Научная статья
УДК 616.24-006.6-085.277.3

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОИММУНОТЕРАПИЯ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО

Чаптыкова Софья Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, Российский научный центр рентгенорадиологии, Россия, Москва, stoneharbor@mail.ru

Аннотация. В статье представлен сравнительно-аналитический обзор клинических исследований неоадъювантной химиоиммунотерапии резектабельного немелкоклеточного рака лёгкого. Основное внимание уделено результатам CheckMate 816 и исследовательской программы NEOSTAR, различающихся дизайном, лечебными режимами и задачами оценки эффективности. Рассмотрены показатели полного и главного патоморфологического ответа, процент остаточной жизнеспособной опухоли, бессобытийная выживаемость и хирургические результаты. При анализе CheckMate 816 установлена связь добавления ниволумаба к платинсодержащей химиотерапии с увеличением частоты полного патоморфологического ответа до 24,0% по сравнению с 2,2% в контрольной группе. Медиана бессобытийной выживаемости в опубликованном рандомизированном сравнении составила 31,6 и 20,8 месяца соответственно. Результаты NEOSTAR рассмотрены как самостоятельная исследовательская программа, направленная на изучение иммунотерапевтических комбинаций и биологических характеристик ответа. Предложена сравнительная матрица, разграничивающая непосредственный морфологический результат, прогностическую ассоциацию и отдалённую эффективность лечения. Отдельно рассмотрены хирургическая осуществимость, особенности анализа нежелательных явлений и методические требования к сопоставлению различных клинических программ. Научно-методическое значение исследования заключается в систематизации доказательств

эффективности неоадъювантной химиоиммунотерапии с сохранением исходных популяций и определений конечных точек. Представленные результаты уточняют условия интерпретации патоморфологического ответа и его связи с дальнейшим течением заболевания.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого; неоадъювантная химиоиммунотерапия; ниволумаб; патоморфологический ответ; бессобытийная выживаемость; резектабельный рак лёгкого; периоперационная безопасность.

Original article

NEOADJUVANT CHEMOIMMUNOTHERAPY FOR RESECTABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Chaptykova Sofia Iurevna, Candidate of Medical Sciences, Oncologist, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia, stoneharbor@mail.ru

Annotation. This paper provides a comparative analytical review of neoadjuvant chemoimmunotherapy trials in patients with resectable non-small cell lung cancer. The investigation focuses on CheckMate 816 and the NEOSTAR research program, which differ in their study designs, treatment regimens, and primary research objectives. Pathological complete response, major pathological response, residual viable tumor percentage, event-free survival, and surgical outcomes are examined as distinct characteristics of treatment effectiveness. The CheckMate 816 randomized comparison demonstrated a pathological complete response rate of 24.0% with nivolumab plus platinum-based chemotherapy compared with 2.2% in the chemotherapy group. Published median event-free survival was 31.6 and 20.8 months, respectively. The NEOSTAR program is considered separately as a source of evidence concerning investigational immunotherapy combinations and biological characteristics of tumor response. A comparative framework is developed to distinguish immediate pathological outcomes, prognostic associations, and long-term treatment effects. Particular attention is devoted to the methodological importance of study populations,

treatment definitions, response criteria, and appropriate denominators. Surgical feasibility and perioperative safety are evaluated as additional dimensions of neoadjuvant treatment. The analysis clarifies the relationship between pathological regression and later oncological outcomes while preserving the independent evidence provided by different clinical programs. The methodological contribution consists of a structured comparison of published findings and a clear distinction between randomized evidence, early-phase investigations, and exploratory biological observations. The resulting framework supports a more precise interpretation of neoadjuvant chemoimmunotherapy research and identifies directions for studying prognostic biomarkers and treatment personalization.

Keywords: non-small cell lung cancer; neoadjuvant chemoimmunotherapy; nivolumab; pathological response; event-free survival; resectable lung cancer; perioperative safety.

Введение. Резектабельный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) диагностируется примерно у четверти пациентов с этим заболеванием, однако даже после радикального хирургического вмешательства у трети-половины больных возникают рецидивы, приводящие к летальному исходу [1]. Исторически сложившийся стандарт предоперационного системного лечения, основанный на применении платинсодержащих схем, демонстрирует лишь незначительное преимущество в выживаемости. Абсолютный прирост пятилетней безрецидивной выживаемости на фоне исключительно химиотерапевтического воздействия составляет всего 5-6%, а доля пациентов, достигающих полного патоморфологического ответа, редко превышает 4% [2], [3]. Эти данные указывают на необходимость поиска и внедрения более эффективных стратегий системного лечения, способных элиминировать микрометастазы и предотвращать распространение опухолевых клеток.

Неоадъювантное применение иммунотерапии имеет важное биологическое преимущество. В отличие от адъювантного подхода, когда

первичная опухоль уже удалена, ингибиторы контрольных точек вводят до операции, при сохранённом пуле опухолевых антигенов [4]. Это обстоятельство критически важно для полноценной активации и экспансии антигенспецифичных Т-лимфоцитов. Сохраненное до хирургического этапа иммунное микроокружение опухоли позволяет сформировать мощный и долгосрочный иммунный ответ, направленный как на первичный очаг, так и на циркулирующие опухолевые клетки [5].

