BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-096

Оригинальная статья / Original article

Отдаленные результаты лечения пациентов российской популяции с I–II стадией немелкоклеточного рака легкого (результаты наблюдательного исследования «КАРЛ-001»)

К.К. Лактионов[1,2], В.В. Бредер[1], А.К. Аллахвердиев[3], А.М. Казаков[1]✉, kazakovich873@gmail.com, **А.Е. Горохов[1], П.В. Кононец[1], Д.И. Юдин[1], Д.Л. Строяковский[4], Я.С. Ахмадиярова[4], В.В. Козлов[5,6], А.М. Федунь[7], Т.Ф. Ибрагимов[8], Т.А. Санникова[9], И.В. Плохотенко[10]**

[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, ул. Новогиреевская, д. 1, корп. 1

[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. Плахотного, д. 2

[6] Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

[7] Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; 603163, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1

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

[9] Пермская краевая клиническая больница; 614990, Россия, Пермь, ул. Пушкина, д. 85

[10] Клинический онкологический диспансер; 644013, Россия, Омск, ул. Завертяева, д. 9, корп. 1

Резюме

Введение. В данной работе были рассмотрены результаты лечения пациентов с I и II стадией немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) в реальной клинической практике. Была определена частота и результаты проведения молекулярно-генетического тестирования прооперированных пациентов, определены отдаленные прогнозы заболевания в зависимости от объема проведенного лечения.

Цель. Определить влияние добавления адъювантного лечения к радикально проведенной операции на отдаленные результаты в реальной клинической практике – общую и безрецидивную выживаемость. Определить частоту проведения и результаты молекулярно-генетического тестирования у пациентов при НМРЛ I–II стадии.

Материалы и методы. Результаты были получены в ходе исследования «Клиническая апробация рака легкого» («КАРЛ-001»). В исследование был включен 401 пациент с НМРЛ I–IIB стадии заболевания (129 женщин и 272 мужчины). Медиана возраста составила 56 лет. С I стадией заболевания было 272 пациента, со II – 129. Комбинированное лечение получили 83 пациента, только оперативное – 318. Медиана наблюдения составила 36 мес.

Результаты. PD-L1-тестирование было осуществлено у 31,7% пациентов со II стадией и у 14% пациентов с I. Частота тестирования на мутации в генах EGFR и ALK составила 53,6 и 17,0% для II стадии и 46 и 14,8% для I стадии соответственно. Трехлетняя общая выживаемость пациентов со IIA стадией и проведенной адъювантной химиотерапией была выше по сравнению с пациентами со IIA стадией, которым адъювантное лечение проведено не было: 69,24% против 65%. Аналогичный показатель у пациентов со IIB стадией также показал преимущество от проведения адъювантного лечения: 57,69% против 72,86% в пользу получивших адъювант. У пациентов со IIA стадией и проведенной адъювантной терапией 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 53,86% против 50,0% без адъюванта. Среди пациентов со IIB стадией аналогичный параметр составил 53,85% в группе без адъюванта против 65,71% в группе, получившей адъювантную терапию.

Заключение. Проведение адъювантной полихимиотерапии у пациентов со II стадией заболевания положительно влияет на отдаленные результаты лечения в виде увеличения общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с пациентами с аналогичной стадией заболевания без проведенного адъювантного лечения. Молекулярно-генетическое тестирование пациентов с НМРЛ позволяет выявлять наличие активирующих мутаций и экспрессию PD-L1, что является важной информацией для планирования дальнейшей тактики лечения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, оперативное лечение, адъювантная терапия, молекулярно-генетическое тестирование

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, Кононец ПВ, Юдин ДИ, Строяковский ДЛ, Ахмадиярова ЯС, Козлов ВВ, Федунь АМ, Ибрагимов ТФ, Санникова ТА, Плохотенко ИВ. Отдаленные результаты лечения пациентов российской популяции с I–II стадией немелкоклеточного рака легкого (результаты наблюдательного исследования «КАРЛ-001»). *Медицинский совет.* 2025;19(10):112–119. https://doi.org/10.21518/ms2025-096.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Лактионов КК, Бредер ВВ, Аллахвердиев АК, Казаков АМ, Горохов АЕ, Кононец ПВ, Юдин ДИ и др., 2025

Remote results of treatment of patients of the Russian population with stage I–II non-small cell lung cancer (results of the observational study CARL-001)

Konstantin K. Laktionov[1,2], Valeriy V. Breder[1], Arif K. Allakhverdiev[3], Aleksey M. Kazakov[1]✉, kazakovich873@gmail.com, **Arthur E. Gorokhov[1], Pavel V. Kononets[1], Denis I. Yudin[1], Daniil L. Stroyakovsky[4], Yana S. Akhmadiyarova[4], Vadim V. Kozlov[5,6], Andrey M. Fedun[7], Timur F. Ibragimov[8], Tatyana A. Sannikova[9], Irina V. Plokhotenko[10]**

