) 13 (20)
Treatment Regimen Pembrolizumab + platinum + paclitaxel Pembrolizumab + platinum + pemetrexed	48 (73.9) 17 (26.1)

оказалось невозможno ввиду малого количества материала. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Полный объем индукционной терапии получили 55 (84,6 %) пациентов из 65 (95 % ДИ: 73,9–91,4 %). Лечение было прервано во время индукционной терапии в 10 (15,4 %, 95 % ДИ: 8,5–26 %) наблюдениях: в пяти (7,7 %) — по причине непереносимой токсичности, в трех (4,6 %) случаях в связи со смертью, не связанной с онкологическим процессом, в одном (1,5 %) — в связи с полным ответом по результату КТ, проведенной до запланированного по критериям исследования срока, и один (1,5 %) пациент перестал посещать лечебное учреждение.

Из 65 включенных пациентов 11 (16,7 %) не получили хирургическое или радиотерапевтическое лечения на втором этапе: 6 (9,23 %) в связи с прогрессированием заболевания, четыре (6,15 %) — в связи с летальным исходом от причин, не связанных с онкологическим процессом (ОНМК, COVID-19, фибрилляция предсердий, параканкрозная пневмония) до начала второго этапа, и один (1,54 %) в связи с переездом пациента в другую область. Еще один (1,54 %) пациент находится в процессе обследования перед планированием второго этапа лечения.

Из 11 человек, не получивших второго этапа лечения, у шести (9,2 %) было зарегистрировано прогрессирование процесса, у четырех (6,1 %) — летальный исход, один (1,54 %) сменил место жительства после курсов ИХИТ. Дальнейшее лечение пациентов, у которых было зарегистрировано прогрессирование на этапе ИХИТ, согласно протоколу, не оценивалось.

Среди всех пациентов, которые получили хотя бы один курс ИХИТ, рентгенологический ответ, по данным МСКТ органов грудной клетки, оценен у 62 (95,4 %) из 65 пациентов, у трех

(4,6 %) не оценен по причине их смерти после одного и двух курсов терапии: 32 (49,2 %) частичных (PR), шесть (9,2 %) полных (CR) рентгенологических ответов и 18 (27,7 %) случаев стабилизации заболевания (SD). Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 6 (9,2 %) пациентов (95 % ДИ: 4,3–18,7 %). Таким образом, суммарно полный и частичный клинический ответы были получены у 38 (58,5 %) из 65 пациентов (95 % ДИ: 46,3–69,6 %).

Из 65 включенных пациентов на хирургическое лечение и радиотерапию после индукционного этапа лечения были направлены 35 (53,9 %, 95 % ДИ: 41,9–65,4 %) и 18 (27,7 %, 95 % ДИ: 18,3–39,6 %) пациентов соответственно. Один человек завершил ИХИТ и до настоящего времени ожидает хирургическое лечение.

На радиотерапию пациенты были маршрутизированы в связи с нерезектабельностью опухоли, неоперабельностью пациента по данным функционального обследования или его отказом от хирургического лечения в семи (38,9 %), девяти (50 %) и двух (11,1 %) наблюдениях соответственно. В одном из наблюдений была выполнена эксплоративная торакотомия, и пациент в дальнейшем маршрутизирован на радиотерапию.

Диаграмма распределения пациентов в зависимости от объема полученного лечения представлена на рис. 1.

Из 35 прооперированных пациентов лобэктомия, билобэктомия и пневмонэктомия выполнены в 29 (82,9 %), двух (5,7 %) и трех (8,6 %,) наблюдениях соответственно, одному (2,9 %) пациенту проведена торакоскопическая полисегментарная резекция (S1 + 3,S8 слева) после частичного рентгенологического ответа по поводу плоскоклеточного рака левого легкого cT4N0M0. Торакоскопические операции выполнены в пяти (14,3 %) наблюдениях. Объем резекции R0 до-