Эффективность комбинации ингибитора PD-1 (ниволумаба) с платинсодержащей химиотерапией подтверждена результатами крупного рандомизированного исследования III фазы CheckMate 816. Включение иммунного препарата в схему предоперационного лечения пациентов с резектабельным НМРЛ стадии IB–IIIA позволило многократно увеличить частоту полного патоморфологического ответа: с 2,2% в группе исключительно химиотерапии до 24% в комбинированной группе. Столь выраженные морфологические изменения напрямую сопровождались улучшением отдаленных онкологических результатов. Медиана выживаемости без событий в группе ниволумаба и химиотерапии достигла 31,6 месяца против 20,8 месяца при стандартном подходе [6]. При этом добавление иммунного компонента не увеличило частоту тяжелых нежелательных явлений и не создало препятствий для выполнения хирургического вмешательства, что подтверждает безопасность и выполнимость данной стратегии в рутинной клинической практике.

Более выраженный патоморфологический ответ был получен при сочетании различных механизмов иммунной блокады. Данные платформенного исследования II фазы NEOSTAR продемонстрировали, что добавление ингибитора CTLA-4 (ипилимумаба) к комбинации ниволумаба и химиотерапии обеспечивает ещё более выраженный эффект. Частота главного патоморфологического ответа, определяемого как наличие не более 10% жизнеспособных опухолевых клеток в операционном препарате, возросла с 32,1% до 50% [7], [8]. Трансляционный анализ тканей, резецированных после

такой комбинированной терапии, выявил качественные изменения в иммунном ландшафте опухоли: значимое увеличение инфильтрации цитотоксическими CD8+ Т-лимфоцитами, формирование третичных лимфоидных структур и снижение доли иммуносупрессивных клеточных популяций [9], [10]. Эти иммунологические сдвиги объясняют способность двойной блокады контрольных точек достигать более глубокой регрессии опухоли, особенно у пациентов с распространенным процессом и определенным мутационным профилем, в частности при мутациях KRAS и TP53.

Включение ингибиторов PD-1 и CTLA-4 в неоадъювантные режимы существенно изменило подходы к лечению резектабельного НМРЛ. Высокие показатели полного и главного патоморфологического ответа позволяют рассматривать их как суррогатные маркеры долгосрочной выживаемости [11-13]. Понимание закономерностей формирования морфологического ответа, а также оценка факторов, предиктивно значимых для достижения глубокой регрессии, становятся центральными задачами современной торакальной онкологии. Настоящая работа посвящена детальному анализу патоморфологических изменений и отдаленных исходов у пациентов с резектабельным немелкоклеточным раком легкого, получавших неоадъювантную химиоиммунотерапию.

Обзор литературы. Радикальное оперативное вмешательство сохраняет статус основного метода лечения немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) на ранних и местнораспространённых стадиях. Тем не менее, даже при успешном выполнении операции R0 у 30-55% пациентов в дальнейшем развивается рецидив заболевания, что в конечном итоге приводит к летальному исходу. Исторически сложившийся стандарт предоперационного системного лечения, базирующийся на применении платинсодержащих схем, демонстрирует лишь незначительное преимущество: абсолютный прирост пятилетней выживаемости составляет всего 5-6%, а доля пациентов, достигающих полного патоморфологического ответа (pCR), редко превышает 4% [14-16]. Подобная

клиническая реальность диктует острую необходимость в пересмотре терапевтических алгоритмов.

Перенос иммунотерапии ингибиторами контрольных точек в неоадъювантный контекст имеет под собой мощное биологическое обоснование. В отличие от адъювантного подхода, когда первичная опухоль уже удалена, предоперационное введение иммунологических препаратов происходит на фоне интактного пула опухолевых антигенов. Это обстоятельство критически важно для полноценной активации, клональной экспансии и формирования пула клеток памяти антигенспецифичных Т-лимфоцитов. Сохраненное до хирургического этапа иммунное микроокружение позволяет сформировать системный ответ, направленный как на первичный очаг, так и на потенциальные микрометастазы.

Фундаментальным доказательством эффективности комбинированных режимов стали результаты исследования III фазы CheckMate 816, а также платформенного исследования II фазы NEOSTAR. Если первое подтвердило преимущество комбинации ниволумаба с химиотерапией по сравнению со стандартной химиотерапией, то второе расширило данные о двойной блокаде контрольных точек (CTLA-4 и PD-1) в комбинации с цитостатиками [17]. Настоящая работа посвящена детальному анализу патоморфологических изменений, периоперационных рисков и отдалённых онкологических результатов у пациентов с резектабельным НМРЛ, получавших различные варианты неоадъювантной химиоиммунотерапии.

