

Опыт применения периоперационной лекарственной терапии у пациентов с III стадией немелкоклеточного рака легкого (результаты наблюдательного исследования «КАРЛ-001»)

К.К. Лактионов^{1,2}, В.В. Бредер¹, А.К. Аллахвердиев³, А.М. Казаков^{1✉}, kazakovich873@gmail.com, А.Е. Горохов¹, Д.И. Юдин¹, Д.Л. Строяковский⁴, Я.С. Ахмадиярова⁴, В.В. Козлов^{5,9}, А.М. Федунь⁵, Т.Ф. Ибрагимов⁶, Т.А. Санникова⁷, И.В. Плохотенко⁸

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

⁴ Московская городская онкологическая больница №62; 143515, Россия, Московская обл., Красногорск, пос. Истра, д. 27, стр. 1–30

⁵ Новосибирский областной онкологический клинический диспансер; 630108, Россия, Новосибирск, ул. Плеханова, д. 2

⁶ Подольская городская клиническая больница; 142110, Россия, Московская обл., Подольск, ул. Кирова, д. 38, корп. 18

⁷ Пермская краевая клиническая больница; 614990, Россия, Пермь, ул. Пушкина, д. 85

⁸ Клинический онкологический диспансер; 644013, Россия, Омск, ул. Завертяева, д. 9, корп. 1

⁹ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

Резюме

Введение. В статье рассмотрены подходы к лечению пациентов с III стадией немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Особое внимание уделяется неоадьювантной и адьювантной лекарственной терапии.

Цель. Оценить эффективность неоадьювантных методов лечения, таких как неоадьювантная химио- и иммунохимиотерапия, и адьювантных подходов к терапии НМРЛ III стадии.

Материалы и методы. Результаты были получены в ходе исследования – клиническая апробация рака легкого («КАРЛ-001»). В исследование было включено 186 нелеченных пациентов с НМРЛ IIIA-IIIC стадии (160 пациентов с IIIA стадией, 25 с IIIB и 1 с IIIC). Включено 108 пациентов с аденокарциномой и 78 с плоскоклеточным раком. Операция с адьювантной полихимиотерапией (аПХТ) была выполнена 118 пациентам, неоадьювантная полихимиотерапия (неоПХТ) с последующей операцией – 49 пациентам, а неоадьювантная иммунохимиотерапия (неоИХТ) – 19 пациентам. Медиана наблюдения составила 40 мес.

Результаты. Применение как адьювантной, так и неоадьювантной химиотерапии продемонстрировало одинаковую эффективность. Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) в группах аПХТ и неоПХТ составила 30,4 и 32,6 мес. соответственно (статистически значимо не различались). Общая выживаемость (ОВ) также статистически значимо не различалась. Применение неоИХТ показало лучшие результаты по сравнению с неоПХТ. В группе неоИХТ медиана БРВ достигнута не была, в группе неоПХТ медиана БРВ составила 32,6 мес. ОВ была нумерологически выше в группе неоИХТ по сравнению с неоПХТ – на период наблюдения в 36 мес. составила 78,9 и 59,18% соответственно.

Выводы. Предоперационная и послеоперационная химиотерапия могут рассматриваться как равноценные варианты в лечении пациентов с III стадией НМРЛ. Применение неоИХТ продемонстрировало лучшие результаты по сравнению с неоПХТ. Дальнейшее изучение данных методов лечения позволит более персонализированно подходить к лечению пациентов с НМРЛ III стадии.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, неоадьювантная химиотерапия, адьювантная химиотерапия, химиоиммунотерапия, пембролизумаб, прогноз

Благодарности: компания АНО «НООП» является спонсором и координатором данного исследования. Коллектив авторов выражает благодарность компании AstraZeneca.

Для цитирования: Лактионов КК, Бредер ВВ, Аллахвердиев АК, Казаков АМ, Горохов АЕ, Юдин ДИ, Строяковский ДЛ, Ахмадиярова ЯС, Козлов ВВ, Федунь АМ, Ибрагимов ТФ, Санникова ТА, Плохотенко ИВ. Опыт применения периоперационной лекарственной терапии у пациентов с III стадией немелкоклеточного рака легкого (результаты наблюдательного исследования «КАРЛ-001»). *Медицинский совет.* 2024;18(21):124–132. <https://doi.org/10.21518/ms2024-507>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience with perioperative drug therapy in patients with stage III non-small cell lung cancer (results of the observational study CARL-001)

Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Valeriy V. Breder¹, Arif K. Allakhverdiev³, Aleksey M. Kazakov^{1,2,3}, kazakovich873@gmail.com, Arthur E. Gorokhov¹, Denis I. Yudin¹, Daniil L. Stroyakovskiy⁴, Yana S. Akhmediyarova⁴, Vadim V. Kozlov⁵, Andrey M. Fedun⁵, Timur F. Ibragimov⁶, Tatyana A. Sannikova⁷, Irina V. Plokhotenko⁸

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

⁴ Moscow City Oncology Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–30, Krasnogorsk, Istra, Moscow Region, 143515, Russia

⁵ Novosibirsk Regional Oncology Clinical Dispensary; 2, Plakhotnogo St., Novosibirsk, 630108, Russia

⁶ Podolsk City Clinical Hospital; 38, Bldg. 18, Kirov St., Podolsk, Moscow Region, 142110, Russia

⁷ Perm Krai Clinical Hospital; 85, Pushkin St., Perm, 614990, Russia

⁸ Clinical Oncology Dispensary; 9, Bldg. 1, Zaverityaev St., Omsk, 644013, Russia

⁹ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Introduction. The article considers approaches to the treatment of patients with stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC). Particular attention is paid to neoadjuvant and adjuvant drug therapy.

Aim. To evaluate the efficacy of neoadjuvant treatments, such as neoadjuvant chemotherapy and immunochemotherapy, and adjuvant approaches to the stage III NSCLC treatment.

Materials and methods. The results were obtained during the study: Clinical Testing of Lung Cancer (“CARL-001”). A total of 186 untreated patients with stage IIIA–IIIC NSCLC (160 patients with stage IIIA, 25 patients with IIIB and 1 with IIIC) were enrolled in the study. The study included 108 patients with adenocarcinoma and 78 with squamous cell carcinoma. 118 patients underwent surgery with adjuvant polychemotherapy (aPCT), 49 patients underwent neoadjuvant polychemotherapy (neoPCT) followed by surgery, and 19 patients had neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy (neoICT). The median follow-up was 40 months.