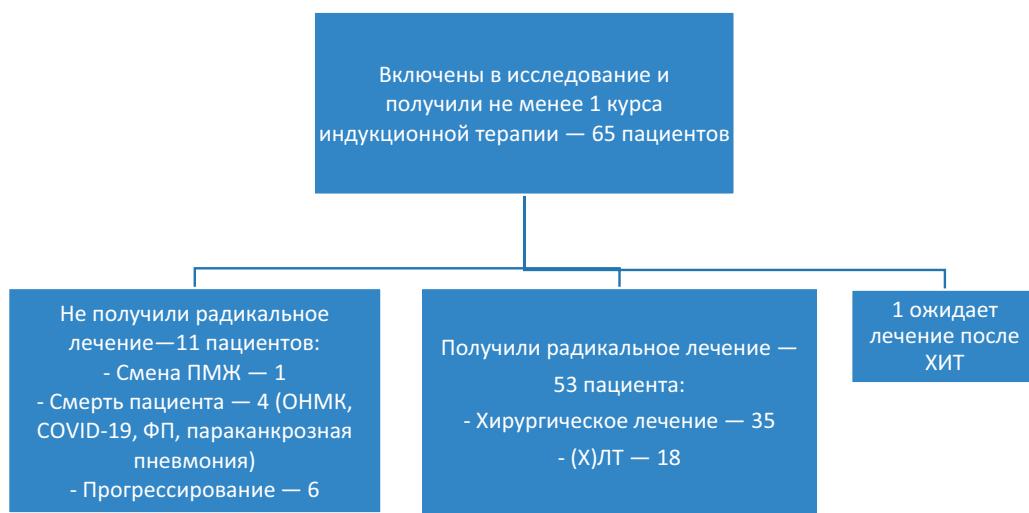


Рис. 1. Диаграмма маршрутизации пациентов в исследовании
Fig. 1. Patient disposition flowchart

стигнут у 34 (97,1 %) пациентов из 35 (95 % ДИ: 85,5–99,5 %). Из 35 (95 % ДИ: 12,1–39,02) бронхо- и ангиопластические операции выполнены у 11 (31,4 %) пациентов (95 % ДИ: 18,6–48 %), что позволило изменить изначально запланированный по результатам лучевой диагностики объем операции у восьми (22,9 %) пациентов.

При плановом морфологическом исследовании частичный ответ (PR), значительный (MPR) и полный терапевтический патоморфоз (pCR) были получены у 12 (34,3 %, 95 % ДИ: 20,8–50,2 %), пяти (14,3 %, 95 % ДИ: 6,3–29,4 %) и 16 (45,7 %, 95 % ДИ: 30,5–61,8 %) пациентов соответственно. Отсутствие лечебного патомор-

фоза отмечено у двух (5,7 %) пациентов из 35 (95 % ДИ: 1,6–18,6 %). Таким образом, полный и частичный патоморфоз после операции был зарегистрирован у 21 (60 %) пациента из 35 (95 % ДИ: 43,6 – 74,5 %).

В табл. 2 представлено соотношение исходной стадии заболевания и выраженности патоморфологического ответа у пациентов, прошедших хирургическое лечение. Статистически значимых различий по частоте патоморфозов при различных стадиях НМРЛ получено не было ($p > 0,05$).

Сроки наблюдения составили от 6 нед до 30,4 мес с медианой 14,4 мес.

Таблица 2. Зависимость степени патоморфоза от исходной стадии заболевания у прооперированных пациентов

Морфологический ответ	Стадия, TNM8 n (%)			
	IIIA	IIIB	IIIC	всего
CR	10 (47,6)	6 (46,2)	0	16 (45,7)
MPR	2 (9,6)	3 (23,1)	0	5 (14,3)
PR	8 (38)	3 (23,1)	1 (100)	12 (34,3)
NR	1 (4,8)	1 (7,6)	0	2 (5,7)
Всего	21 (100)	13 (100)	1 (100)	35 (100)

CR — полный терапевтический патоморфоз, MPR — значительный патоморфоз, PR — частичный ответ, NR — нет ответа.

