



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.008>
УДК 615.28:616.24-006:001.895



Жилинский Н.С.^{1,2}, Ревтович М.Ю.¹✉

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Минский городской клинический онкологический центр, Минск, Беларусь

Неoadъювантная химиоиммунотерапия в лечении немелкоклеточного рака легкого IB–IIIA стадии: современный взгляд на проблему

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор материала и анализ, обработка данных и написание статьи – Жилинский Н.С.; концепция и дизайн исследования, анализ, написание статьи – Ревтович М.Ю.

Финансирование: авторы заявляют об отсутствии специального финансирования (гранты и другие виды финансирования исследований).

Подана: 13.01.2026

Принята: 21.03.2026

Контакты: mihail_revtoovich@yahoo.com

Резюме

В статье представлены результаты литературного обзора исследований, которые характеризуют современное состояние проблемы неoadъювантной химиоиммунотерапии в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) IB–IIIA стадии. Обсуждается эффективность использования различных вариантов лекарственного лечения рака легкого в неoadъювантном и адъювантном режиме, включая результаты собственных исследований. Отмечено, что ставший стандартным подход с проведением АПХТ у радикально оперированных пациентов при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах характеризуется недостаточной эффективностью. Проблема неoadъювантного лечения НМРЛ, несмотря на большое количество проведенных исследований, далека от решения и требует создания новых подходов к его осуществлению, включая разработку вопросов прогнозирования ответа на неoadъювантное лечение.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, неoadъювантная химиоиммунотерапия

Zhyllinski M.^{1,2}, Reutovich M.¹✉

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Minsk City Clinical Oncological Centre, Minsk, Belarus

Neoadjuvant Chemoimmunotherapy in the Treatment of Stage IB–IIIA Non-Small Cell Lung Cancer: a Modern View on the Problem

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: collection of material and analysis, data processing and article writing – Zhyllinski M.; concept and design of the study, analysis and article writing – Reutovich M.

Funding: the authors declare no specific funding (grants or other types of research funding).

Submitted: 13.01.2026

Accepted: 21.03.2026

Contacts: mihail_revtovich@yahoo.com

Abstract

This article presents the results of a literature review of studies characterizing the current state of neoadjuvant chemoimmunotherapy in the treatment of stage IB–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC). We discussed the effectiveness of various drug treatment options for lung cancer in the neoadjuvant and adjuvant settings including the results of our own studies. It is noted that the standard approach of chemotherapy in radically resected patients with regional lymph node metastases is characterized by insufficient efficacy. Despite numerous studies, the problem of neoadjuvant treatment of NSCLC remains far from resolved and requires the development of new approaches, including the development of methods for predicting response to neoadjuvant treatment.

Keywords: non-small cell lung cancer, neoadjuvant chemoimmunotherapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – наиболее распространенная разновидность рака легких (РЛ), составляющая около 85% всех случаев. В настоящее время стандартом лечения ранней стадии НМРЛ является радикальная хирургическая резекция с последующей адъювантной химиотерапией для пациентов со стадией II и III [1–4]. Однако накопленный к настоящему времени большой опыт применения адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) при НМРЛ свидетельствует о ее недостаточной эффективности.

Стандартами NCCN (National Comprehensive Cancer Network) неoadъювантная химиотерапия рассматривается как возможный вариант лечения, особенно в случае, если после операции все-таки будет назначено адъювантное лечение [3]. Несмотря на это, большинство врачей склонны планировать послеоперационную химиотерапию, мотивируя это необходимостью скорейшего проведения радикального хирургического лечения [1, 5, 6]. В то же время анализ отдаленных результатов стандартного подхода «радикальная операция + АПХТ» свидетельствует о недостаточной эффективности данного подхода, обуславливающего низкую выживаемость пациентов

из-за значительной частоты случаев прогрессирования РЛ, несмотря на радикальный характер проведенного лечения [7–9]. Так, отмечено, что традиционная АПХТ с использованием препаратов платины улучшает 5-летнюю общую выживаемость у пациентов с I стадией РЛ примерно на 5% [10]. Последнее объясняется высокой биологической агрессивностью НМРЛ в сочетании с генетической его гетерогенностью, что требует принципиально иного подхода к лечению пациентов с рассматриваемой патологией [11].