[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; 1, Bldg. 1, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

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

[5] Novosibirsk Regional Oncology Clinical Dispensary; 2, Plakhotnov St., Novosibirsk, 630108, Russia

[6] Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

[7] Research Institute of Clinical Oncology "Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary"; 11/1, Delovaia St., Nizhny Novgorod, 603163, Russia

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

[9] Perm Regional Clinical Hospital; 85, Pushkin St., Perm, 614990, Russia

[10] Clinical Oncology Dispensary; 9, Bldg. 1, Zavertyaev St., Omsk, 644013, Russia

Abstract

Introduction. This paper examines the treatment outcomes for patients with stage I and II non-small cell lung cancer (NSCLC) in real clinical practice. The frequency of molecular genetic testing of operated patients was determined, and long-term prognoses for the disease were determined depending on the volume of treatment.

Aim. To determine the effect of adding adjuvant treatment to radical surgery on the treatment outcomes in real clinical practice – overall and relapse-free survival. To determine the frequency and results of molecular genetic testing in patients with stage I–II NSCLC.

Materials and methods. The results were obtained during the study – clinical approbation of lung cancer (CARL-001). The study included 401 patients with stage I–IIB NSCLC. The study included 129 women and 272 men. The median age was 56 years. There were 272 patients with stage I disease, 129 with stage II. 83 patients received combined treatment, 318 patients received only surgical treatment. The median follow-up was 36 months.

Results. PD-L1 testing was performed in 31.7% of patients with stage II and in 14% of patients with stage I. The frequency of testing for mutations in the EGFR and ALK genes was 53.6% and 17.0% for stage II and 46% and 14.8% for stage I, respectively. Three-year overall survival of patients with stage IIA and adjuvant chemotherapy was higher compared to stage IIA patients who did not receive adjuvant treatment – 65% vs 69.24%. A similar indicator in patients with stage IIB also showed an advantage from adjuvant treatment 57.69% vs 72.86% in favor of those who received adjuvant. In patients with stage IIA and adjuvant therapy, 3-year relapse-free survival was 53.86% vs 50.0% without adjuvant. Among patients with stage IIB, the same parameter was 53.85% in the group without adjuvant vs 65.71% in the group that received adjuvant therapy.

Conclusion. Adjuvant polychemotherapy in patients with stage II disease has a positive effect on long-term treatment outcomes in the form of increased overall and relapse-free survival compared to patients with a similar stage of the disease without adjuvant treatment. Molecular genetic testing of patients with NSCLC allows us to identify the presence of activating mutations and PD-L1 expression, which is important information for planning further treatment tactics.

Keywords: non-small cell lung cancer, surgical treatment, adjuvant therapy, molecular genetic testing

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, Allahverdiev AK, Kazakov AM, Gorokhov AE, Kononets PV, Yudin DI, Stroyakovskiy DL, Akhmadiyarova YaS, Kozlov VV, Fedun AM, Ibragimov TF, Sannikova TA, Plokhotenko IV. Remote results of treatment of patients of the Russian population with stage I–II non-small cell lung cancer (results of the observational study CARL-001). *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(10):112–119. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2025-096.

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

ВВЕДЕНИЕ

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является очень распространенным злокачественным заболеванием, занимающим лидирующие позиции по частоте встречаемости среди других злокачественных опухолей как в России, так и за рубежом [1, 2]. По мере роста технической оснащенности, а также повсеместного развития программ скрининга и раннего выявления рака легкого частота встречаемости последнего растет, особенно это касается частоты выявления ранних стадий заболевания [3]. Данные говорят о том, что больше четверти первично выявленных случаев рака легкого приходится на локализованный рак легкого I и II стадии и что это соотношение постепенно сдвигается в пользу последних [4]. Все вышесказанное говорит о том, что совершенствование тактики

лечения пациентов с НМРЛ начальных стадий является актуальной и важной задачей.