Results. Both adjuvant and neoadjuvant chemotherapy shared equivalent efficacy. The median relapse-free survival (RFS) in the aPCT and neoPCT groups was 30.4 and 32.6 months, respectively (differences between groups were not statistically significant). There was no significant difference in overall survival (OS) either. The use of neoICT showed better results as compared to neoPCT. The median RFS was not reached in the neoICT group, the median RFS in the neoPCT group was 32.6 months. OS was numerically higher in the neoICT group as compared to the neoPCT group, and accounted for 78.9% and 59.18% over a 36-month follow-up period, respectively.

Conclusions. Preoperative chemotherapy is proven to be equal to the postoperative chemotherapy in the treatment of patients with stage III NSCLC. The use of neoICT demonstrated better results as compared to neoPCT. Further study of these treatments will allow a more personalized approach to the treatment of patients with stage III NSCLC.

Keywords: non-small cell lung cancer, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, chemo-immunotherapy, pembrolizumab, prognosis

Acknowledgments: the company Autonomous Non-Profit Organization National Society of Onco-Pulmonologists is the sponsor and coordinator of this study. The authors would like to thank AstraZeneca.

For citation: Laktionov KK, Breder VV, Allakhverdiev AK, Kazakov AM, Gorokhov AE, Yudin DI, Stroyakovskiy DL, Akhmediyarova YaS, Kozlov VV, Fedun AM, Ibragimov TF, Sannikova TA, Plokhotenko IV. Experience with perioperative drug therapy in patients with stage III non-small cell lung cancer (results of the observational study CARL-001). *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(21):124–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-507>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является чрезвычайно распространенным заболеванием, занимающим первые места по распространенности среди злокачественных новообразований как в России, так и в зарубежных странах. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), рак легкого является лидирующей причиной смертности от злокачественных новообразований [1, 2]. Примерно 20–35% случаев впервые выявленного НМРЛ приходится на III стадию заболевания

(IIIA, IIIB, IIIC) [3, 4]. При выявлении НМРЛ III стадии, т. н. местнораспространенного процесса, возможны различные подходы к терапии, различающиеся в основном в зависимости от уточненной III стадии – IIIA, B или C. В случае выявления IIIA стадии с N2-положительным статусом наиболее распространенной тактикой лечения является проведение неoadъювантного системного лечения с последующим проведением оперативного вмешательства. В случае изначальной резектабельности процесса проводится оперативное лечение up-front с последующим проведением адъювантной системной терапии [5, 6].

Оба подхода по результатам достаточно обширных исследований показали практически одинаковую эффективность, демонстрируя отсутствие значимых различий в выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) в зависимости от времени проведения полихимиотерапии – до или после операции у пациентов с операбельным НМРЛ [7, 8]. До относительно недавнего времени системная нео- и адьювантная терапия проводилась только при помощи использования химиотерапевтических препаратов – платинового дублета или иных вариантов. Различные варианты комбинаций химиопрепаратов, использовавшихся в качестве неоадьювантной химиотерапии у пациентов с IIIA стадией НМРЛ, показали весьма неплохие результаты в виде высокой частоты рентгенологических ответов на лечение и высокой частоты выполненных после этого радикальных оперативных вмешательств [9–11].

Результаты данной плеяды исследований стали основанием для включения неоадьювантной химиотерапии в клинические рекомендации по лечению НМРЛ. Аналогичные исследования проводились и в отношении применения адьювантной полихимиотерапии у пациентов, радикально прооперированных по поводу НМРЛ. Крупное исследование LACE показало, что пациенты с I–III стадией заболевания, получавшие химиотерапию, имели более высокий уровень 5-летней выживаемости, чем те, кто находился под наблюдением: 44,5% против 40,4%. Кроме того, пациенты, получавшие химиотерапию, также имели значительно более высокую ВБП, чем те, кто находился под наблюдением (39,4% против 34,3% за пять лет). Преимущество от проведенной адьювантной химиотерапии нарастало по мере роста стадии заболевания [12]. Аналогичные результаты были получены и по результатам других исследований [13].

По мере активного внедрения в клиническую практику ингибиторов контрольных точек иммунитета, которые, применяясь как в монотерапии, так и в комбинации с химиопрепаратами, показали впечатляющие результаты лечения пациентов с диссеминированным НМРЛ без активирующих мутаций. Данные препараты стали использоваться и при нео-, и при адьювантной терапии пациентов с НМРЛ. В качестве примера можно привести рандомизированное исследование III фазы, в котором пациенты с резектабельным НМРЛ IB–IIIA стадии рандомизировались в две группы – неоадьювантная полихимиотерапия платиновым дублетом и аналогичный режим полихимиотерапии с добавлением ниволумаба. После неоадьювантного лечения следовала операция. По результатам исследования оказалось, что медиана ВБП в группе неоадьювантной иммунохимиотерапии составила 31,6 мес., тогда как в группе химиотерапии – 20,8 мес. На период наблюдения в 2 года процент выживших пациентов, получавших неоадьювантную химиоиммунохимиотерапию и химиотерапию, составил 63,8 и 45,3% соответственно. Полный патоморфологический ответ в группе иммунохимиотерапии составил 24,0%, в группе химиотерапии – 2,2% [14].

Полученные результаты наглядно демонстрируют повышение эффективности неоадьювантного лечения при добавлении к нему ингибитора контрольных точек иммунитета.

Аналогичные результаты были достигнуты и при использовании иммунотерапевтических препаратов в адьювантном режиме. В качестве примера можно привести исследование Impower 010, в котором было показано, что добавление атезолизумаба к стандартной адьювантной платиносодержащей терапии после радикального оперативного лечения у пациентов с НМРЛ IB–IIIA стадии без активирующих мутаций с уровнем PD-L1 выше 1% значительно увеличивало ВБП по сравнению с группой пациентов, получивших только стандартную платиносодержащую терапию. Кроме того, показатели ОВ в группе атезолизумаба с экспрессией PD-L1 50% и более через 36 и 60 мес. составили 82,1 и 76,8% соответственно по сравнению с 78,9 и 67,5% в группе химиотерапии [15].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что добавление ингибиторов контрольных точек иммунитета к нео- или адьювантной терапии повышает эффективность проводимого лечения и улучшает прогноз заболевания [16–20].