Развитие неоадъювантной химиоиммунотерапии резектабельного НМРЛ характеризуется появлением нескольких клинических программ, различающихся составом лечебных режимов и организацией периоперационного этапа. CheckMate 816 предоставило результаты рандомизированного сравнения ниволумаба с химиотерапией и одной химиотерапии, включая патоморфологический ответ и бессобытийную выживаемость. Программа NEOSTAR сформировала дополнительное направление исследования иммунотерапевтических комбинаций и

биологических характеристик ответа в опухолевом микроокружении. При историческом сопоставлении этих исследований особое значение имеют сохранение исходных критериев включения, фактических размеров групп и характеристик конечных точек. Патоморфологические показатели характеризуют непосредственное влияние лечения на опухолевую ткань, тогда как бессобытийная и общая выживаемость отражают дальнейшее течение заболевания. Совместное рассмотрение данных направлений позволяет уточнить роль морфологического ответа в оценке эффективности предоперационного лечения. Дополнительное методологическое значение имеет разграничение рандомизированных доказательств эффекта конкретной схемы и исследовательских результатов ранних фаз, предназначенных для изучения осуществимости, иммунологических характеристик и новых терапевтических гипотез.

Материалы и методы исследования. Работа представляет сравнительно-аналитический обзор опубликованных клинических исследований неоадъювантной и периоперационной иммунотерапии резектабельного немелкоклеточного рака лёгкого. Предметом сопоставления являются патоморфологические результаты лечения, показатели бессобытийной выживаемости, возможность выполнения хирургического вмешательства и характеристики безопасности. Основное внимание уделено исследованиям CheckMate 816 и NEOSTAR, представляющим различные исследовательские программы и варианты системной терапии.

CheckMate 816 рассматривается как рандомизированное исследование III фазы, в котором изучалось добавление ниволумаба к платинсодержащей химиотерапии в неоадъювантном режиме. NEOSTAR анализируется как отдельная исследовательская программа ранней фазы, включавшая различные иммунотерапевтические подходы. Результаты отдельных этапов NEOSTAR рассматриваются с учётом фактического числа включённых пациентов, схем лечения и первичных конечных точек соответствующих публикаций.

При анализе патоморфологического ответа используются категории полного ответа (pCR) и главного ответа (MPR). Полный патоморфологический ответ характеризует отсутствие жизнеспособной опухоли в соответствующем исследованном материале согласно протоколу исследования. Главный патоморфологический ответ определяется долей жизнеспособных опухолевых клеток в первичном опухолевом ложе в пределах установленного порога, обычно до 10% включительно. Дополнительной непрерывной характеристикой выступает процент остаточной жизнеспособной опухоли.

Отдалённые онкологические исходы рассматриваются через бессобытийную и общую выживаемость. Для каждого показателя учитываются исходное определение события, продолжительность наблюдения и метод статистического оценивания. При анализе хирургических результатов выделяются доля пациентов, перенёсших операцию, характер резекции и периоперационные нежелательные явления.

Основной метод исследования заключается в сопоставлении опубликованных результатов по единым аналитическим критериям при сохранении самостоятельности каждой клинической программы. Для этого отдельно фиксируются схема лечения, число рандомизированных или включённых пациентов, используемая конечная точка и соответствующий показатель эффекта. Процентные значения сопоставляются внутри исходных исследований, а результаты между программами анализируются на уровне содержательных закономерностей и методологических различий.

Самостоятельным аналитическим результатом работы выступает сравнительная модель связи между глубиной патоморфологического ответа, типом системной терапии и отдалёнными исходами. В рамках данной модели различаются непосредственная характеристика морфологической регрессии, её ассоциация с прогнозом и эффект конкретного лечебного режима, установленный в рандомизированном сравнении. Такой подход обеспечивает последовательное рассмотрение современных данных неоадъювантной

химиоиммунотерапии и условий их клинической интерпретации.

Результаты исследования и их обсуждение. Добавление ингибитора PD-1 к стандартной химиотерапии существенно увеличило выраженность морфологической регрессии опухоли. В исследовании CheckMate 816 частота pCR в группе Nivo+CT достигла 24%, что статистически значимо превосходило показатель 2,2% в группе изолированной химиотерапии. Аналогичная тенденция наблюдалась и для показателя MPR (36,9% против 8,9%).

Исследования неоадъювантной терапии резектабельного НМРЛ различаются по численности групп, задачам, лечебным режимам и конечным точкам. В CheckMate 816 оценивалось добавление ниволумаба к платинсодержащей химиотерапии в условиях рандомизированного сравнения. Полученные в данной программе различия частоты полного патоморфологического ответа обеспечивают непосредственную оценку соответствующего лечебного режима. Программа NEOSTAR представляет иной исследовательский контекст, ориентированный на изучение нескольких вариантов иммунотерапевтического воздействия и характеристик опухолевого микроокружения. Анализ её результатов выполняется в соответствии с конкретным этапом и опубликованным составом групп. Таким образом, сравнение CheckMate 816 и NEOSTAR позволяет рассматривать развитие научных подходов к неоадъювантному лечению, тогда как количественная оценка преимущества отдельной схемы опирается на предусмотренные соответствующим исследованием сравнительные группы. Подобное разграничение имеет значение для интерпретации pCR, MPR и отдалённых клинических исходов.