Table 2. Histopathologic response rate to neoadjuvant chemoimmunotherapy by initial disease stage in NSCLC patients after resection

Pathological response	Stage, TNM8			
	IIIA	IIIB	IIIC	Total
CR, n (%)	10 (47.6)	6 (46.2)	0	16 (45.7)
MPR, n (%)	2 (9.6)	3 (23.1)	0	5 (14.3)
PR, n (%)	8 (38)	3 (23.1)	1 (100)	12 (34.3)
NR, n (%)	1 (4.8)	1 (7.6)	0	2 (5.7)
Total	21 (100)	13 (100)	1 (100)	35 (100)

CR — pathologic complete response; MPR — major pathomorphological response; PR — partial pathomorphological response; NR — no pathomorphological response.

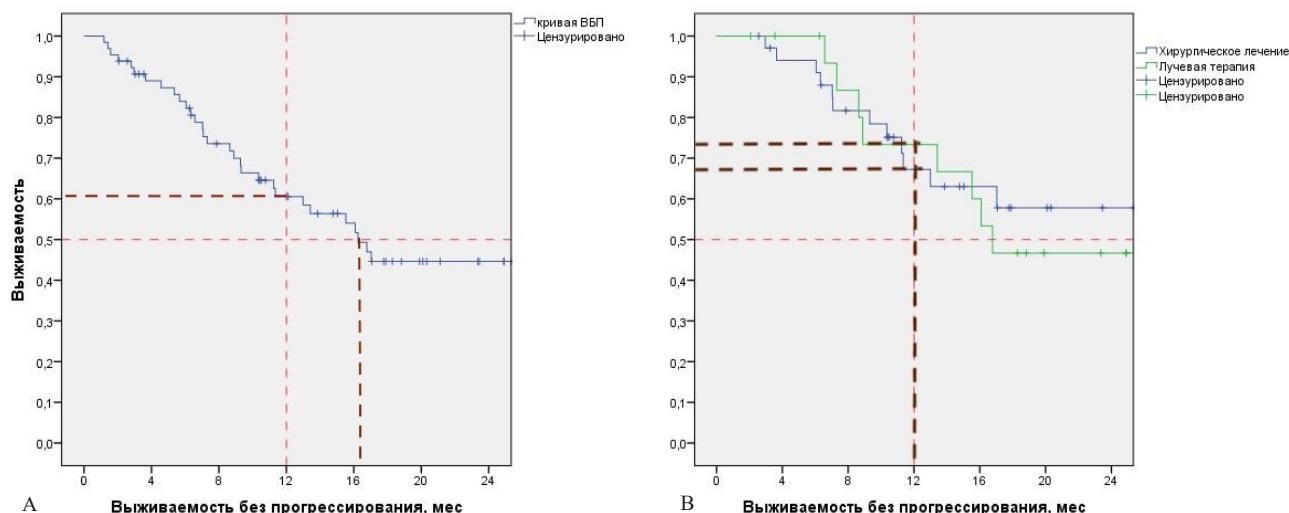


Рис. 2. Время без прогрессирования в общей группе (А) и в подгруппах хирургического лечения и (химио)лучевой терапии (В)
Fig. 2. PFS in the overall cohort (A) and by treatment modality subgroups: surgery vs. (chemo)radiotherapy (B)