Настоящая работа посвящена описанию наблюдательного исследования «КАРЛ-001» с целью демонстрации эффективности применения как неоадьювантных подходов к лечению, таких как использование иммунохимиотерапии или только химиотерапии, так и использования адьювантных режимов полихимиотерапии. Период набора пациентов составил 3 года и 10 мес. (01.2020–10.2023 г.). Медиана наблюдения на период завершения сбора информации и ее анализа составила 40 мес. Исследование зарегистрировано на ресурсе ClinicalTrials.gov под номером NCT05157503.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании «Клиническая апробация рака легкого» («КАРЛ-001») принимало участие 27 центров: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, ПЭТ «Технолоджи», Подольская городская клиническая больница, ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», Сургутский онкологический центр (БУ «Сургутская окружная клиническая больница»), Городская онкологическая больница №62, ГБУЗ «Научно исследовательский институт «Краевая клиническая больница им. проф. С.В. Очаповского», ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», ГУЗ «ОКОД», Ульяновск, Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, ГАУЗ НО НИИКО «НОКОД», Свердловский областной онкологический диспансер, ГБУЗ МО «ПОКБ», ЦАОП МГОБ №62 ДЗМ, ГБУЗ МО «Домодедовская центральная городская больница» (ДЦГБ), ГБУЗ «ПК ПКОД», Пермь, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, СПбГУЗ «ГКОД», Санкт-Петербург, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, БУЗОО «КОД», Омск, ГБУЗ МО «НФОБ», ГБУЗ РК «КРКОД» им. В.М. Ефетова, ГАУЗ «РКОД Минздрава», Уфа, ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина», Ярославская областная клиническая онкологическая

больница, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер». Всего в исследование было включено 186 пациентов с установленным диагнозом «немелкоклеточный рак легкого» (табл. 1).

Адьювантную терапию получили 118 пациентов. Характеристика группы представлена в табл. 2.

В группе неоадьювантного лечения было 68 человек. Характеристика группы представлена в табл. 3.

В качестве иммунохимиотерапии использовалась схема «пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин» (6 человек) или «пембролизумаб + паклитаксел + карбоплатин» (13 человек), 3 курса.

В группе неоадьювантной полихимиотерапии было следующее распределение по гистологическим подтипам:

● **Таблица 1.** Клинико-морфологические данные
● **Table 1.** Clinical and morphological data

Пол	Женщины (n = 98)		Мужчины (n = 88)	
Возраст	Медиана возраста 56 лет			
Гистологический тип	Аденокарцинома		Плоскоклеточный рак	
	108		78	
Стадия	IIIA	IIIB	IIIC	
	160	25	1	
Объем проведенного лечения	неоИХТ + операция	неоПХТ + операция	Операция + адьювантная ПХТ	
	19	49	118	
Объем операции	Лоб-/билобэктомия		Пулumonэктомия	
	159		27	

● **Таблица 3.** Клинико-морфологические данные
● **Table 3.** Clinical and morphological data

Пол	Женщины (n = 62)		Мужчины (n = 6)	
Возраст	Медиана возраста 54 года			
Гистологический тип	Аденокарцинома		Плоскоклеточный рак	
	27		41	
Стадия	IIIA	IIIB	IIIC	
	44	24	0	
Схемы лечения	неоПХТ		неоИХТ	
	49		19	
Объем операции	Лоб-/билобэктомия		Пулumonэктомия	
	100		18	
Генетический статус (определен у 22 пациентов с аденокарциномой)	Мутация в гене EGFR		Транслокация ALK	
	2		0	
Статус PD-L1 (определен у 30 человек)	PD-L1 > 50%	PD-L1 1-49%	отрицательный PD-L1	
	8	11	11	

19 человек (38,7%) – аденокарцинома, 30 человек (61,3%) – плоскоклеточный рак легкого. Распределение по стадиям представлено на рис. 1.

Подавляющему большинству пациентов была выполнена лобэктомия – 45 пациентов (91,8%), пневмонэктомия была выполнена 4 пациентам (8,2%).

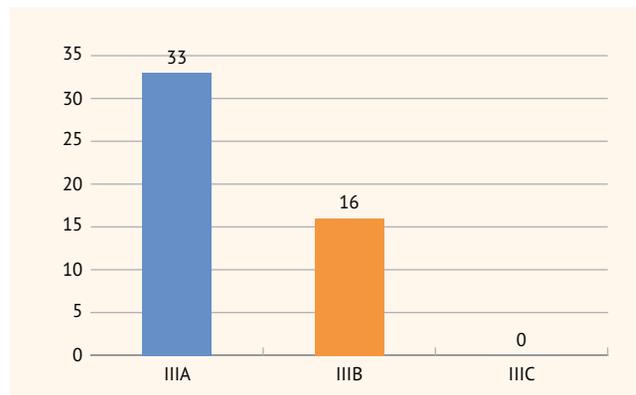
В группе неоадьювантной иммунохимиотерапии было следующее распределение по гистологическим подтипам: 8 человек (42,1%) – аденокарцинома, 11 человек (57,9%) – плоскоклеточный рак легкого. Распределение по стадиям представлено на рис. 2.

Большинству пациентов была выполнена лоб-/билобэктомия – 14 пациентов (73,7%), пневмонэктомия была выполнена 5 пациентам (26,3%).