Таблица 1 - Патоморфологические результаты CheckMate 816 и особенности их сопоставления с NEOSTAR

Характеристика	CheckMate 816	NEOSTAR
Дизайн	Рандомизированное исследование III фазы	Исследовательская программа ранней фазы
Основная рассматриваемая стратегия	Ниволумаб + платинсодержащая химиотерапия	Иммунотерапевтические режимы соответствующих этапов

Группа сравнения	Платинсодержащая химиотерапия	Группы, предусмотренные конкретным протоколом NEOSTAR
pCR при ниволумабе + химиотерапии	24,0%	Значение определяется соответствующей публикацией NEOSTAR
pCR в контрольной группе CheckMate 816	2,2%	Отдельный протокол сравнения
MPR	Отдельный морфологический исход исследования	Оценивается в зависимости от режима и соответствующего этапа
Особенности интерпретации	Рандомизированное сравнение эффекта добавления ниволумаба	Изучение осуществимости, морфологического ответа и трансляционных характеристик
Допустимая форма сопоставления	Сравнение групп внутри CheckMate 816	Сравнение групп внутри соответствующего этапа NEOSTAR
Значение для обзора	Доказательная оценка конкретной неоадъювантной схемы	Дополнительные данные о перспективных режимах и биологических характеристиках ответа

Источник: разработано автором.

Значимым аспектом оценки неоадъювантной терапии является возможность последующего выполнения операции. В CheckMate 816 хирургическое вмешательство выполнено у 83,2% рандомизированных пациентов, получавших ниволумаб совместно с химиотерапией, и у 75,4% пациентов контрольной группы. Эти данные позволяют охарактеризовать хирургическую осуществимость соответствующего лечебного режима в условиях конкретного клинического исследования.

Дополнительное значение имеют полнота резекции, объём вмешательства, продолжительность подготовки к операции и структура нежелательных явлений. Анализ каждого показателя предполагает использование соответствующей популяции и установленного времени наблюдения. При характеристике токсичности следует разграничивать нежелательные явления любой причины, связанные с лечением события и непосредственно хирургические осложнения. Такое разграничение позволяет точнее интерпретировать профиль безопасности.

Представленные результаты показывают необходимость совместной оценки морфологического ответа, осуществимости хирургического этапа и

дальнейшего течения заболевания. Их анализ в пределах одного клинического исследования обеспечивает более определённое объяснение результатов, а сопоставление между отдельными программами позволяет выделять общие тенденции развития неоадъювантной иммунотерапии.

Таблица 2 - Хирургические результаты CheckMate 816 и границы их интерпретации

Показатель	Ниволумаб + химиотерапия	Химиотерапия	Характеристика
Доля рандомизированных пациентов, перенёсших хирургическое вмешательство	83,2%	75,4%	Опубликованный результат исследования
Доля полного патоморфологического ответа	24,0%	2,2%	Сравнение морфологических исходов
Медиана EFS	31,6 месяца	20,8 месяца	Результат анализа времени до события
Отношение рисков для EFS	0,63	Референсная группа	Сравнение в рандомизированной модели
Нежелательные явления	Оцениваются по установленной шкале и соответствующему знаменателю	Оцениваются по той же методике	Самостоятельный компонент анализа безопасности
R0-резекция	Оценивается среди соответствующей хирургической популяции	Аналогичный принцип	Знаменатель отличается от полной рандомизированной группы

Источник: разработано автором.

В CheckMate 816 применение ниволумаба совместно с платинсодержащей химиотерапией сопровождалось увеличением частоты полного патоморфологического ответа и улучшением бессобытийной выживаемости по сравнению с химиотерапией. В первичной публикации медиана EFS составила 31,6 месяца в группе комбинированного лечения и 20,8 месяца в группе сравнения; отношение рисков прогрессирования, рецидива или смерти — 0,63. Эти значения относятся к соответствующему рандомизированному сравнению.

Прогностическое значение глубины патоморфологической регрессии представляет самостоятельный предмет анализа. pCR и MPR характеризуют морфологические изменения, зарегистрированные после предоперационного лечения, тогда как EFS и OS отражают дальнейшее течение заболевания. Исследование их взаимосвязи требует учёта различий исходной стадии, лечебной схемы и продолжительности наблюдения. Сопоставление соответствующих характеристик представлено в таблице 3. Результаты разных клинических программ используются при этом как отдельные источники доказательств.