Хирургическое лечение является основным методом лечения НМРЛ ранних стадий, которое может дополняться каким-либо видом периоперационной терапии в зависимости от стадии заболевания и наличия факторов, повышающих риск прогрессирования [5]. В качестве хирургических методов лечения могут выступать открытые или миниинвазивные оперативные вмешательства, такие как видеоассистированная или робот-ассистированная операция. Данные методы лечения показали преимущество по сравнению со стандартным открытым оперативным вмешательством, продемонстрировав не худшие отдаленные результаты при уменьшении времени пребывания пациента в хирургическом стационаре [6]. В научной работе, выполненной в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, было показано, что малоинвазивные методы по сравнению с торакотомией способствуют снижению частоты интраоперационных и послеоперационных осложнений с 21 до 9,1%. Автором были охвачены вопросы и нюансы выполнения торакоскопических оперативных вмешательств у больных как с локализованным, так и местнораспространенным НМРЛ. Отдаленные результаты хирургического лечения малоинвазивным доступом не уступали торакотомии у больных с операбельными формами НМРЛ[1]. Также рядом исследований было показано, что при робот-ассистированных операциях наблюдается меньший объем кровопотери, более короткое время послеоперационного дренирования грудной полости, меньшая интраоперационная смертность [7]. Кроме того, множеством исследований подтверждается достижение более полной лимфодиссекции при использовании робот-ассистированного подхода [8]. Однако стоит отметить, что проведение робот-ассистированных операций связано с большой финансовой нагрузкой на лечебное учреждение из-за высокой стоимости аппаратуры и ее обслуживания. В контексте объема оперативного лечения можно выделить сегментэктомию, лобэктомию, билобэктомию, пульмонэктомию. Выбор необходимого объема оперативного вмешательства должен определяться на мультидисциплинарном консилиуме с участием торакального хирурга, химио- и радиотерапевта, поскольку включение в план лечения неоадъювантной или адъювантной терапии, а также облучения первичной опухоли и регионарных лимфоузлов может оказывать влияние на необходимый объем оперативного вмешательства [9]. После радикально проведенного оперативного лечения в ряде случаев имеется необходимость назначения той или иной системной терапии в адъювантном режиме для улучшения отдаленных результатов лечения. Если раньше в случае принятия решения о назначении адъювантной терапии выбор был только между несколькими вариантами химиотерапевтического лечения, то в настоящий момент возможности адъювантного лечения значительно шире [10]. В зависимости не только от стадии, но и от молекулярно-генетических особенностей опухоли возможно назначение в адъюванте химиотерапии, химиоиммунотерпии или таргетной терапии [11].

Эффективность использования адъювантной химиотерапии у радикально прооперированных пациентов с НМРЛ продемонстрировали два крупных исследования. Первое – Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE). Результаты исследования показали, что использование в адъювантном режиме цисплатинсодержащих режимов химиотерапии связано с достоверным увеличением 5-летней общей выживаемости (ОВ) на 5,4% для пациентов со II и III стадией заболевания вне зависимости от гистологического типа опухоли, объема оперативного лечения, отсутствия или наличия радиотерапевтического компонента лечения [12]. Второе исследование 2004 г. также показало, что использование 3 или 4 курсов цисплатинсодержащей химиотерапии после радикального оперативного лечения НМРЛ приводит к статистически значимому увеличению как общей, так и безрецидивной выживаемости (БРВ) на 5% и на 4% соответственно на период наблюдения в 5 лет [13].

Говоря о проведении адъювантной иммунотерапии, нельзя не упомянуть несколько исследований, показавших эффективность данной стратегии лечения.

IMpower010 – рандомизированное многоцентровое открытое исследование III фазы. Исследование включало в себя пациентов с IB-IIIA стадией НМРЛ после проведенного радикального оперативного лечения. Пациенты были рандомизированы для получения адъювантной терапии атезолизумабом (1 200 мг каждый 21 день в течение 16 циклов или 1 года) или наилучшей поддерживающей терапии после адъювантной химиотерапии на основе платины (от 1 до 4 циклов) [14]. Исследование показало, что при наличии экспрессии PD-L1 более 1% применение атезолизумаба в адъювантном режиме статистически значимо увеличивает ОВ и БРВ по сравнению с проведением только адъювантной химиотерапии. По мере увеличения уровня PD-L1 преимущество от назначения атезолизумаба возрастает: при PD-L1 1–49% медиана ОВ в группе только химиотерапии составила 87,1 мес., тогда как аналогичный показатель в группе атезолизумаба достигнут не был, медиана БРВ в группе химиотерапии составила 37,3 мес. против 68,5 мес. в группе атезолизумаба. При PD-L1 50% и более медиана ОВ в группе химиотерапии составила 87,1 мес. против не достигнутой в группе атезолизумаба, медиана БРВ – 41,1 мес. в группе химиотерапии и не достигнута в группе атезолизумаба [15].

Использование ниволумаба в периоперационном варианте также показало значительное улучшение отдаленных результатов. Исследование CheckMate 77T продемонстрировало, что добавление ниволумаба увеличило медиану БРВ у пациентов с локализованным НМРЛ после радикального оперативного лечения: на период наблюдения в 25,4 мес. медиана БРВ в группе ниволумаба не была достигнута, тогда как в группе только химиотерапии составила 18,4 мес. Эффект от использования ниволумаба нарастал по мере роста экспрессии PD-L1, однако превосходил монохимиотерапию во всех случаях[2] [16].

[1] Кононец ПВ. *Торакоскопические анатомические резекции легких при локализованном и местнораспространенном немелкоклеточном раке: дис. ... д-ра мед. наук.* М.; 2022. 618 с. Режим доступа: https://www.dissercat.com/content/torakoskopicheskie-anatomicheskie-rezektsii-legkikh-pri-lokalizovannom-i-mestnorasprostranen.