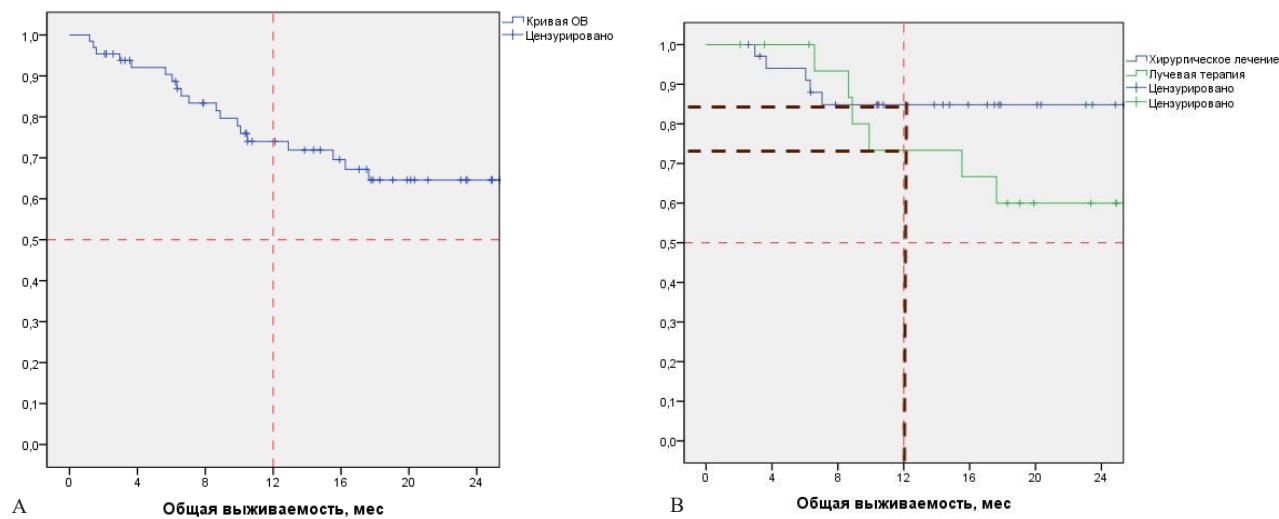


Рис. 3. Общая выживаемость в общей группе (А) и в подгруппах хирургического лечения и (химио)лучевой терапии (В)
Fig. 3. OS in the overall cohort (A) and by treatment subgroup: surgery vs. (chemo)radiotherapy (B)

Таблица 3. Исходное и послеоперационное распределение по стадиям (TNM-8)

Исходная стадия	Патоморфологическая стадия pTNM8, n (%)					Всего
	T0M0	I	II	IIIА	IIIВ	
IIIА	11	4	3	3	0	21
IIIВ	5	4	2	0	2	13
IIIС	0	0	1	0	0	1
Всего	16	8	6	3	2	35

Table 3. Comparison of clinical and pathological staging (TNM-8) in surgically treated patients

Clinical Stage	Postoperative stage pTNM8, n (%)					Total
	T0M0	I	II	IIIА	IIIВ	
IIIА	11	4	3	3	0	21
IIIВ	5	4	2	0	2	13
IIIС	0	0	1	0	0	1
Total	16	8	6	3	2	35

Медиана ВБП всех пациентов, вошедших в исследование, составила 16,3 мес (95 % ДИ: 12–20,5). При подгрупповом анализе однолетняя ВПБ составила в группе пациентов, получивших хирургическое лечение 67,2 %, в группе пациентов, получивших лучевую терапию 73,3 %. Медиана ВБП в подгруппе хирургического лечения не достигнута, а в подгруппе лучевой терапии составила 16,8 мес (95 % ДИ: 10,7–22,7) (рис. 2). Достоверных различий между группами хирургического лечения и лучевой терапии по ВБП получено не было ($p = 0,56$).

Медиана общей выживаемости (ОВ) в общей группе пациентов не достигнута. Однолетняя ОВ в подгруппе пациентов, получивших хирургическое лечение, составила 84,8 %, в подгруппе лучевой терапии медиана — 73,3 %. Медиана ОВ в подгруппе хирургического лечения не достигнута, а в подгруппе ЛТ составила 25,5 мес (95 % ДИ: 11,2–39,8) (рис. 3). Достигнуто стати-

стически значимое различие в ОВ в подгруппах ($p = 0,032$).

В группе пациентов, не получивших локорегионарного лечения после ИХИТ, медиана ВБП составила 4,5 мес (95 % ДИ: 0,98–8,2).