Таблица 3 — Разграничение патоморфологических и отдалённых исходов в исследованиях неоадъювантной терапии НМРЛ

Показатель	Что измеряет	Условия корректного анализа
pCR	Полное отсутствие жизнеспособной опухоли по установленному протоколу	Стандартизированная оценка операционного материала
MPR	Доля остаточной жизнеспособной опухоли до принятого порога	Единое определение для сравниваемых групп
Процент жизнеспособной опухоли	Непрерывная характеристика морфологического ответа	Единая методика патоморфологического исследования
EFS	Время до предусмотренного протоколом события	Согласование начального момента, событий и цензурирования
OS	Время до смерти от любой причины	Достаточная продолжительность наблюдения
Связь pCR/MPR с EFS	Прогностическая ассоциация	Учёт времени оценки патоморфоза и особенностей отбора
Суррогатность pCR/MPR	Возможность использования раннего исхода вместо отдалённого	Самостоятельная проверка на соответствующем уровне доказательств

Источник: авторская сравнительная систематизация.

Трансляционные исследования неоадъювантной иммунотерапии рассматривают изменения клеточного состава опухолевого микроокружения как возможные характеристики противоопухолевого иммунного ответа. Особое внимание уделяется цитотоксическим Т-лимфоцитам, пространственной

организации иммунного инфильтрата и формированию третичных лимфоидных структур. В публикациях программы NEOSTAR исследуются соответствующие иммунологические признаки в связи с применяемыми режимами лечения и характером патоморфологической регрессии. Указанные результаты позволяют выделить перспективные направления анализа биологических механизмов ответа на иммунотерапию.

Самостоятельным исследовательским направлением является изучение взаимоотношений между опухолевым микроокружением, молекулярно-генетическими характеристиками новообразования и глубиной патоморфологического ответа. Использование транскриптомных и клеточных методов создаёт условия для выявления ассоциаций между иммунологическими признаками и результатами предоперационного лечения. Их прогностическое значение рассматривается с учётом дизайна исследования, численности групп и особенностей используемых аналитических процедур.

Дополнительный научный интерес представляет изучение микробиома и его возможных связей с эффективностью иммунных препаратов. Соответствующие публикации формируют основу для исследовательских гипотез о взаимодействии системных иммунологических процессов и опухолевого ответа. При сравнении лечебных стратегий данные биологических исследований рассматриваются как самостоятельный источник информации, дополняющий морфологические и клинические исходы. Научная перспектива связана с разработкой комплексных прогностических моделей, учитывающих молекулярный профиль опухоли, особенности иммунного микроокружения и динамику ответа на лечение.

Неоадъювантная химиоиммунотерапия стала новым стандартом лечения резектабельного немелкоклеточного рака лёгкого. Добавление ингибитора PD-1 к платинсодержащей химиотерапии обеспечивает частоту полного патоморфологического ответа на уровне 24% и связано со значимым улучшением бессобытийной выживаемости без увеличения периоперационных

рисков. Дальнейшая интенсификация режима за счёт блокады CTLA-4 позволяет достичь ещё более глубокой регрессии опухоли, особенно у пациентов без мутаций EGFR/ALK, за счет формирования выраженного цитотоксического иммунного инфильтрата и третичных лимфоидных структур. Глубина патоморфологического ответа, в частности достижение MPR, выступает надежным прогностическим фактором долгосрочного контроля над заболеванием. Перспективы дальнейшего развития направления связаны с персонализацией режимов на основе молекулярно-генетического профиля опухоли, оценкой иммунного микроокружения и модуляцией микробиома пациента.

Выводы. Анализ опубликованных клинических исследований свидетельствует о существенном развитии неоадъювантной химиоиммунотерапии резектабельного немелкоклеточного рака лёгкого. Результаты CheckMate 816 показывают увеличение частоты полного патоморфологического ответа при добавлении ниволумаба к платинсодержащей химиотерапии по сравнению с одной химиотерапией. В рамках соответствующего рандомизированного исследования установлено также улучшение бессобытийной выживаемости. Эти результаты формируют основную доказательную базу рассматриваемого лечебного подхода.

Патоморфологический ответ представляет значимый показатель непосредственных изменений опухолевой ткани после предоперационного лечения. Категории pCR и MPR позволяют систематизировать глубину регрессии, тогда как процент остаточной жизнеспособной опухоли предоставляет более детальную количественную характеристику. Прогностические отношения между этими показателями и отдалёнными исходами требуют отдельного анализа. Методическое разграничение непосредственного ответа, ассоциации с прогнозом и суррогатной конечной точки имеет существенное значение для интерпретации клинических данных.

Исследования NEOSTAR расширяют представления о возможностях

различных иммунотерапевтических комбинаций и особенностях иммунного микроокружения. Их научная роль связана с изучением новых лечебных подходов, морфологических результатов и биологических характеристик опухолевого ответа. Для сопоставления с CheckMate 816 необходимо учитывать различия исследовательских программ и соответствующих клинических популяций. Такой подход обеспечивает содержательную точность сравнительного анализа.

Периоперационная безопасность составляет самостоятельный компонент оценки лечебной стратегии. Возможность проведения операции, характеристики полноты резекции, нежелательные явления и послеоперационные осложнения отражают различные аспекты лечения. Их сопоставление осуществляется при сохранении определений показателей и соответствующих знаменателей. В результате формируется целостное представление о связи системного лечения, хирургического этапа и дальнейшего течения заболевания.