[2] Lung Cancer Treatment Research Enters a New Era. ESMO Press Release, 2023. Available at: https://bit.ly/45VY14Z.

Добавление к четырем курсам платинового дуплета пембролизумаба у пациентов с радикально прооперированным НМРЛ IB-IIIA стадии также показало статистически значимое увеличение БРВ по сравнению с плацебо в исследовании KEYNOTE-091. Медиана БРВ в группе пембролизумаба составила 58,7 мес. против 34,9 мес. в группе плацебо [17].

Использование адъювантной таргетной терапии у пациентов с наличием активирующих мутаций в генах EGFR и ALK также доказало свою эффективность. Результаты исследований ADAURA и ALINA показали преимущество в улучшении отдаленных результатов лечения при применении адъювантной таргетной терапии у пациентов с радикально прооперированным НМРЛ IB-IIIA стадии с наличием мутаций в генах EGFR и ALK соответственно [18–20].

Таким образом, применение адъювантных методов лекарственного лечения позволяет улучшить отдаленные результаты лечения пациентов с локализованным НМРЛ после радикального оперативного лечения.

Цель исследования – определить влияние добавления адъювантного лечения к радикально проведенной операции на отдаленные результаты в реальной клинической практике – общую и безрецидивную выживаемость. Определить частоту проведения и результаты молекулярно-генетического тестирования у пациентов при НМРЛ I–II стадии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работу был включен 401 пациент. Набор осуществлялся в рамках исследования «Клиническая апробация рака легкого» («КАРЛ-001»), в котором принимало участие 28 центров: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, «ПЭТ-Технолоджи» (Подольск), 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), СПб ГБУЗ «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 РБ (Уфа), ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», Ярославская областная клиническая онкологическая больница, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер».

Клинико-морфологические характеристики пациентов, включенных в данное исследование, представлены в *табл. 1*.

Большинство пациентов были мужского пола, а подавляющая часть гистологических подтипов – аденокарцинома легкого. У части пациентов с верифицированной аденокарциномой проводилось тестирование на наличие мутаций в генах EGFR и ALK. Всего из 258 пациентов с аденокарциномой генетическое тестирование было проведено 110 (42,6%). Было выявлено 13 EGFR-положительных (11,8%) и 3 ALK-положительных (2,7%) пациента. Из них 10 EGFR-положительных и 2-ALK положительных были выявлены при I стадии заболевания и 3 EGFR- и 1 ALK-положительный – при II стадии.

Более подробная характеристика групп пациентов с I и II стадией заболевания будет представлена в *табл. 2, 3*.

Помимо генетического статуса, некоторым пациентам было проведено тестирование на уровень экспрессии PD-L1. Среди пациентов с I стадией заболевания PD-L1-тестирование было осуществлено у 38 человек (14%). Уровень PD-L1 > 50% был выявлен у 6 пациентов (15,8%), PD-L1 1–49% – у 17 пациентов (44,7%), отрицательный PD-L1 – у 15 пациентов (39,4%).

Аналогичные данные представлены для пациентов со II стадией заболевания (*табл. 3*).

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики пациентов
Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients

Пол	
Ж – 129 (32%)	М – 272 (68%)
Возраст	
Медиана возраста 56 лет	
Стадия	
I – 272 (68%)	II – 129 (32%)
Объем проведенного лечения	
Только оперативное вмешательство – 318 (79%)	Операция + аПХТ – 83 (21%)
Объем операции	
Лоб-/билобэктомия – 362 (90%)	Пульмонэктомия – 39 (10%)

Примечание. аПХТ – адъювантная полихимиотерапия.

Таблица 2. Характеристика пациентов с I стадией заболевания по гистологическому типу и проведенному лечению
Table 2. Characteristics of patients with stage I disease according to histological type and treatment

Гистологический тип	
Аденокарцинома – 188 (69%)	Плоскоклеточный рак – 84 (31%)
Объем проведенного лечения	
Только оперативное лечение	
Объем операции	
Лоб-/билобэктомия – 266 (97%)	Пульмонэктомия – 6 (3%)

● ***Таблица 3.*** Характеристика пациентов со II стадией заболевания по гистологическому типу и проведенному лечению
● ***Table 3.*** Characteristics of patients with stage II disease according to histological type and treatment

Гистологический тип			
Аденокарцинома – 70 (54%)	Плоскоклеточный рак – 59 (46%)		
Объем проведенного лечения			
Только оперативное лечение – 46 (35,6%)	Операция + аПХТ – 83 (64,4%)		
Объем операции			
Лоб-/билобэктомия – 96 (74%)	Пульмонэктомия – 18 (14%)	Атипичная резекция – 9 (6%)	Сегментэктомия – 6 (4%)

Примечание. аПХТ – адъювантная полихимиотерапия.