Одним из путей улучшения отдаленных результатов лечения НМРЛ является проведение неоадьювантной терапии. Основными эффектами данного варианта противоопухолевого лечения являются: уменьшение размеров опухоли и/или регионарных лимфоузлов и, соответственно, увеличение резектабельности; снижение имплантационной способности опухолевых клеток. Кроме того, оценка степени посттерапевтического патоморфоза как ответа на проведенную терапию (по данным морфологического исследования) позволяет судить об эффективности выбранной схемы лечения и прогнозе НМРЛ в каждом конкретном случае. В настоящее время в литературе описаны и применяются на практике в неоадьювантном режиме полихимиотерапия (ПХТ), химиоиммунотерапия и т. д.

■ АДЬЮВАНТНАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ

Еще в 60-е годы XX века лечение РЛ подразумевало радикальную хирургическую операцию, а вопрос о радикальности и объеме оперативного вмешательства на тот момент оставался открытым. Последующая химио- либо лучевая терапия, как правило, проводилась в рамках комбинированного, реже – комплексного лечения. Единого подхода к лечению не было, варианты и показания к назначению противоопухолевых препаратов определялись индивидуально и зависели от множества факторов, практическое применение которых не носило системного характера. Таким образом, большая часть пациентов после оперативного вмешательства не получала лечения, необходимого для предупреждения прогрессирования опухолевого процесса. Медиана выживаемости при этом составляла 2–4 месяца при метастатическом РЛ.

Уже к 70-м годам подход был пересмотрен в пользу назначения пациентам при метастатическом РЛ курсов химиотерапии метотрексатом или доксорубицином в моно- или сочетанном режиме, однако без значимого клинического эффекта [12].

Ситуация кардинально изменилась после разработки и внедрения в клиническую практику химиопрепаратов нового поколения, включая препараты платины, таксанов, винорельбина и гемцитабина в течение 1980–1990-х годов. Крупнейший на то время метаанализ из 52 исследований в 1995 году, организованный совместной исследовательской группой по НМРЛ (Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group), показал существенное увеличение общей однолетней выживаемости пациентов: 15% против 5% [13]. Ко всему прочему платиновый дуплет показал лучшую выживаемость пациентов в сравнении с другими схемами химиопрепаратов либо в монорежиме [14]. Эти результаты повлияли на дальнейший вектор проводимых исследований: начались крупные клинические испытания различных адьювантных химиотерапевтических схем [15–19]. В 2000 году доцетаксел показал свою наилучшую эффективность как препарат второй линии терапии при прогрессировании на фоне препаратов платины.

В 2002 году в исследовании ECOG1594 непосредственно сравнили 4 различных платиновых дуплета, в результате существенной разницы между ними выявлено не было. Достигнутая медиана выживаемости в 7,9 месяца, показатель качества жизни (ECOG 0–1) наблюдались при каждой из рассматриваемых схем лечения [20]. Таким образом, только к началу 2000-х годов удалось установить приемлемую схему адъювантного химиотерапевтического лечения первой линии НМРЛ. Однако все равно данная схема не учитывала важный и фундаментальный параметр опухоли – ее гистологическую природу.

Этот подход был пересмотрен с появлением в 2004 году препарата второй линии терапии – пеметрекседа. В ходе III фазы исследования JMDB было установлено, что лучший ответ наблюдался у пациентов с неплоскоклеточными формами РЛ [21]. В ходе дальнейшего проведения III фазы исследования выявлен положительный эффект от поддерживающей терапии пеметрекседом при неплоскоклеточном РЛ. Медиана выживаемости пациентов, прошедших 4 курса платиносодержащей ПХТ с последующей поддерживающей терапией пеметрекседом, составила 13,4 месяца, в то время как у пациентов без поддерживающей терапии – 10,6 месяца (ОР 0,79, $p=0,012$) [22]. Это позволило исследователям прийти к выводу о том, что повышение эффективности ПХТ может быть достигнуто ее комбинацией с препаратами с иным механизмом действия.