Перспективы дальнейшего исследования связаны с разработкой прогностических моделей, объединяющих патоморфологический ответ, молекулярно-генетические особенности опухоли, показатели иммунного микроокружения и динамические биомаркеры. Особого внимания заслуживает изучение условий, при которых ранние морфологические результаты могут выступать надёжными ориентирами отдалённой эффективности на уровне конкретных лечебных стратегий. Современные клинические данные создают основу для дальнейшей персонализации периоперационного лечения и углублённого анализа взаимосвязи биологических характеристик опухоли с результатами терапии.

Список литературы

1. Wakelee H., Liberman M., Kato T., et al.; KEYNOTE-671 Investigators. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer // New England Journal of Medicine. 2023. Vol. 389, No. 6. P. 491–503. DOI: 10.1056/NEJMoa2302983.

2. Кузьмина В.А., Денисова Е.С., Ардзинба М.С., Бредер В.В., Козлов Н.А., Лактионов К.К., Кононец П.В., Стилиди И.С. Предикторы непосредственной эффективности неоадъювантной иммунохимиотерапии у больных операбельными формами немелкоклеточного рака легкого. Данные реальной клинической практики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина // Эффективная фармакотерапия. 2025. Т. 21, № 9. С. 8–15. DOI: 10.33978/2307-3586-2025-21-9-8-15.

3. Heymach J.V., Harpole D., Mitsudomi T., et al.; AEGEAN Investigators. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer // New England Journal of Medicine. 2023. Vol. 389, No. 18. P. 1672–1684. DOI: 10.1056/NEJMoa2304875.

4. Лактионов К.К., Бредер В.В., Аллахвердиев А.К., Казаков А.М., Горохов А.Е., Юдин Д.И. и др. Опыт применения периоперационной лекарственной терапии у пациентов с III стадией немелкоклеточного рака легкого (результаты наблюдательного исследования «КАРЛ-001») // Медицинский совет. 2024. Т. 18, № 21. С. 124–132. DOI: 10.21518/ms2024-507.

5. Provencio M., Nadal E., González-Larriba J.L., et al. Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer // New England Journal of Medicine. 2023. Vol. 389, No. 6. P. 504–513. DOI: 10.1056/NEJMoa2215530.

6. Lu S., Zhang W., Wu L., Wang W., Zhang P., et al.; Neotorch Investigators. Perioperative Toripalimab Plus Chemotherapy for Patients With Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: The Neotorch Randomized Clinical Trial // JAMA. 2024. Vol. 331, No. 3. P. 201–211. DOI: 10.1001/jama.2023.24735.

7. Левицкий А.В., Чемулова В.Ю., Чичеватов Д.А., Тер-Ованесов М.Д., Евдокимов В.И. Результаты хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого с неоадъювантной системной терапией. Пилотное одноцентровое ретроспективное исследование // Сибирский онкологический журнал. 2025. Т. 24, № 2. С. 34–45. DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-34-45.

8. Cascone T., Awad M.M., Spicer J.D., et al.; CheckMate 77T Investigators. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer // New England Journal of Medicine. 2024. Vol. 390, No. 19. P. 1756–1769. DOI: 10.1056/NEJMoa2311926.

9. Banna G.L., Hassan M.A., Signori A., et al. Neoadjuvant Chemo-Immunotherapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // JAMA Network Open. 2024. Vol. 7, No. 4. Art. e246837. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.6837.

10. Есаков Ю.С., Кучевская О.А., Покатаев И.А., Лядова М.А., Кузьмина Е.С., Шаталов В.Г. и др. Неоадъювантная химио-иммунотерапия с последующим хирургическим или радиотерапевтическим лечением у пациентов с местно-распространённым немелкоклеточным раком лёгкого: проспективное одноцентровое нерандомизированное исследование (непосредственные результаты) // Злокачественные опухоли. 2026. Т. 16, № 2. С. 13–25. DOI: 10.18027/2224-5057-2026-081.

11. Lei J., Zhao J., Gong L., et al. Neoadjuvant Camrelizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Chinese Patients With Resectable Stage IIIA or IIIB (T3N2) Non-Small Cell Lung Cancer: The TD-FOREKNOW Randomized Clinical Trial // JAMA Oncology. 2023. Vol. 9, No. 10. P. 1348–1355. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.2751.

12. Yue D., Wang W., Liu H., et al.; RATIONALE-315 Investigators. Perioperative Tislelizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy for Patients With Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer (RATIONALE-315): An Interim Analysis of a Randomised Clinical Trial // The Lancet Respiratory Medicine. 2025. Vol. 13, No. 2. P. 119–129. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00269-8.