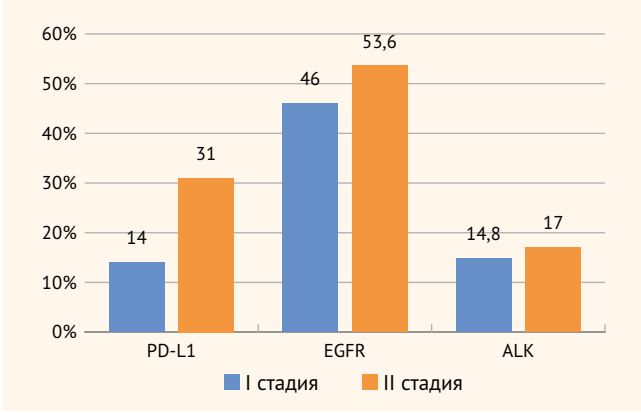
Среди пациентов со II стадией заболевания PD-L1-тестирование было осуществлено у 41 человека (31,7%). Уровень PD-L1 > 50% был выявлен у 6 пациентов (14,6%), PD-L1 1–49% – у 18 пациентов (49,3%), отрицательный PD-L1 – у 17 пациентов (41,6%).

На *рис. 1* представлена частота направления на тестирование уровня PD-L1, а также наличия мутаций в генах EGFR и ALK среди пациентов с I и II стадией заболевания.

Как видно из *рис. 1*, чаще всего генетическое тестирование проводилось в отношении мутаций в гене EGFR, генетическое тестирование на транслокацию в гене ALK проводилось только в случае отсутствия мутации в EGFR. У пациентов со II стадией заболевания определение уровня экспрессии PD-L1 проводилось в 2 раза чаще по сравнению с пациентами с I стадией, что связано с отсутствием необходимости в назначении адъювантного лечения, в том числе иммунотерапии при I стадии заболевания.

Адъювантная терапия в основном представляла собой платиносодержащую химиотерапию – 80% случаев (винорелбин + цисплатин, гемцитабин + цисплатин, паклитаксел/пеметрексед + карбоплатин). Атезолизумаб в адъювантном режиме был назначен 4 пациентам с гиперэкспрессией PD-L1. Осимертиниб в адъювантном режиме был назначен 2 пациентам с наличием мутации в гене EGFR.

● ***Рисунок 1.*** Частота исследования мутаций в генах (EGFR, ALK) и статуса PD-L1 у пациентов с I и II стадиями заболевания
● ***Figure 1.*** Frequency of testing for EGFR, ALK gene mutations and PD-L1 status in patients with stages I and II disease



РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты, участвующие в исследовании, были разделены на 2 большие группы: группа пациентов с I стадией заболевания и пациенты со II стадией заболевания. На период наблюдения в 36 мес. медиана ОВ и БРВ не была достигнута ни в одной из групп. Ожидаемо на период наблюдения в 3 года у пациентов с I стадией заболевания ОВ и БРВ были выше по сравнению с пациентами со II стадией заболевания – 81,25 и 70,96% по сравнению с 72,29 и 63,86% соответственно.

Более детальный анализ был проведен среди пациентов со II стадией заболевания. Данная группа была разделена на несколько подгрупп: подгруппа пациентов со IIA стадией заболевания – те, кто получил или не получил адъювантную полихимиотерапию (аПХТ), и подгруппа пациентов со IIB стадией заболевания – также те, кто получил или не получил аПХТ.

Результаты показали, что ОВ на период 3 лет у пациентов со II стадией заболевания без проведенной аПХТ была ниже по сравнению с пациентами, получившими аПХТ: 60,87% против 72,29%. При разделении II стадии на IIA и IIB также были получены схожие результаты. 3-летняя ОВ пациентов со IIA стадией и проведенной аПХТ была выше по сравнению с пациентами со IIA стадией без аПХТ: 65 против 69,24% (*рис. 2*).

Похожие данные были получены и при анализе 3-летней ОВ у пациентов со IIB стадией – 57,69% против 72,86% в пользу получивших аПХТ (*рис. 3*).

Аналогичный анализ был проведен и в отношении 3-летней БРВ среди тех же групп пациентов. Его результаты показали, что БРВ выше у пациентов со II стадией заболевания, получивших адъювантную химиотерапию – 52,17% (без аПХТ) против 63,86% (с аПХТ). Подгрупповой анализ также продемонстрировал преимущество от проведения аПХТ среди пациентов со IIA и IIB стадией. У пациентов со IIA стадией и проведенной аПХТ 3-летняя БРВ составила 53,86% против 50,0% без аПХТ (*рис. 4*).

Среди пациентов со IIB стадией аналогичный параметр составил 53,85% в группе без аПХТ против 65,71% в группе аПХТ (*рис. 5*).