Основным различием между предоперационной и послеоперационной химиотерапией является комплаенс (приверженность к лечению, т. е. добровольная готовность и способность пациента следовать рекомендациям врача) пациентов. В трехгрупповом исследовании неоадъювантной и адъювантной терапии таксолом или карбоплатином NATCN 90% пациентов завершили полный курс системной терапии в группе предоперационной химиотерапии в сравнении с 66% пациентов в группе послеоперационной химиотерапии [23]. Насколько это повлияло на общую выживаемость пациентов, на основании анализа результатов исследований тех лет объективно судить не представляется возможным. Можно только предположить, что редуцированный объем противоопухолевого лечения негативно сказывается на его результатах.

К сожалению, в исследованиях III фазы, предназначенных для решения этого вопроса, не удалось собрать достаточное количество пациентов. Следует отметить, что исследования CHEST и S9900 были преждевременно закрыты до достижения конечных точек. Основной причиной этого стала публикация результатов исследований III фазы адъювантной химиотерапии [24–26]. В объединенном анализе 5 исследований и 4584 пациентов в группе оценки адъювантной терапии цисплатином при РЛ (LACE) было установлено явное увеличение общей пятилетней выживаемости на 5,4% при адъювантной химиотерапии по сравнению с только хирургическим вмешательством (HR=0,89, $p=0,005$) [27]. Как и в исследовании CHEST, увеличение выживаемости зависело от стадии заболевания, при этом лучшие результаты наблюдались у пациентов со стадией II и IIIA. Это привело к одобрению агентством FDA (Food and Drug Administration) схем адъювантной терапии на основе цисплатина для стадий II и III [28]. Последующий метаанализ Кокрейна (Cochrane) с участием 8447 пациентов также однозначно продемонстрировал явное преимущество добавления химиотерапии после операции с увеличением общей пятилетней выживаемости на 4% (ОР=0,86, $p<0,0001$) [29]. Через год после публикации результатов анализа

LACE Lim и соавт. провели непрямой сравнительный метаанализ 32 рандомизированных клинических исследований (РКИ), сравнивающих неоадьювантную химиотерапию с адьювантной химиотерапией, по результатам которого установлено, что относительный риск общей выживаемости при послеоперационном назначении химиотерапии по сравнению с предоперационным составил 0,99 (95% ДИ 0,81–1,21; $p=0,91$) [30]. Результаты были аналогичными для выживаемости без прогрессирования, и авторы пришли к выводу, что нет доказательств различия в выживаемости между неоадьювантной и адьювантной химиотерапией. Представленные выше результаты определили доктрину лечения пациентов с НМРЛ, согласно которой АПХТ на достаточно длительный период прочно заняла место в качестве одного из компонентов радикального лечения НМРЛ в мире. Республика Беларусь не стала исключением. Согласно действующим на данный момент в нашей стране клиническим протоколам [4], пациентам с IB–IIIA (T1–4, N0, N1 с поражением 2 и менее групп лимфоузлов (согласно классификации TNM 8-го пересмотра)) стадиями НМРЛ адьювантная химиотерапия не показана. Ретроспективный анализ результатов лечения НМРЛ с применением АПХТ в целом продемонстрировал их сопоставимость с результатами, ранее опубликованными в литературе.

Был проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, перенесших хирургическое лечение НМРЛ в Минском городском клиническом онкологическом центре (МГКОЦ) за период с января 2020 по июль 2022 года. В исследование были включены 107 пациентов, выписавшихся из стационара, у которых был установлен НМРЛ IB–IIIA ст. (pT1–4, pN0, pN1 с поражением 2 и менее групп лимфоузлов). Дата окончания наблюдения – ноябрь 2025 года.

Средний возраст составил $64,5 \pm 8,5$ года. Женщин было заметно меньше – 20 (18,7%), мужчин – 87 (81,3%). IB стадия была установлена у 40 (37,7%) пациентов, IIA – у 15 (14,2%) пациентов, IIB – у 36 (34,0%) пациентов и IIIA стадия – у 15 (14,2%) пациентов. Гистологически группа была представлена в равных пропорциях плоскоклеточным раком и аденокарциномой – по 49 пациентов (46,2%), железисто-плоскоклеточным раком – у 5 (4,7%) пациентов и крупноклеточным – у 3 (2,8%). По степени дифференцировки преобладали средне- (36,8%) и низкодифференцированные (40,6%) карциномы.