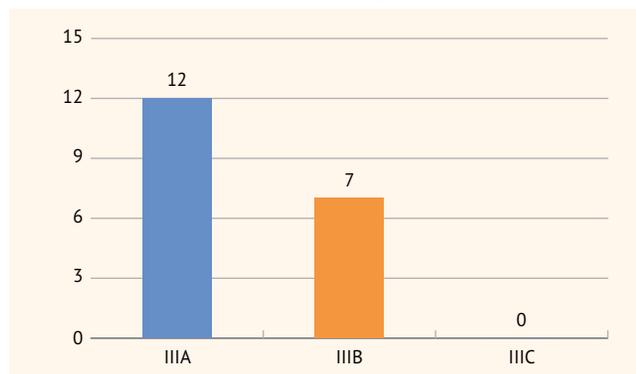
● **Таблица 2.** Клинико-морфологические данные
● **Table 2.** Clinical and morphological data

Пол	Женщины (n = 36)		Мужчины (n = 82)	
Возраст	Медиана возраста 59 лет			
Гистологический тип	Аденокарцинома		Плоскоклеточный рак	
	82		36	
Стадия	IIIA	IIIB	IIIC	
	113	4	1	
Схемы лечения	гемцитабин + цисплатин	паклитаксел + карбоплатин	пеметрексед + цисплатин	
	17	81	20	
Объем операции	Лоб-/билобэктомия		Пулumonэктомия	
	100		18	
Генетический статус (определен у 60 пациентов с аденокарциномой)	Мутация в гене EGFR		Транслокация ALK	
	4		2	
Статус PD-L1 (определен у 59 человек)	PD-L1 > 50%	PD-L1 1-49%	отрицательный PD-L1	
	12	16	31	

● **Рисунок 1.** Распределение пациентов по стадиям в группе неоадьювантной полихимиотерапии
● **Figure 1.** Distribution of patients by stages in the neoadjuvant polychemotherapy group



- **Рисунок 2.** Распределение пациентов по стадиям в группе неoadъювантной иммунохимиотерапии
- **Figure 2.** Distribution of patients by stages in the neoadjuvant immunochemotherapy group



У 30 (44,1%) пациентов, входивших в группу неoadъювантной терапии, также был определен статус PD-L1. В группе неoadъювантной полихимиотерапии (16 пациентов) распределение было следующим: PD-L1 > 50% был выявлен у 25% пациентов, PD-L1 1–49% – у 31,25% пациентов и отрицательный PD-L1-статус – у 43,75% пациентов. Аналогичные показатели (14 пациентов) в группе неoadъювантной иммунохимиотерапии составили 28,6% пациентов (PD-L1 50% и более), 42,9% (PD-L1 1–49%), 28,6% (PD-L1 отрицательный).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами было проведено сравнение эффективности неoadъювантной системной терапии между двумя группами пациентов: неoadъювантной полихимиотерапии и неoadъювантной химиоиммунотерапии. Период наблюдения составил 3 года. В группе неoadъювантной химиотерапии медиана безрецидивной выживаемости составила 32,6 мес., тогда как в группе химиоиммунотерапии данный показатель достигнут не был. Более детальная оценка безрецидивной выживаемости в двух группах пациентов представлена на *рис. 3*.

Как видно, безрецидивная выживаемость в группе химиоиммунотерапии была статистически значимо выше по сравнению с группой полихимиотерапии, что соответствует общемировым данным (*рис. 3*). Несмотря на то что количество пациентов в двух представленных группах было неравно (в группе неoadъювантной полихимиотерапии было 49 человек, а в группе химиоиммунотерапии – 19), распределение по стадиям было практически одинаковым. В группе неoadъювантной полихимиотерапии было 68% пациентов с IIIA стадией и 32% с IIIB, в то время как в группе химиоиммунотерапии распределение было следующим: 64% пациентов с IIIA стадией и 36% с IIIB. Распределение по уровню экспрессии PD-L1 в обеих группах было следующим: гиперэкспрессия PD-L1 > 50% (25 и 28,6%), PD-L1 1–49% (31,25 и 42,9%) и отрицательный PD-L1-статус (43,75 и 28,6%) в группах полихимиотерапии и иммунохимиотерапии соответственно.

Вышеописанные данные говорят о том, что группы были в целом схожи по клинико-морфологическим

параметрам, что также подтверждает полученные результаты и преимущество неoadъювантной химиоиммунотерапии над полихимиотерапией. Также в обеих группах подавляющему числу пациентов была проведена лобэктомия – 91,8% в группе полихимиотерапии и 73,7% в группе химиоиммунотерапии. Общая выживаемость обеих групп пациентов представлена на *рис. 4*.

Как видно, общая выживаемость была нумерологически выше в группе химиоиммунотерапии, хотя медианы общей выживаемости в обеих группах на период наблюдения в 3 года достигнуты не были (*рис. 4*).

Анализ результатов лечения в группе пациентов, получивших адъювантную терапию, позволил оценить показатели безрецидивной и общей выживаемости, которые представлены на *рис. 5*.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что показатели выживаемости больше напоминают аналогичные показатели в группе неoadъювантной полихимиотерапии. Сравнение безрецидивной и общей выживаемости в группах пациентов с неoadъювантной и адъювантной полихимиотерапией представлено на *рис. 6, 7*.

Как видно из представленных данных, различий получено не было. Подавляющее большинство пациентов в группе адъювантной полихимиотерапии имели IIIA стадию – 96,6% по сравнению с 67,3% в группе неoadъювантной полихимиотерапии. Тем не менее медиана БРВ в группе адъювантной терапии составила 30,4 мес., что практически повторяет аналогичный показатель в группе неoadъювантного лечения – 32,6 мес.

Анализ общей выживаемости установил идентичность показателей трехлетней общей выживаемости независимо от варианта периперационной химиотерапии. В двух группах сравнения медиана общей выживаемости не была достигнута.