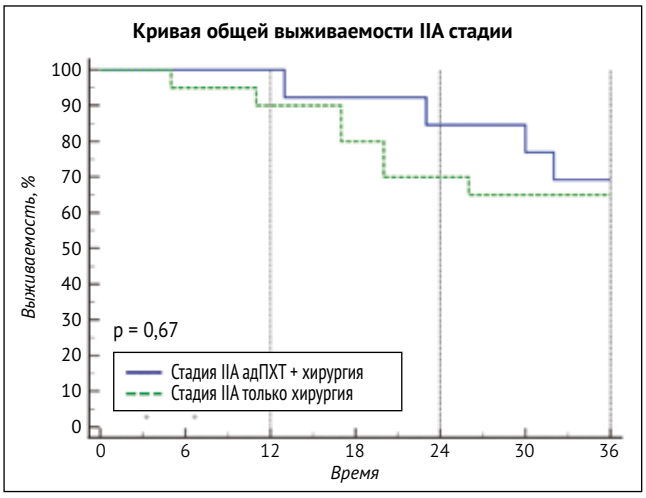
Как видно из данных, представленных на *рис. 5*, отличия носили нумерологический характер, что связано с разнородностью групп по количеству пациентов. Однако полученные результаты показывают четкую тенденцию к улучшению прогноза при добавлении адъювантного лечения к оперативному.

Частота назначения адъювантной терапии среди пациентов со II стадией заболевания составила 64%, что является большой величиной, однако, учитывая улучшение отдаленных результатов лечения на фоне проведения аПХТ, возможно, следует более активно пользоваться данной опцией лечения.

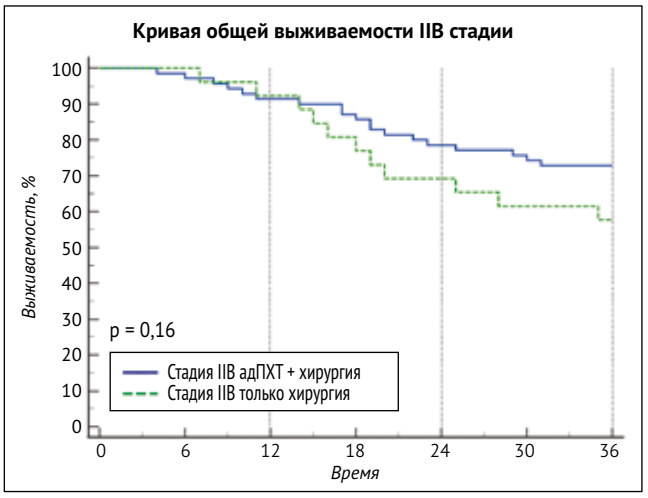
Наиболее частым видом оперативного вмешательства ожидаемо стала лобэктомия, которая в настоящее время считается «золотым стандартом» объема оперативного лечения пациентов с НМРЛ.

Из 258 пациентов с аденокарциномой генетическому тестированию на наличие мутаций в генах EGFR и ALK

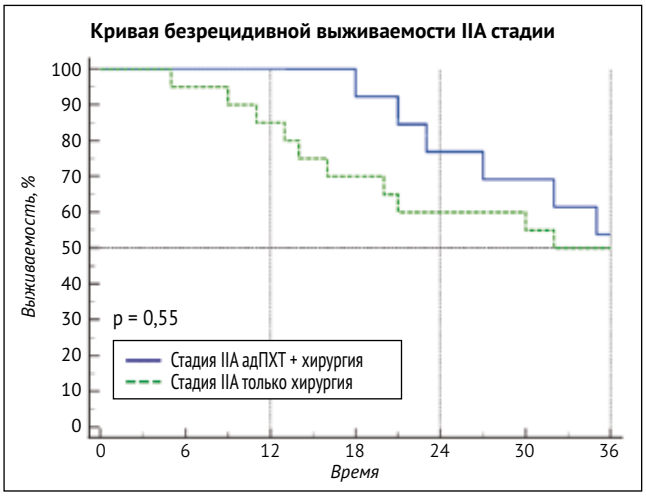
● ***Рисунок 2.*** Общая выживаемость пациентов со IIA стадией в зависимости от объема проведенного лечения (p = 0,67)
● ***Figure 2.*** Overall survival of patients with stage IIA according to the extent of treatment (p = 0.67)