Лобэктомия была выполнена 86 (81%) пациентам, билобэктомия – 4 пациентам, 11 (10,4%) пациентам – пневмонэктомия, и 5 пациентам сделали сублобарные резекции легкого.

Адьювантная химиотерапия была назначена 14 пациентам: 8 пациентам с IIIA стадией с плоскоклеточным раком ($n=5$) или аденокарциномой ($n=3$), 6 пациентам при II стадии – 2 пациентам с IIA стадией с крупноклеточным раком и аденокарциномой, 4 пациентам с IIB стадией с крупноклеточным, плоскоклеточным или железистым раком. Во всех случаях пациенты получили препараты платины в комбинации с этопозидом, паклитакселом или винкристином. 1 пациент с IIIA стадией прошел химиолучевую терапию после лобэктомии, 1 пациент IIB ст. – адьювантную лучевую терапию также после лобэктомии.

При оценке показателей бессобытийной выживаемости в качестве события принимали факт регистрации прогрессирования заболевания или смерти пациента от основного заболевания. Наблюдение считалось завершенным в случае возврата болезни или смерти пациента до даты завершения срока наблюдения. Наблюдение

считалось цензурируемым в случае: если к моменту завершения наблюдения пациент был жив и отсутствовали данные о локорегионарном рецидиве, отдаленных метастазах или смерти пациента от основного заболевания; если пациент выбыл из-под наблюдения, при котором получить достоверную информацию о дальнейшей судьбе не представляется возможным.

Медиана общей выживаемости составила $67,9 \pm 11,9$ месяца, однолетняя составила 88,7%, трехлетняя – 63,2%. При стратификации пациентов по стадиям медиана выживаемости при IB стадии за анализируемый период достигнута не была. Для остальных стадий составила: 79,2 месяца при IIA стадии, 67,92 месяца при IIB стадии, 30,4 месяца при IIIA стадии.

Медиана бессобытийной выживаемости (МБВ) составила $16,6 \pm 2,3$ месяца. При стратификации пациентов по МБВ при IB стадии за анализируемый период она составила 15,3 месяца, 21,7 месяца при IIA стадии, 25,5 месяца при IIB стадии, 12,6 месяца при IIIA стадии.

Прогрессирование было установлено у 36 (33,9%) пациентов в среднем через 20,6 месяца. Чаще всего, в 33,3%, имело место прогрессирование с развитием метастатического поражения легких, плевры, костей, внутренних паренхиматозных органов или нерегионарных лимфоузлов.

Таким образом, отдаленные результаты применения АПХТ при НМРЛ в МГКОЦ соответствуют ранее опубликованным в литературе для аналогичных схем химиотерапевтического лечения. Представленные показатели и медианы выживаемости в зависимости от стадий опухолевого процесса демонстрируют потенциал для дальнейшего улучшения результатов радикального лечения за счет использования принципиально новых подходов, о которых речь пойдет ниже.

■ НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ

Развитие неоадъювантной химиотерапии происходило параллельно с развитием адъювантной химиотерапии при резектабельном НМРЛ с 1990-х по 2009 год. В исследованиях того времени были продемонстрированы сопоставимые результаты неоадъювантного и адъювантного вариантов ПХТ. Однако благодаря более простому контролю маршрута пациентов, а также более раннему получению данных о выживаемости в клинических испытаниях, АПХТ получила более широкое применение в сравнении с неоадъювантной полихимиотерапией (НПХТ).

Одной из причин постепенно увеличивающегося интереса к НПХТ НМРЛ были успешные результаты применения НПХТ у пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи. В попытке экстраполировать дизайн исследования на пациентов с НМРЛ [31] по результатам исследования Faber и соавт. [32] установлено, что применение предоперационной химиотерапии сопряжено с управляемой приемлемой токсичностью и сопоставимой послеоперационной летальностью. Это исследование легло в основу множества РКИ, направленных на изучение различных вариантов неоадъювантной системной терапии, благодаря которым была подтверждена безопасность предоперационной системной терапии: хорошая переносимость и нечастые побочные реакции (табл. 1).