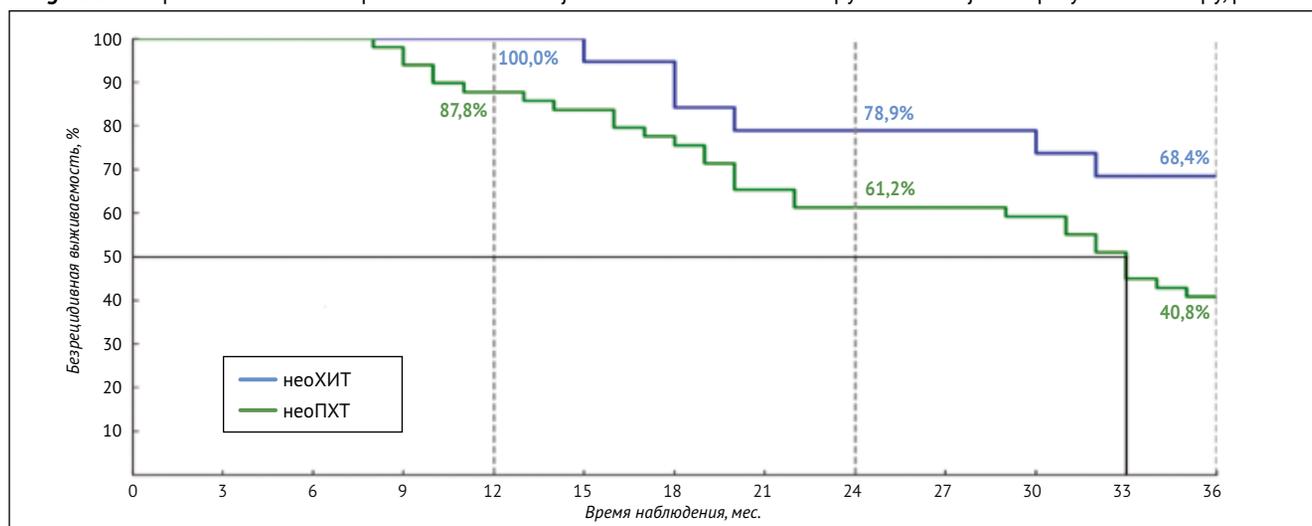
ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в данной работе результаты по эффективности и сравнению различных вариантов неoadъювантной терапии при НМРЛ повторяют общемировые данные. Результаты говорят о превосходящей эффективности неoadъювантной химиоиммунотерапии, о чем свидетельствует увеличение медианы безрецидивной выживаемости и значительная тенденция к увеличению общей выживаемости по сравнению с неoadъювантной химиотерапией. Сравнение эффективности двух вариантов периперационной лекарственной терапии: неoadъювантной и адъювантной полихимиотерапии – показало, что их эффективность равноценна, что также коррелирует с результатами крупных зарубежных исследований.

Исходя из полученных результатов, наилучшим вариантом ведения пациентов с НМРЛ III стадии в случае потенциально резектабельного процесса и операбельного статуса пациента является проведение неoadъювантной химиоиммунотерапии с последующим проведением оперативного лечения в необходимом объеме. Такой метод комбинированного лечения позволяет достичь наилучших отдаленных результатов. Тем не менее следует учесть, что

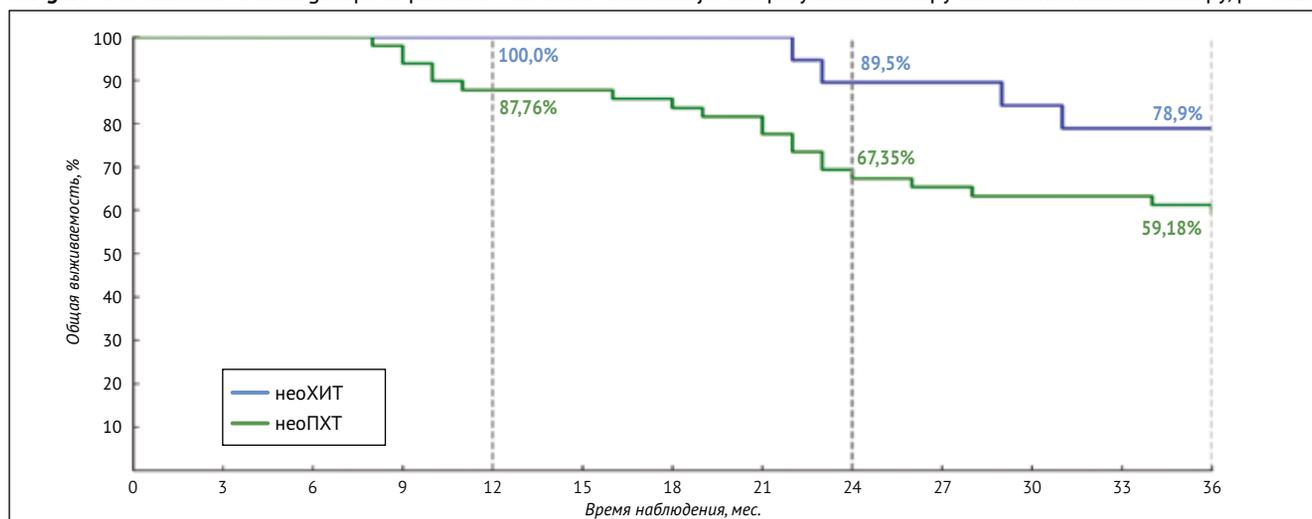
● **Рисунок 3.** Безрецидивная выживаемость у пациентов с неoadъювантной химиоиммунотерапией и неoadъювантной полихимиотерапией, $p = 0,05$

● **Figure 3.** Relapse-free survival in patients with neoadjuvant chemoimmunotherapy and neoadjuvant polychemotherapy, $p = 0.05$



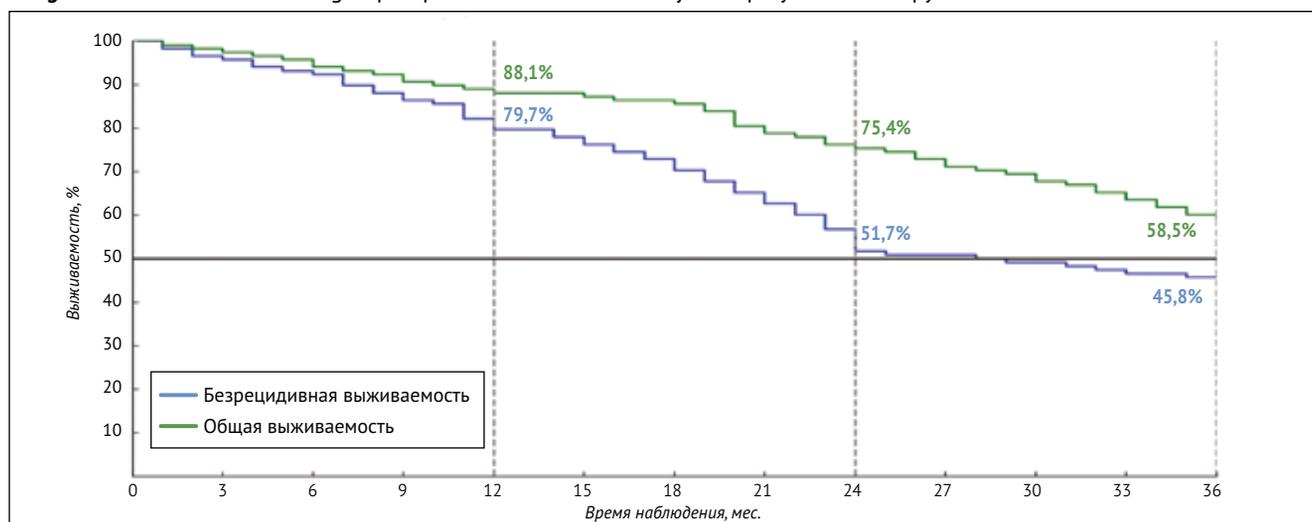
● **Рисунок 4.** Общая выживаемость в группах пациентов, получивших неoadъювантную полихимиотерапию и химиоиммунотерапию, $p = 0,16$