В группе прооперированных пациентов понижение стадии наблюдалось у 20 (83,3 %) пациентов с IIIА стадией, у девяти (90 %) с IIIВ и у одного пациента с IIIС стадиями. Повышения стадии отмечено не было. Распределение пациентов по стадиям после оперативного лечения представлено в табл. 3.

Обсуждение

Хирургическое лечение НМРЛ при локальных формах заболевания (I–II стадии) в течение длительного времени не утратит своей актуальности, несмотря на активно развивающиеся альтернативные методы локального контроля [6,

7]. В то же время при III стадии опухолевого процесса предложены разнообразные комбинации лекарственного, хирургического и радиотерапевтического лечения, последовательность и сочетание которых являются предметом дискуссий [3]. Таким образом, выбор тактики лечения пациентов с местнораспространенным НМРЛ III стадии представляет интерес для хирургов, радиотерапевтов и специалистов по лекарственному лечению с одной стороны из-за выраженной разнородности этой группы пациентов, а с другой — из-за активно меняющихся возможностей во всех перечисленных направлениях противоопухолевого лечения.

Наше исследование интересно тем, что в случае отказа от хирургического этапа пациент получал лучевую терапию на основную опухоль и зоны регионарного метастазирования, что позволяет рассматривать проводимую на первом этапе терапию как индукционную.

К преимуществам неоадьювантной химиотерапии принято относить лучшую переносимость лекарственного этапа лечения, более высокую частоту завершения всего курса терапии, меньшую выраженность системных осложнений терапии и, как следствие, лучший контроль над субклиническими очагами опухоли, что может потенциально повысить вероятность радикальности хирургического этапа [4, 8]. Последний аргумент особенно важен при выполнении органосохранного лечения при местнораспространенном первичном НМРЛ [9].

Существовавшая в течение длительного времени парадигма улучшения онкологических результатов лечения пациентов с морфологически подтвержденной III стадией НМРЛ за счет проведения неоадьювантной химиотерапии в настоящее время практически утратила свою актуальность, в первую очередь из-за публикации большого количества исследований, в которых преимущества неоадьювантных режимов цитостатической терапии перед адьювантными оказались крайне неубедительными, а их суммарный вклад в общую выживаемость не превышал 5 % [8, 9]. Новый этап развития комбинированного лечения локального и местнораспространенного НМРЛ неразрывно связан с исследованием эффективности различных иммуноонкологических препаратов как в монотерапии, так и в комбинациях.

Несмотря на обнадеживающие первые результаты, полученные в исследованиях по неоадьювантной ХИТ, выражающиеся в высокой частоте патоморфологических ответов опухоли, до настоящего времени сохраняются вопросы в отношении оптимального времени предоперационного лекарственного лечения, необходимости инвазивного стадирования пациентов до

начала терапии, возможности изменения объема хирургического лечения при частичном или полном ответе опухоли на индукционную терапию, необходимости проведения адьювантной иммунотерапии, а также эффективности предоперационных режимов химиоиммунотерапии у пациентов с местнораспространенными стадиями заболевания по сравнению с локальными опухолями [10, 11].

Из 65 пациентов, включенных в исследование, хирургическое лечение проведено в 35 (53,8 %) случаев, что существенно ниже, чем в аналогичных работах по periоперационной химиоиммунотерапии. Так в исследованиях CheckMate-816, NADIM-II, KeyNote-671, CheckMate-77T доля прооперированных пациентов составила 83, 93, 82,1 и 77 % соответственно [11]. Полученные различия можно объяснить критериями отбора пациентов. В представленном исследовании включались пациенты с IIIA–IIIC-стадиями заболевания, а также соматически отягощенные больные, что существенно влияло на оценку их резектабельности и операбельности после индукционного этапа лечения. Не получили хирургическое лечение из-за противопоказаний, связанных с соматическим статусом, семь (10,8 %) человек.