В первых РКИ, рассматривающих неоадъювантную терапию при НМРЛ, Roth и соавт. и Rosell и соавт. обнаружили, что предоперационная терапия с последующим хирургическим вмешательством увеличивает медиану общей выживаемости



Таблица 1

Результаты РКИ неoadъювантной химиотерапии в лечении резектабельного НМРЛ

Table 1

Results of the RCT of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of resectable NSCLC

Исследование	Стадия	Лечение*	Кол-во пациентов	R0 операции, %	5-летняя ОВ, %
Rosell et al. [33]	IIIA	MIP	30	77	17
		Хирургия	30	90	0
Roth et al. [34]	IIIA	СЕР	28	39	36
		Хирургия	32	31	15
Depierre et al. [35]	IB–IIIA	MIP	179	92	41
		Хирургия	176	86	32
Felip et al. (NATCH) [36]	IB–IIIA	Нео-РасСb	199	87	47
		Хирургия	210	90	44
		РасСb	210	90	46
Pisters et al. (S9900) [24]	IB–IIIA	РасСb	169	84	50
		Хирургия	167	87	41
Scagliotti et al. (CHEST) [25]	IB–IIIA	GP	129	–	67 – 3 года БРВ
		Хирургия	141	–	60 – 3 года БРВ

Примечания: * СЕР – циклофосфамид, этопозид, цисплатин; MIP – митомицин, ифосфамид, цисплатин; РасСb – паклитаксел, карбоплатин; GP – гемцитабин, цисплатин.

по сравнению с только хирургическим вмешательством [33, 34]. Во Франции РКИ с включением пациентов с I–II стадией НМРЛ показало, что у пациентов, проходящих неoadъювантную химиотерапию, наблюдалось статистически значимое увеличение пятилетней общей выживаемости (49% против 34%, $p=0,02$) при стадии заболевания N0 и N1 по сравнению с теми, кто не получал предоперационную химиотерапию [24].

В исследовании Southwest Oncology Group Trial S9900 общая выживаемость (относительный риск (HR) =0,79, $p=0,11$) и выживаемость без прогрессирования были выше именно после предоперационной химиотерапии [24, 37]. Количество хирургических осложнений и послеоперационная летальность после неoadъювантной химиотерапии были сопоставимы с результатами после хирургического лечения: 5% в группе неoadъювантной терапии и 3% в группе только операции. В исследовании CHEST в качестве первичной конечной точки использовалась 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП), которая составила при хирургическом лечении 48% (95% ДИ: 38,9–56,4) против 53% (95% ДИ: 43,6–61,3) при предоперационной химиотерапии и последующей операции (OR=0,7, $p=0,003$). Наибольшее преимущество в выживаемости наблюдалось у пациентов с НМРЛ IIB–IIIA стадии. При этом периоперационные токсические осложнения химиотерапии были причиной статистически незначимого повышенного уровня смертности в группе химиотерапии.

Продемонстрированное увеличение выживаемости при неoadъювантной химиотерапии в вышеупомянутых исследованиях сопоставимо с результатами, полученными при использовании адъювантной химиотерапии [10], что послужило основанием для поиска новых вариантов предоперационного противоопухолевого лечения. В частности, последующее развитие неoadъювантного противоопухолевого лечения связано с появлением ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ).

■ НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА

Как было упомянуто выше, неoadъювантная терапия направлена на уменьшение объема опухоли, элиминацию микрометастазов и улучшение исходов хирургического лечения. Описано как минимум два основных механизма противоопухолевой активности ИКТ. Первый – ИКТ ремоделируют и активируют опухолевые специфические цитотоксические Т-клетки, заставляя их пролиферировать и транспортироваться в очаги микрометастазирования. Второй – регионарный лимфоколлектор, вероятнее всего, является точкой активности ИКТ PD-1, где усиливается антигенная презентация дендритными клетками Т-клеткам, которые, в свою очередь, мигрируют к опухолевым очагам через кровоток. Таким образом, при неoadъювантном применении, в отличие от адъювантного режима, именно блокада PD-1/PD-L1 способствует становлению системного противоопухолевого иммунитета.