● **Figure 4.** Overall survival in groups of patients who received neoadjuvant polychemotherapy and chemoimmunotherapy, $p = 0.16$



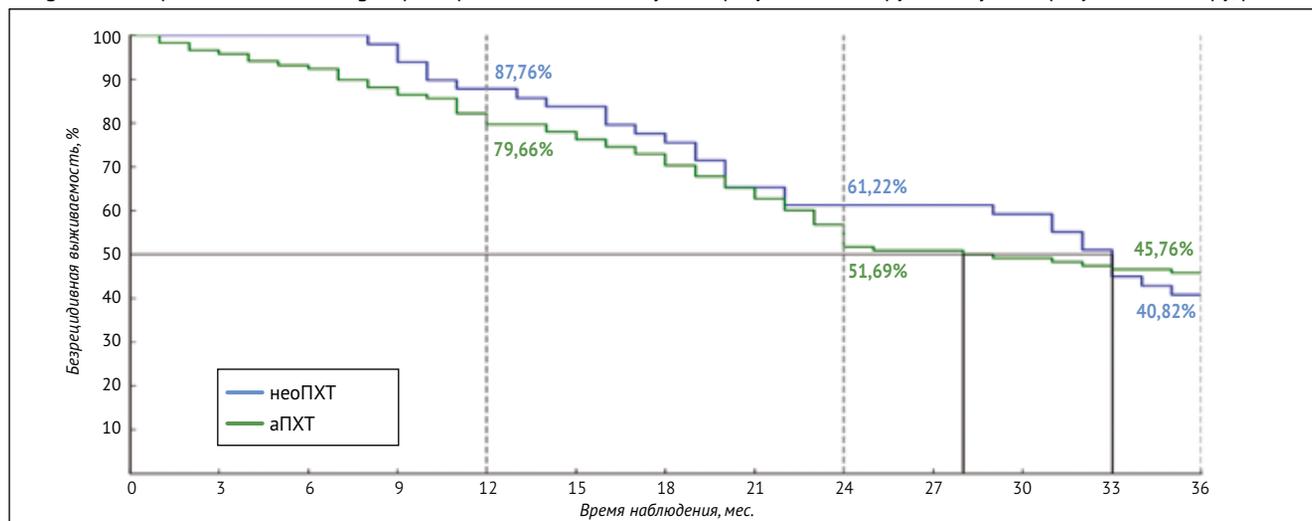
● **Рисунок 5.** Показатели выживаемости в группе пациентов, получивших адъювантную полихимиотерапию

● **Figure 5.** Survival rates in the group of patients who received adjuvant polychemotherapy



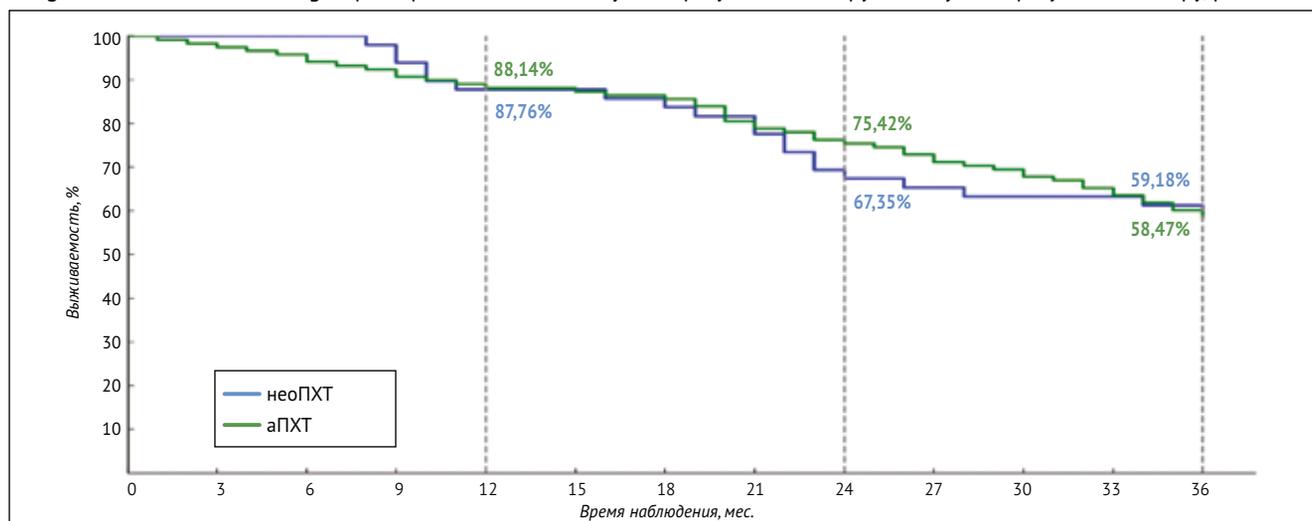
● **Рисунок 6.** Безрецидивная выживаемость в группах пациентов с неoadъювантной полихимиотерапией и адъювантной полихимиотерапией, $p = 0,81$

● **Figure 6.** Relapse-free survival in groups of patients with neoadjuvant polychemotherapy and adjuvant polychemotherapy, $p = 0.81$



● **Рисунок 7.** Общая выживаемость в группах пациентов с неoadъювантной полихимиотерапией и адъювантной полихимиотерапией, $p = 0,97$

● **Figure 7.** Overall survival in groups of patients with neoadjuvant polychemotherapy and adjuvant polychemotherapy, $p = 0.97$



настоящее исследование не обладает данными по эффективности адъювантной химиоиммунотерапии. В случае невозможности осуществления по тем или иным причинам неoadъювантной химиоиммунотерапии проведение неoadъювантной или адъювантной полихимиотерапии является равноценной опцией с точки зрения влияния на отдаленные результаты. В таком случае решение должно быть принято на основании изначального статуса резектабельности и операбельности.