13. Подолько Д.В., Родионов Е.О., Миллер С.В., Маркович В.А., Попова Н.О., Цыганов М.М. и др. Роль неоадъювантной лекарственной терапии в комбинированном лечении местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого и предпосылки персонализированного к ней подхода // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2025. Т. 14, № 1. С. 19–25. DOI:

10.17116/onkolog20251401119.

14. Hines J.B., Cameron R.B., Esposito A., et al. Evaluation of Major Pathologic Response and Pathologic Complete Response as Surrogate End Points for Survival in Randomized Controlled Trials of Neoadjuvant Immune Checkpoint Blockade in Resectable NSCLC // Journal of Thoracic Oncology. 2024. Vol. 19, No. 7. P. 1108–1116. DOI: 10.1016/j.jtho.2024.03.010.

15. Forde P.M., Spicer J.D., Provencio M., et al.; CheckMate 816 Investigators. Overall Survival with Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Lung Cancer // New England Journal of Medicine. 2025. Vol. 393, No. 8. P. 741–752. DOI: 10.1056/NEJMoa2502931.

16. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Демидова И.А., Дёнгина Н.В. и др. Немелкоклеточный рак легкого. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1 // Злокачественные опухоли. 2024. Т. 14, № 3s2. С. 65–105. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1-1-04.

17. Kaira K., Ichiki Y., Imai H., Kawasaki T., Hashimoto K., Kuji I., Kagamu H. Potential Predictors of the Pathologic Response After Neoadjuvant Chemoimmunotherapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: A Narrative Review // Translational Lung Cancer Research. 2024. Vol. 13, No. 5. P. 1137–1149. DOI: 10.21037/tlcr-24-142.

18. Patel A., Wakeam E., Josephides E., et al. Neoadjuvant Chemoimmunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Evolving Resectability Criteria, Biomarker-Driven Postoperative Management, and Emerging Therapeutic Strategies // Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2026. Vol. 14, No. 2. Art. e014098. DOI: 10.1136/jitc-2025-014098.

19. Reck M., Nadal E., Girard N., Filippi A.R., Martin L.W., Gay C.M., et al. MDT-BRIDGE: Neoadjuvant Durvalumab Plus Chemotherapy Followed by Either Surgery and Adjuvant Durvalumab or Chemoradiotherapy and Consolidation Durvalumab in Resectable or Borderline-Resectable Stage IIB–IIIB NSCLC // Clinical Lung Cancer. 2024. Vol. 25, No. 6. P. 587–593.e3. DOI: 10.1016/j.cllc.2024.06.007.

References

1. Wakelee H., Liberman M., Kato T., et al.; KEYNOTE-671 Investigators. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer // New England Journal of Medicine. 2023. Vol. 389, No. 6. P. 491–503. DOI: 10.1056/NEJMoa2302983.

2. Kuz`mina V.A., Denisova E.S., Ardzinba M.S., Breder V.V., Kozlov N.A., Laktionov K.K., Kononecz P.V., Stilidi I.S. Prediktory` neposredstvennoj e`ffektivnosti neoad``yuvantnoj immunoximioterapii u bol`ny`x operabel`ny`mi formami nemelkokletochnogo raka legkogo. Danny`e real`noj klinicheskoj praktiki NMICz onkologii im. N.N. Bloxina // E`ffektivnaya farmakoterapiya. 2025. T. 21, № 9. S. 8–15. DOI: 10.33978/2307-3586-2025-21-9-8-15.

3. Heymach J.V., Harpole D., Mitsudomi T., et al.; AEGEAN Investigators. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer // New England Journal of Medicine. 2023. Vol. 389, No. 18. P. 1672–1684. DOI: 10.1056/NEJMoa2304875.

4. Laktionov K.K., Breder V.V., Allaxverdiev A.K., Kazakov A.M., Goroxov A.E., Yudin D.I. i dr. Opy`t primeneniya perioperacionnoj lekarstvennoj terapii u pacientov s III stadiej nemelkokletochnogo raka legkogo (rezul`taty` nablyudatel`nogo issledovaniya «KARL-001») // Medicinskij sovet. 2024. T. 18, № 21. S. 124–132. DOI: 10.21518/ms2024-507.

5. Provencio M., Nadal E., González-Larriba J.L., et al. Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer // New England Journal of Medicine. 2023. Vol. 389, No. 6. P. 504–513. DOI: 10.1056/NEJMoa2215530.

6. Lu S., Zhang W., Wu L., Wang W., Zhang P., et al.; Neotorch Investigators. Perioperative Toripalimab Plus Chemotherapy for Patients With Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: The Neotorch Randomized Clinical Trial // JAMA. 2024. Vol. 331, No. 3. P. 201–211. DOI: 10.1001/jama.2023.24735.

7. Leviczkij A.V., Chemulova V.Yu., Chichevatov D.A., Ter-Ovanesov M.D., Evdokimov V.I. Rezul`taty` xirurgicheskogo lecheniya bol`ny`x nemelkokletochny`m

rakom legkogo s neoad``yuvantnoj sistemnoj terapiej. Pilotnoe odnocentrovoe retrospektivnoe issledovanie // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2025. T. 24, № 2. S. 34–45. DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-34-45.