О необходимости и рациональности именно неoadъювантного применения ИКТ свидетельствует предположение о том, что первичная интактная опухоль является источником антигенспецифического иммунитета Т-лимфоцитов. В отличие от адъювантного режима ИКТ, когда первичная опухоль удаляется, в неoadъювантном режиме, как ожидается, ИКТ будут действовать в условиях большой антигенной нагрузки, с большей вероятностью способствуя образованию опухолеспецифических Т-клеток и более эффективному противоопухолевому иммунному ответу [7]. Liu и соавт. продемонстрировали этот эффект на экспериментальной модели трижды негативного рака молочной железы [38]. Мыши, получавшие неoadъювантную терапию анти-PD-1, выживали на 40% дольше, чем мыши в послеоперационной группе. Также было обнаружено, что неoadъювантная иммунотерапия увеличивает количество опухолеспецифических CD8+ Т-клеток в периферической крови и органах, что подразумевает более сильный иммунный ответ при интактной первичной опухоли. Два дополнительных доклинических исследования подтвердили, что неoadъювантная терапия снижает риск рецидива заболевания по сравнению с адъювантной терапией [39, 40].

К настоящему времени накоплено достаточно обоснований предоперационной терапии ИКТ и ее потенциальных преимуществ при НМРЛ. Forde и соавт. опубликовали одно из первых исследований II фазы, разработанное для проверки осуществимости и безопасности неoadъювантного применения ниволумаба – человеческого моноклонального антитела (IgG4), блокирующего взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2) [41]. Неoadъювантное применение ниволумаба не имело своим следствием задержку с выполнением последующей радикальной операции из-за осложнений лечения, которые имели место всего лишь у 5 из 22 пациентов. Wislez и соавт. провели еще одно исследование II фазы монотерапии дурвалумабом (IONECSO) [42]. Из 46 пациентов у 89% была проведена радикальная операция, при этом не было отмечено серьезных нежелательных явлений III–V степени. У 19% пациентов (из 46) наблюдался посттерапевтический патоморфоз той или иной степени. Также не было отмечено признаков прогрессирования РЛ в течение 12 месяцев с момента окончания радикального лечения в сравнении с 11% пациентов, в лечении которых не использовались ИКТ.

Принимая во внимание преимущества неoadъювантного лечения, перечисленные выше, проведение противоопухолевого лечения именно на дооперационном этапе приобретает все большую популярность. В настоящее время проводятся



многочисленные РКИ II фазы, посвященные оценке различных ингибиторов PD-1/PD-L1. В табл. 2 представлены результаты 5 таких исследований, в то время как текущие исследования включают тислелизумаб (NCT03745222), SHR-1316 (NCT04316364), кам-релизумаб (NCT04541251, NCT04338620), торипалимаб (NCT04304248, NCT04158440), ицемиплимаб (NCT03916627) [43].

Несмотря на обнадеживающие результаты, полученные в последние годы после неоадьювантного применения ИКТ при НМРЛ, объективно судить о некоторых преимуществах их применения не представляется возможным. Подтверждение очевидных клинических преимуществ остается трудным, поскольку к настоящему времени большинство пациентов, включенных в исследования по оценке эффективности неоадьювантного применения ИКТ, наблюдаются в течение недостаточно продолжительного времени. Одним из немногих исследований, в которых обсуждаются традиционные для онкологии показатели 5-летней выживаемости, является исследование Rosner и соавт. (2022 г.) [48]. В данной работе сообщено о результатах пятилетнего наблюдения пациентов после неоадьювантной терапии анти-PD-1 при НМРЛ, продемонстрировано, что уровень патоморфоза и уровень экспрессии PD-L1 до лечения коррелировали с безрецидивной выживаемостью [48]. Возможно, оценка отдаленных результатов лечения завершенных исследований аналогичного дизайна поможет ответить на вопрос о целесообразности неоадьювантного применения ИКТ при НМРЛ. Однако определенно можно сказать, что одним из факторов, ограничивающих применение неоадьювантной терапии ИКТ, является тот факт, что либо значительная часть пациентов не отвечает на начальную терапию, либо уже в процессе ее проведения развивается резистентность к ИКТ [49]. По этой причине стандартами NCCN не рекомендуется применение неоадьювантной моноклональной терапии при резектабельном НМРЛ, при этом обращается внимание на возможность комбинированной терапии ИКТ с химиотерапией [3].