ВЫВОДЫ

Лекарственная терапия НМРЛ развивается чрезвычайно активно, о чем свидетельствует постепенное начало применения препаратов, в данном случае ингибиторов контрольных точек иммунитета, в неoadъювантном и адъювантном режимах терапии, хотя изначально данные препараты применялись у пациентов с диссеминированным

заболеванием во второй и последующих линиях лечения. Данное «перемещение» препаратов из конечного в начальное применение говорит об их высокой эффективности и о бурном развитии лекарственного лечения НМРЛ в целом. Дальнейшее изучение реального опыта практического применения различных видов периоперационного лекарственного лечения сделает терапию НМРЛ еще более прецизионной и эффективной. Кроме того, перспективным выглядит исследование по сравнению эффективности адъювантной химиотерапии и химиоиммунотерапии в реальной клинической практике, поскольку, по данным крупных международных исследований, адъювантная терапия с добавлением иммунопрепаратов показала свое преимущество над адъювантной терапией химиопрепаратами.

Поступила / Received 09.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 31.10.2024
Принята в печать / Accepted 07.11.2024

Список литературы / References

1. Thandra K, Barsouk A, Saginala K, Aluru J, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol*. 2021;25(1):45–52. <https://doi.org/10.5114/wo.2021.103829>.
2. Kratzer T, Bandi P, Freedman N, Smith R, Travis W, Jemal A, Siegel R. Lung cancer statistics, 2023. *Cancer*. 2024;130(8):1330–1348. <https://doi.org/10.1002/cncr.35128>.
3. Casal-Mouriño A, Ruano-Ravina A, Lorenzo-González M, Rodríguez-Martínez Á, Giraldo-Osorio A, Varela-Lema L et al. Epidemiology of stage III lung cancer: frequency, diagnostic characteristics, and survival. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10(1):506–518. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2020.03.40>.
4. Verfaillie S, Lambrecht M, Berkovic P, Dooms C, Nackaerts K, Van de Velde AS et al. Treatment of unresectable stage III NSCLC: Real world cohort study and literature review. *Cancer Treat Res Commun*. 2023;36:100727. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100727>.
5. Лактионов КК, Артамонова ЕВ, Бредер ВВ, Горбунова ВА, Демидова ИА, Деньгина НВ и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3):41–59. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-41-59>. Laktionov KK, Artamonova EV, Breder VV, Gorbunova VA, Demidova IA, Dengina NV et al. Practice guidelines for drug therapy of non-small cell lung cancer. *Malignant Tumors*. 2022;12(3):41–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-41-59>.
6. Van Schil PE, Berzenji L, Yogeswaran SK, Hendriks JM, Lauwers P. Surgical Management of Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2017;7:249. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00249>.
7. Wu Y, Yang X, Zhong W, Wu Y, Yang X, Zhong W et al. Multi-centre randomized controlled study comparing adjuvant vs neo-adjuvant chemotherapy with docetaxel plus carboplatin in resectable stage IB to IIIA NSCLC: final results of CSLC0501. *Ann Oncol*. 2016;27(6 Suppl.):VI407. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw381.01>.
8. McElroy P, Lim E. Adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for NSCLC. *J Thorac Dis*. 2014;6(2 Suppl.):S224–S227. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.26>.
9. De Marinis F, Gebbia V, De Petris L. Neoadjuvant chemotherapy for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2005;16(4 Suppl.):iv116–iv122. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi920>.
10. Song WA, Zhou NK, Wang W, Chu XY, Liang CY, Tian XD et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol*. 2010;5(4):510–516. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181cd3345>.
11. Christopoulos P. The emerging perioperative treatment paradigm for non-small cell lung cancer: a narrative review. *Chin Clin Oncol*. 2024;13(1):12. <https://doi.org/10.21037/cco-23-137>.
12. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J; International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(4):351–360. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031644>.
13. Pirker R. Adjuvant Chemotherapy of Non-Small Cell Lung Cancer. *Tanaffos*. 2012;11(1):12–17. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4153177>.
14. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM et al.; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973–1985. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170>.
15. Felip E, Altorki N, Vallieres E, Vynnychenko I, Akopov A, Martinez-Marti A et al. IMpower010: overall survival interim analysis of a phase III study of atezolizumab vs best supportive care in resected NSCLC. In: *2022 World Conference on Lung Cancer, August 6–9, 2022, Vienna, Austria*. 2022. 12 p.
16. Zhang B, Xiao H, Pu X, Zhou C, Yang D, Li X et al. A real-world comparison between neoadjuvant chemoimmunotherapy and chemotherapy alone for resectable non-small cell lung cancer. *Cancer Med*. 2023;12(1):274–286. <https://doi.org/10.1002/cam4.4889>.
17. John AO, Ramnath N. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Therapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: The Changing Landscape Due to Immunotherapy. *Oncologist*. 2023;28(9):752–764. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad125>.
18. Lee KY, Hsu CX. Adjuvant chemotherapy or immunotherapy for completely resected stage IB non-small cell lung cancer: still a grey zone? *Transl Lung Cancer Res*. 2023;12(3):647–648. <https://doi.org/10.21037/tlcr-22-897>.
19. Tang WF, Ye HY, Tang X, Su JW, Xu KM, Zhong WZ, Liang Y. Adjuvant immunotherapy in early-stage resectable non-small cell lung cancer: A new milestone. *Front Oncol*. 2023;13:1063183. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1063183>.
20. Fergadis E, Heitmann A, Tsaras T, Hardavella G. Adjuvant immunotherapy and targeted therapy in early and locally advanced resectable lung cancer: expanding treatment tentacles? *Breathe*. 2024;20(2):240035. <https://doi.org/10.1183/20734735.0035-2024>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.М. Казаков

Концепция и дизайн исследования – К.К. Лактионов, А.М. Казаков

Написание текста – А.М. Казаков

Сбор и обработка материала – А.К. Аллахвердиев, Д.Л. Строяковский, Я.С. Ахмадиярова, В.В. Козлов, А.М. Федун, Т.Ф. Ибрагимов, Т.А. Санникова, И.В. Плехотенко