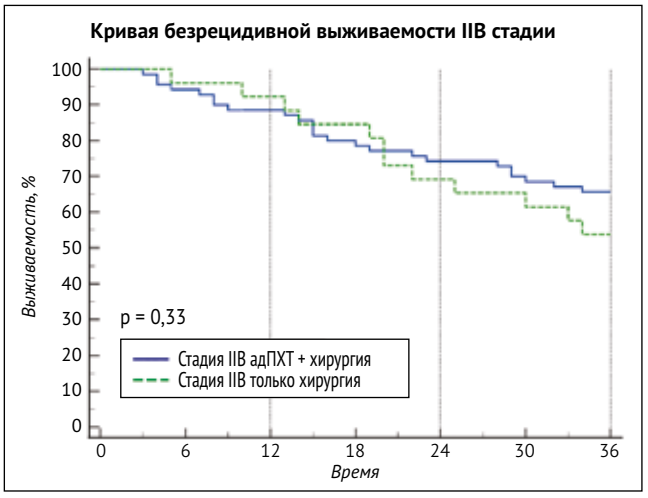
● ***Рисунок 3.*** Общая выживаемость пациентов со IIB стадией в зависимости от объема проведенного лечения (p = 0,16)
● ***Figure 3.*** Overall survival of patients with stage IIB according to the extent of treatment (p = 0.16)



● ***Рисунок 4.*** Безрецидивная выживаемость пациентов со IIA стадией в зависимости от объема проведенного лечения (p = 0,55)
● ***Figure 4.*** Relapse-free survival of patients with stage IIA according to the extent of treatment (p = 0.55)



● ***Рисунок 5.*** Безрецидивная выживаемость пациентов со IIB стадией в зависимости от объема проведенного лечения (p = 0,33)
● ***Figure 5.*** Relapse-free survival of patients with stage IIB according to the extent of treatment (p = 0.33)



подверглись 110 человек – 42,6%. Частота выявления EGFR- и ALK-мутаций среди протестированных пациентов составила 11,8 и 2,7% соответственно. Тестирование на уровень PD-L1 было осуществлено у 79 человек (19,7%). Гиперэкспрессия была выявлена у 12 пациентов (15%), уровень PD-L1 1–49% – у 35 пациентов (44,5%) и отрицательная PD-L1 экспрессия – у 32 пациентов (40,5%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе настоящей работы данные еще раз свидетельствуют о необходимости рассмотрения возможности добавления адъювантной терапии после проведенного радикального оперативного вмешательства у пациентов со II стадией заболевания НМРЛ вне зависимости от объема проведенного оперативного лечения и деления стадии на IIA и IIB. Стандарт адъювантной химиотерапии остается прежним и демонстрирует свою эффективность – 3 или 4 курса платиносодержащей химиотерапии. Конечно, в настоящее время проведение адъювантной химиотерапии может дополняться, а в некоторых случаях и быть замененным на адъювантную иммунотерапию или таргетную терапию в зависимости от особенной молекулярно-генетического статуса пациента. Обоснованное «усиление» адъювантной терапии показало свое преимущество в ходе множества крупных клинических испытаний, и его следует назначать пациентам при наличии показаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование влияния проведения адъювантной терапии на отдаленный прогноз пациентов с локализованным НМРЛ после радикального оперативного лечения

является важным и нужным аспектом изучения лекарственного лечения рака легкого, поскольку доля впервые выявленных пациентов с локализованным НМРЛ составляет около 30% от всех впервые выявленных случаев НМРЛ за год в большинстве стран мира. Накопление опыта применения не только адъювантной химиотерапии, но и иммуно-, и таргетной терапии позволит еще более прецизионно и персонализированно подходить к лечению пациентов с локализованным НМРЛ, что в конечном итоге отразится на увеличении продолжительности и улучшении качества их жизни.

Поступила / Received 07.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 26.02.2025
Принята в печать / Accepted 06.03.2025