Несмотря на включение 30 (46,2 %) пациентов с исходными стадиями IIIB–IIIC, радикальные операции проведены у 11 (36,6 %) человек (95 % ДИ: 21,9–54,5 %). Важно подчеркнуть, что из пяти (7,7 %) пациентов с IIIC стадией был прооперирован только один — с исходно локальным опухолевым процессом, расцененным как опухоль T3N3 за счет поражения единственного лимфоузла коллектора N3 на контраполатеральной стороне от первичной опухоли без признаков распространения опухоли на остальные коллекторы и выраженным ответом на индукционное лекарственное лечение. Пациенты с IIIB-стадией заболевания были оперированы в случае исходной операбельности опухоли при ее стабилизации или выраженным ответе на индукционное лечение.

В процессе ИХИТ прогрессирование заболевания, по данным рентгенологических методов исследования, было зарегистрировано у шести (9,2 %) пациентов из 65 (95 % ДИ: 4,3–18,7 %). Из них у одного пациента было отмечено бессимптомное метастатическое поражение головного мозга, выявленное в процессе первого этапа лечения. Таким образом, ИХИТ позволила уменьшить стадию заболевания у 30 из 35 пациентов (85,7 %, 95 % ДИ: 70,6–93,7 %).

При оценке патоморфологического ответа у прооперированных значительный (MPR), полный (pCR) были получены в пяти (14,3 %) и 16 (45,7 %) наблюдениях соответственно. Полу-

ченные данные соответствуют результатам опубликованных исследований по неоадьювантной терапии НМРЛ. Так, в исследовании NADIM-II из 57 пациентов, получавших комбинированную неоадьювантную терапию ниволумабом в сочетании с химиотерапией при IIIA–IIIB НМРЛ доля MPR составила 53 % и pCR — 37 %. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования и ОВ составили 67,2 и 85 % соответственно [12].

Согласно данным исследования NTOG, медиана ВБП после последовательно проведенной неоадьювантной химиотерапии на основе платины с последующим хирургическим лечением и лучевой терапией составила 10 мес. [13]. Стоит отметить отсутствие влияния лучевой терапии на выживаемость в зависимости от ее добавления или отсутствия ($p = 0,87$). В исследовании ESPATURE было две группы, каждая из которых получила по три курса химиотерапии цисплатином и винорельбином, с дальнейшим делением на этап хирургического лечения или лучевой терапии (контрольная группа). Однако исследование было закрыто после промежуточного анализа, в котором контрольная группа показала сопоставимые результаты с опытной группой. Учитывая исторические данные, неоадьювантная химиотерапия не продемонстрировала увеличения ВБП или ОВ, но интерес к данной теме не исчезал и вновь остро встал с появлением в практике ингибиторов контрольных точек.

В KEYNOTE-671 пембролизумаб назначали в комбинации с платиновым дуплетом в неоадьювантном режиме с последующим введением в течение года после радикального хирургического лечения. Частота MPR и pCR составили 30,2 и 18,1 % соответственно, что соответствует цифрам, полученным в представленном нами исследовании [14].

По дизайну исследования CheckMate-77T проводилось четыре курса неоадьювантной химиотерапии ниволумабом в сочетании с химиотерапией с последующим хирургическим лечением и адьювантной терапией ниволумабом до 1 года. Были получены следующие данные по патоморфологическому ответу: MPR 35,4 и pCR 25,3 %, а двухлетняя ВБП составила 77,1 % и ОВ 90 % [15].