Обзор литературы – А.К. Аллахвердиев

Анализ материала – В.В. Бредер, А.М. Казаков, А.Е. Горохов, Д.И. Юдин, Д.Л. Строяковский, Я.С. Ахмадиярова, В.В. Козлов, А.М. Федун, Т.Ф. Ибрагимов, Т.А. Санникова, И.В. Плехотенко

Статистическая обработка – А.Е. Горохов

Редактирование – В.В. Бредер, Д.И. Юдин

Утверждение окончательного варианта статьи – К.К. Лактионов

Contribution of authors:

Concept of the article – Aleksey M. Kazakov

Study concept and design – Konstantin K. Laktionov, Aleksey M. Kazakov

Text development – Aleksey M. Kazakov

Collection and processing of material – Arif K. Allakhverdiev, Daniil L. Stroyakovskiy, Yana S. Akhmediyarova, Vadim V. Kozlov, Andrey M. Fedun, Timur F. Ibragimov, Tatyana A. Sannikova, Irina V. Plokhotenko

Literature review – Arif K. Allakhverdiev

Material analysis – Valeriy V. Breder, Aleksey M. Kazakov, Denis I. Yudin, Daniil L. Stroyakovskiy, Yana S. Akhmediyarova, Vadim V. Kozlov, Andrey M. Fedun, Timur F. Ibragimov, Tatyana A. Sannikova, Irina V. Plokhotenko

Statistical processing – Arthur E. Gorokhov

Editing – Valeriy V. Breder, Denis I. Yudin

Approval of the final version of the article – Konstantin K. Laktionov

Информация об авторах:

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., первый заместитель директора, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии Института хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

- Бредер Валерий Владимирович**, д.м.н., заведующий отделом лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbredere@yandex.ru
- Аллахвердиев Ариф Керимович**, д.м.н., заведующий отделением отдела торакоабдоминальной хирургии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; A.allakhverdiev@mknc.ru
- Казаков Алексей Михайлович**, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-9534-2729>; kazakovich873@gmail.com
- Горохов Артур Евгеньевич**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0001-7322-0125>; arthur@gorokhov.me
- Юдин Денис Иванович**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>; yudinden@mail.ru
- Стряковский Даниил Львович**, к.м.н., заведующий химиотерапевтическим отделением, Московская городская онкологическая больница №62; 143515, Россия, Московская обл., Красногорск, пос. Истра, д. 27, стр. 1–30; <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>; gob62@zdrav.mos.ru
- Ахмадиярова Яна Сергеевна**, врач-онколог химиотерапевтического отделения, Московская городская онкологическая больница №62; 143515, Россия, Московская обл., Красногорск, пос. Истра, д. 27, стр. 1–30; gob62@zdrav.mos.ru
- Козлов Вадим Викторович**, д.м.н., заведующий отделением №3, Новосибирский областной онкологический клинический диспансер; 630108, Россия, Новосибирск, ул. Плахотного, д. 2; доцент кафедры онкологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <https://orcid.org/0000-0003-3211-5139>; Vadimkozlov80@mail.ru
- Федунь Андрей Миронович**, к.м.н., врач-онколог, Новосибирский областной онкологический клинический диспансер; 630108, Россия, Новосибирск, ул. Плахотного, д. 2; nood_nn@mail.52gov.ru
- Ибрагимов Тимур Фаритович**, к.м.н., заведующий хирургическим отделением торакоабдоминальной онкологии, Подольская городская клиническая больница; 142110, Россия, Московская обл., Подольск, ул. Кирова, д. 38, корп. 18; <https://orcid.org/0000-0001-9809-1120>; lpu.zdrav.mosreg.ru
- Санникова Татьяна Александровна**, врач-онколог, заведующая отделением амбулаторной химиотерапии, Пермская краевая клиническая больница; 614990, Россия, Пермь, ул. Пушкина, д. 85; pkod@list.ru
- Плохотенко Ирина Валерьевна**, врач-онколог, Клинический онкологический диспансер; 644013, Россия, Омск, ул. Завертяева, д. 9, корп. 1; omonko_mail@minzdrav.omskportal.ru

Information about the authors:

- Konstantin K. Laktionov**, Dr. Sci. (Med.), First Deputy Director, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy Institute of Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru
- Valeriy V. Breder**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbredere@yandex.ru
- Arif K. Allakhverdiev**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Thoracoabdominal Surgery, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; A.allakhverdiev@mknc.ru
- Aleksey M. Kazakov**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9534-2729>; kazakovich873@gmail.com
- Arthur E. Gorokhov**, Dr. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Drug Treatment Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7322-0125>; arthur@gorokhov.me
- Denis I. Yudin**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Drug Treatment Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>; yudinden@mail.ru
- Daniil L. Stroyakovskiy**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Department, Moscow City Oncology Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–30, Krasnogorsk, Istra, Moscow Region, 143515, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>; gob62@zdrav.mos.ru
- Yana S. Akhmediyarova**, Oncologist of the Chemotherapy Department, Moscow City Oncology Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–30, Krasnogorsk, Istra, Moscow Region, 143515, Russia; gob62@zdrav.mos.ru
- Vadim V. Kozlov**, Dr. Sci. (Med.), Head of Department No. 3 of the State Budgetary Healthcare Institution, Novosibirsk Regional Oncology Clinical Dispensary; 2, Plakhotnogo St., Novosibirsk, 630108, Russia; Associate Professor of the Oncology Department, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3211-5139>; Vadimkozlov80@mail.ru
- Andrey M. Fedun**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, State Budgetary Healthcare Institution, Novosibirsk Regional Oncology Clinical Dispensary; 2, Plakhotnogo St., Novosibirsk, 630108, Russia; nood_nn@mail.52gov.ru
- Timur F. Ibragimov**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department of Thoracoabdominal Oncology, Podolsk City Clinical Hospital; 38, Bldg. 18, Kirov St., Podolsk, Moscow Region, 142110, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9809-1120>; lpu.zdrav.mosreg.ru
- Tatyana A. Sannikova**, Oncologist, Head of the Outpatient Chemotherapy Department, Perm Krai Clinical Hospital; 85, Pushkin St., Perm, 614990, Russia; pkod@list.ru
- Irina V. Plokhotenko**, Oncologist, Clinical Oncology Dispensary; 9, Bldg. 1, Zavertyaev St., Omsk, 644013, Russia; omonko_mail@minzdrav.omskportal.ru