Список литературы / References

1. Kratzer TB, Bandi P, Freedman ND, Smith RA, Travis WD, Jemal A, Siegel RL. Lung cancer statistics, 2023. *Cancer.* 2024;130(8):1330–1348. https://doi.org/10.1002/cncr.35128.
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадовой АО (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2021 году.* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 252 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf.
3. de Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7(3):220–233. https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.05.06.
4. Garinet S, Wang P, Mansuet-Lupo A, Fournel L, Wislez M, Blons H. Updated Prognostic Factors in Localized NSCLC. *Cancers.* 2022;14(6):1400. https://doi.org/10.3390/cancers14061400.
5. Mueller M. ED08.01 Surgery of Early-Stage NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2017;12(1):S40–S42. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.038.
6. McDonald F, De Waele M, Hendriks LE, Faivre-Finn C, Dingemans AC, Van Schil PE. Management of stage I and II nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J.* 20173;49(1):1600764. https://doi.org/10.1183/13993003.00764-2016.
7. Raman V, Yang CJ, Deng JZ, D'Amico TA. Surgical treatment for early stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl. 7):S898–S904. https://doi.org/10.21037/jtd.2018.01.172.
8. Veronesi G, Novellis P, Voulaz E, Alloisio M. Robot-assisted surgery for lung cancer: State of the art and perspectives. *Lung Cancer.* 2016;101:28–34. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.09.004.
9. Lackey A, Donington JS. Surgical management of lung cancer. *Semin Intervent Radiol.* 2013;30(2):133–140. https://doi.org/10.1055/s-0033-1342954.
10. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. 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.
11. Kim MH, Kim SH, Lee MK, Eom JS. Recent Advances in Adjuvant Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Tuberc Respir Dis.* 2024;87(1):31–39. https://doi.org/10.4046/trd.2023.0085.
12. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3552–3559. https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9030.
13. Rotolo F, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Arriagada R. Adjuvant cisplatin-based chemotherapy in nonsmall-cell lung cancer: new insights into the effect on failure type via a multistate approach. *Ann Oncol.* 2014;25(11):2162–2166. https://doi.org/10.1093/annonc/mdu442.
14. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10308):1344–1357. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02098-5.
15. Wakelee HA, Altorki NK, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko IO, Goloborodko O et al. IMpower010: Final disease-free survival (DFS) and second overall survival (OS) interim results after ≥5 years of follow up of a phase III study of adjuvant atezolizumab vs best supportive care in resected stage IB-IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2024;42(17):LBA8035. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA803.
16. Cascone T, Awad MM, Spicer J, He J, Lu S, Sepesi B et al. LBA1 CheckMate 77T: Phase III study comparing neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs neoadjuvant placebo plus chemo followed by surgery and adjuvant NIVO or placebo for previously untreated, resectable stage II–IIIb NSCLC. *Ann Oncol.* 2023;34(Suppl. 2):S1295. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.050.
17. Oselin K, Shim BY, Okada M, Bryl M, Bonanno L, Demirag G. Pembrolizumab vs placebo for early-stage non–small-cell lung cancer after resection and adjuvant therapy: Subgroup analysis of patients who received adjuvant chemotherapy in the phase 3 PEARLS/KEYNOTE-091 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(16):8520. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8520.
18. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated NSCLC. *N Engl J Med.* 2023;389(2):137–147. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304594.
19. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH et al. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2024;390(14):1265–1276. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310532.
20. Kim MH, Kim SH, Lee MK, Eom JS. Recent Advances in Adjuvant Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Tuberc Respir Dis.* 2024;87(1):31–39. https://doi.org/10.4046/trd.2023.0085.

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. Федунь, Т.Ф. Ибрагимов, П.В. Кононец, Т.А. Санникова, И.В. Плохотенко**
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. Федунь, Т.Ф. Ибрагимов, Т.А. Санникова, И.В. Плохотенко**
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. Akhmadiyarova, Vadim V. Kozlov, Andrey M. Fedun, Timur F. Ibragimov, Pavel V. Kononets, 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. Akhmadiyarova, 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; vbreder@yandex.ru

Аллахвердиев Ариф Керимович, д.м.н., заведующий отделением отдела торакоабдоминальной хирургии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 1, корп. 1; 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

Кононец Павел Вячеславович, д.м.н., директор Научно-исследовательского института имени Н.Н. Трапезникова, заведующий отделением торакальной онкологии, отделением абдоминальной онкологии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; https://orcid.org/0000-0003-4744-6141; info@ronc.ru

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; https://orcid.org/0000-0002-0620-2696; yudinden@mail.ru

Строяковский 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; ассистент 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., заведующий 8-м онкологическим отделением торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; 603163, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1; fedun@mail.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; gbuz_pgkb@mail.ru

Санникова Татьяна Александровна, врач-онколог, 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; omonkol_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 of the 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; vbreder@yandex.ru

Arif K. Allakhverdiev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Thoracoabdominal Surgery, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 1, Bldg. 1, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; A.allakhverdiev@mknc.ru

Aleksey M. Kazakov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist 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; https://orcid.org/0000-0002-9534-2729; kazakovich873@gmail.com

Arthur E. Gorokhov, Dr. Sci. (Med.), Oncologist of the 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

Pavel V. Kononets, Dr. Sci. (Med.), Director of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Oncology, Head of the Department of Thoracic Oncology, Department of Abdominal Oncology No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4744-6141; info@ronc.ru

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, Istra, Krasnogorsk, Moscow Region, 143515, Russia; gob62@zdrav.mos.ru

Yana S. Akhmadiyarova, Oncologist of the Chemotherapy Department, Moscow City Oncology Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–30, Istra, Krasnogorsk, Moscow Region, 143515, Russia; gob62@zdrav.mos.ru

Vadim V. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Head of Department No. 3, Novosibirsk Regional Oncology Clinical Dispensary; 2, Plakhotnov St., Novosibirsk, 630108, Russia; Assistant, Department of Oncology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3211-5139; Vadimkozlov80@mail.ru

Andrey M. Fedun, Cand. Sci. (Med.), Head of the 8th Oncology Department of Thoracic Oncology, Research Institute of Clinical Oncology "Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary"; 11/1, Delovaia St., Nizhny Novgorod, 603163, Russia; fedun@mail.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; gbuz_pgkb@mail.ru

Tatyana A. Sannikova, Oncologist, Perm Regional 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; omonkol_mail@minzdrav.omskportal.ru