Особенность представленного нами исследования состоит во включении в индукционный этап ХИТ не только погранично резектабельных пациентов, но и больных со статусом ECOG–2 и кардиореспираторными нарушениями, требующими коррекции для подготовки к хирургическому этапу лечения. Это объясняет относительно высокий процент отказа в операции и направление 18 (27,7 %) пациентов вторым этапом на химиолучевую терапию или лучевую терапию. Результаты лечения в этой группе па-

циентов сопоставимы с наилучшими результатами химиолучевой терапии, в том числе в сочетании с консолидирующей иммунотерапией. Так, в исследовании PASIFIC использование консолидирующей терапии дурвалумабом привело к достижению медианы времени без прогрессирования в 16,8 мес.; в нашем исследовании в подгруппе химиолучевой терапии при медиане наблюдения 14 мес была достигнута аналогичная ВБП в 16,8 мес [16]. Стоит отметить, что датой отсчета времени без прогрессирования в исследовании PASIFIC был старт консолидирующей иммунотерапии, а не начало индукционной терапии, как в нашем исследовании, а также тщательный отбор пациентов с включением исходно операбельных пациентов без прогрессирования после химиолучевой терапии. В нашей серии наблюдений 11 (16,9 %) пациентов по разным причинам не получили локорегионарного лечения после завершения индукционной терапии. Несмотря на то, что в отдельных исследованиях (CheckMate-77T [15]) доля непрооперированных пациентов после индукционного этапа лекарственного лечения может достигать 22 %, уменьшение частоты отказа в радикальном лечении требует дальнейшего изучения и контроля.

Заключение

В исследовании участвовали пациенты из реальной клинической практики, которые не исключались из-за тяжелой сопутствующей патологии или по иным причинам. Тем не менее, полученные нами данные сопоставимы с результатами крупных исследований эффективности неоадьювантной ХИТ. В нашем исследовании пациенты одними из первых стали получать ЛТ в случаях невозможности проведения радикального хирургического лечения. Также остается открытым вопрос неоадьювантной химиоиммунотерапии для погранично резектабельных пациентов с местнораспространенными формами НМРЛ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом — протокол № 7 от 28.07.2023. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics
All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee (Protocol No. 7, July 28, 2023). Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Кучевская О.А. — написание текста статьи, статистическая обработка, сбор и обработка материалов, редактирование текста статьи;

Есаков Ю.С. — сбор и обработка материалов, статистическая обработка, редактирование текста статьи, научное редактирование;

Покатаев И.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, статистическая обработка, научное редактирование, редактирование текста статьи;

Туквадзе З.Г. — сбор и обработка материалов, статистическая обработка, редактирование текста статьи;

Антонова Т.Г. — сбор и обработка материалов;

Стативко О.А. — сбор и обработка материалов;

Кузьмина Е.С. — сбор и обработка материалов;

Лядова М.А. — сбор и обработка материалов;

Партс С.А. — сбор и обработка материалов;

Галкин В.Н. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов;

Шаталов В.Г. — проведение гистологического и иммуногистохимического исследования;

Куликова Е.А. — сбор и обработка материалов.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship.

Kuchevskaya O.A.: Drafting the manuscript, statistical processing, data curation, editing.

Esakov Yu.S.: Data curation, statistical processing, editing the manuscript, scientific editing.

Pokataev I.A: Conceptualization, methodology, drafting the manuscript, statistical processing, scientific editing, editing the manuscript.

Tukvadze Z.G.: Data curation, statistical processing, editing the manuscript.

Antonova T.G.: Data curation.

Stativko O.A.: Data curation.

Kuzmina E.S.: Data curation.

Lyadova M.A.: Data curation.

Parts S.A.: Data curation.

Galkin V.N: Conceptualization, methodology, data curation.

Shatalov V.G.: Histopathological and immunohistochemical analysis.

Kulikova E.A.: Data curation.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Станинского, А.О.

Шахзадовой. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва. 2023; 254.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf> [The state of oncological care for the population of Russia in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. 2023; 254.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf> (In Rus)].