8. Cascone T., Awad M.M., Spicer J.D., et al.; CheckMate 77T Investigators. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer // New England Journal of Medicine. 2024. Vol. 390, No. 19. P. 1756–1769. DOI: 10.1056/NEJMoa2311926.

9. Banna G.L., Hassan M.A., Signori A., et al. Neoadjuvant Chemo-Immunotherapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // JAMA Network Open. 2024. Vol. 7, No. 4. Art. e246837. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.6837.

10. Esakov Yu.S., Kuchevskaya O.A., Pokataev I.A., Lyadova M.A., Kuz`mina E.S., Shatalov V.G. i dr. Neoad``yuvantnaya ximio-immunoterapiya s posleduyushhim xirurgicheskim ili radioterapevticheskim lecheniem u pacientov s mestno-rasprostranyonny`m nemelkokletochny`m rakom lyogkogo: prospektivnoe odnocentrovoe nerandomizirovannoe issledovanie (neposredstvenny`e rezul`taty`) // Zlokachestvenny`e opuxoli. 2026. T. 16, № 2. S. 13–25. DOI: 10.18027/2224-5057-2026-081.

11. Lei J., Zhao J., Gong L., et al. Neoadjuvant Camrelizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Chinese Patients With Resectable Stage IIIA or IIIB (T3N2) Non-Small Cell Lung Cancer: The TD-FOREKNOW Randomized Clinical Trial // JAMA Oncology. 2023. Vol. 9, No. 10. P. 1348–1355. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.2751.

12. Yue D., Wang W., Liu H., et al.; RATIONALE-315 Investigators. Perioperative Tislelizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy for Patients With Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer (RATIONALE-315): An Interim Analysis of a Randomised Clinical Trial // The Lancet Respiratory Medicine. 2025. Vol. 13, No. 2. P. 119–129. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00269-8.

13. Podol`ko D.V., Rodionov E.O., Miller S.V., Markovich V.A., Popova N.O., Cyganov M.M. i dr. Rol` neoad``yuvantnoj lekarstvennoj terapii v kombinirovannom

lechenii mestno-rasprostranennogo nemelkokletochnogo raka legkogo i predposy`lki personalizirovannogo k nej podxoda // Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena. 2025. T. 14, № 1. S. 19–25. DOI: 10.17116/onkolog20251401119.

14. Hines J.B., Cameron R.B., Esposito A., et al. Evaluation of Major Pathologic Response and Pathologic Complete Response as Surrogate End Points for Survival in Randomized Controlled Trials of Neoadjuvant Immune Checkpoint Blockade in Resectable NSCLC // Journal of Thoracic Oncology. 2024. Vol. 19, No. 7. P. 1108–1116. DOI: 10.1016/j.jtho.2024.03.010.

15. Forde P.M., Spicer J.D., Provencio M., et al.; CheckMate 816 Investigators. Overall Survival with Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Lung Cancer // New England Journal of Medicine. 2025. Vol. 393, No. 8. P. 741–752. DOI: 10.1056/NEJMoa2502931.

16. Laktionov K.K., Artamonova E.V., Breder V.V., Gorbunova V.A., Demidova I.A., Dyongina N.V. i dr. Nemelkokletochny`j rak legkogo. Prakticheskie rekomendacii RUSSCO, chast` 1.1 // Zlokachestvenny`e opuxoli. 2024. T. 14, № 3s2. S. 65–105. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1-1-04.

17. Kaira K., Ichiki Y., Imai H., Kawasaki T., Hashimoto K., Kuji I., Kagamu H. Potential Predictors of the Pathologic Response After Neoadjuvant Chemoimmunotherapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: A Narrative Review // Translational Lung Cancer Research. 2024. Vol. 13, No. 5. P. 1137–1149. DOI: 10.21037/tlcr-24-142.

18. Patel A., Wakeam E., Josephides E., et al. Neoadjuvant Chemoimmunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Evolving Resectability Criteria, Biomarker-Driven Postoperative Management, and Emerging Therapeutic Strategies // Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2026. Vol. 14, No. 2. Art. e014098. DOI: 10.1136/jitc-2025-014098.

19. Reck M., Nadal E., Girard N., Filippi A.R., Martin L.W., Gay C.M., et al. MDT-BRIDGE: Neoadjuvant Durvalumab Plus Chemotherapy Followed by Either Surgery and Adjuvant Durvalumab or Chemoradiotherapy and Consolidation

Durvalumab in Resectable or Borderline-Resectable Stage IIB–IIIB NSCLC // Clinical Lung Cancer. 2024. Vol. 25, No. 6. P. 587–593.e3. DOI: 10.1016/j.cllc.2024.06.00

Статья поступила в редакцию 01.09.2026; одобрена после рецензирования 12.10.2026; принята к публикации 23.10.2026.

The article was submitted 01.09.2026; approved after reviewing 12.10.2026; accepted for publication 23.10.2026.