- Petrella F., Rizzo S., Attili I., et al. Stage III non-small-cell lung cancer: An overview of treatment options. *Current Oncology*. 2023; 30(3): 3160–75.-DOI: <http://doi.org/10.3390/croncol30030239>.-URL: <https://www.mdpi.com/1718-7729/30/3/239>.
- Bonanno L., Attili I., Pavan A., et al. Treatment strategies for locally advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: Translating scientific evidence into clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021; 163: 103378.-DOI: <http://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103378>.
- Forde P.M., Spicer J., Lu S., et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med*. 2022; 386 (21): 1973–85.-DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170>.
- Cottrell T.R., Thompson E.D., Forde P.M., et al. Pathologic features of response to neoadjuvant anti-PD-1 in resected non-small-cell lung carcinoma: a proposal for quantitative immune-related pathologic response criteria (irPRC). *Ann Oncol*. 2018; 29 (8): 1853–60.-DOI: <http://doi.org/10.1093/annonc/mdy218>.
- Doerr F., Stange S., Michel M., et al. Stage I and II small-cell lung cancer — new challenge for surgery. *Lung*. 2022; 200(4): 505–12.-DOI: <http://doi.org/10.1007/s00408-022-00549-8>.
- Zhang Q., Shao L., Tian J., et al. Stereotactic body radiation therapy or surgery for stage I-II non-small cell lung cancer treatment? — Outcomes of a meta-analysis. *Transl Cancer Res*. 2019; 8(4): 1381–94.-DOI: <http://doi.org/10.21037/tcr.2019.07.41>.
- Strauss G.M. Induction chemotherapy and surgery for early-stage non-small-cell lung cancer: What have we learned from randomized trials? *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(2): 128–31.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2011.39.7570>.
- Pisters K.M.W., Vallières E., Crowley J.J., et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(11): 1843–9.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2009.26.1685>.
- NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014; 383(9928): 1561–71.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62159-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62159-5).
- Stenger M. CheckMate 816: Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable NSCLC. HSP News Service, L.L.C. 2022.-URL: <https://ascopost.com/news/april-2022/checkmate-816-neoadjuvant-nivolumab-plus-chemotherapy-in-resectable-nsclc/>.
- Provencio M., Nadal E., González-Larriba J.L., et al. Perioperative nivolumab and chemotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;

- 389(6): 504–13..-DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2215530>.
13. Palmero R., Vilariño N., Navarro-Martín A., Nadal E. Induction treatment in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2021; 10(1): 539–54..-DOI: <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-420>.
 14. Wakelee H., Liberman M., Kato T., et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2023; 389(6): 491–503.-DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2302983>.
 15. Cascone T., Awad M.M., Spicer J.D., et al. LBA1 Check-Mate 77T: Phase III study comparing neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs neoadjuvant pla-
 - cebo plus chemo followed by surgery and adjuvant NIVO or placebo for previously untreated, resectable stage II–IIIb NSCLC. *Ann Oncol.* 2023; 34: S1295.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.050>.
 16. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D., et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(20): 1919–29.-DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709937>.-URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709937>.

Поступила в редакцию / Received / 07.05.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 24.09.2025

Принята к печати / Accepted for publication /

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Олеся Александровна Кучевская / Olesya A. Kuchevskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1568-8683>; eLibrary SPIN: 5916-7422; Scopus ID: 57224781903.

Юрий Сергеевич Есаков / Yury S. Esakov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5933-924X>.

Зураб Георгиевич Туквадзе / Zurab G. Tukvadze / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4550-6107>.

Илья Анатольевич Покатаев / Ilya A. Pokataev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>; eLibrary SPIN: 7338-9428.

Татьяна Галяутдинова Антонова / Tatiana G. Antonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-6646-7454>.

Олеся Алексеевна Стативко / Olesia A. Stativko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1084-1551>; eLibrary SPIN: 3627-0262.

Евгения Сергеевна Кузьмина / Evgeniya S. Kuzmina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>.

Марина Александровна Лядова / Marina A. Lyadova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>; eLibrary SPIN: 8220-2854.

Сергей Адольфович Партье / Sergey A. Parts / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-9954-4584>.

Всеволод Николаевич Галкин / Vsevolod N. Galkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8024-2872>.

Виталий Геннадьевич Шаталов / Vitaly G. Shatalov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9004-0476>.

Евгения Александровна Куликова / Evgenia A. Kulikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0319-4934>.