Таблица 2
Результаты исследований по оценке эффективности НХИТ НМРЛ
Table 2
Results of studies assessing the effectiveness of NCIT for NSCLC

Исследова- ние	Фаза	Ста- дия	ИКТ	Кол-во пациен- тов	% R0 резек- ции	ЧОО, %	НП, %	ПП, %	НЯ 3–4-й ст., %
Gao et al. [44]	I	IA–IIIB	Синтилимаб	40	90	20	40,5	16,2	10
Forde et al. [45]	II	IA–IIIA	Ниволумаб	21	95,2	9,5	45	10	4,5
Chaft et al. (LCMC-3) [46]	II	IB–IIIB	Атезолизумаб	181	82,3	6,9	20,4	6,8	16,6
Besse et al. (PRINCEPS) [47]	II	IA–IIIA	Атезолизумаб	30	96,7	0	0	0	0
Wislez et al. (IONESCO) [42]	II	IB–IIIA	Дурвалумаб	46	89,1	8,7	19	7	0

Примечания: ИКТ – ингибиторы контрольных точек; ЧОО – частота объективного ответа; НП – полный патоморфоз; НП – неполный патоморфоз; НЯ – нежелательные явления.

Патогенетической основой для сочетания химиотерапии с ингибиторами ИКТ является синергический иммуномодулирующий эффект: цитотоксические препараты вызывают гибель клеток с высвобождением опухолевых антигенов и способствуют иммунному праймингу, который усиливается при блокаде контрольных точек и повышении активности Т-лимфоцитов. Кроме того, известно, что химиотерапия оказывает иммуностимулирующее действие, увеличивая экспрессию антигенов в иммунном микроокружении опухоли, усиливая инфильтрацию Т-клеток и ингибируя эффекторные клетки [50]. Предполагаемые клеточные механизмы, лежащие в основе иммуностимулирующего действия, включают блокаду сигнальных рецепторов и активаторов транскрипции β , подавление экспрессии PD-L1, повышение экспрессии рецептора маннозо-6-фосфата и активацию белка группы высокой подвижности box-1 [51].

С учетом изложенного выше ряд исследователей использовали комбинацию неоадъювантной терапии ИКТ с химиотерапевтическими препаратами или препаратами таргетной терапии [50–52].

■ НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОИММУНОТЕРАПИЯ

Первый опыт применения неоадъювантной химиоиммунотерапии продемонстрировал перспективность данной комбинации [53].

Одним из первых клинических исследований I фазы химиоиммунотерапии было многоцентровое исследование NADIM [54]. Дизайн исследования предполагал проведение неоадъювантной химиотерапии карбоплатином/паклитакселом в сочетании с 3 курсами ниволумаба с последующей монотерапией ниволумабом в адъювантном режиме в течение 1 года у пациентов с НМРЛ IIIA стадии. 89% пациентов в последующем выполнили радикальную операцию. У 30% пациентов наблюдались связанные с лечением нежелательные явления III степени, при этом ни одно из токсических осложнений не привело к задержке проведения операции или летальному исходу. Кроме того, у 81% пациентов был достигнут посттерапевтический патоморфоз I–II степени.

Кроме этого исследования, проводились многочисленные РКИ со схожим дизайном, краткая характеристика которых представлена в табл. 3.

В исследовании CHECKMATE-816, проведенном Forde и соавт., неоадъювантная терапия ниволумабом с химиотерапией на основе платины сравнивалась с неоадъювантной химиотерапией по той же схеме [45]. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе химиоиммунотерапии составила 36 месяцев против 20,8 месяца в группе сравнения. Пациенты, у которых был установлен посттерапевтический патоморфоз III степени, составили 24,0% (95% ДИ: 18,0–31,0) и 2,2% (95% ДИ: 0,6–5,6) соответственно (OR 13,94; $p < 0,001$). Количество радикальных операций и количество нежелательных явлений III или IV степени, связанных с лечением, были сопоставимы в обеих группах. Таким образом, было продемонстрировано преимущество неоадъювантной химиоиммунотерапии в сравнении с химиотерапией в том же варианте при сопоставимом количестве осложнений лечения. Результаты данного исследования позволили агентству FDA рассматривать неоадъювантную терапию ниволумабом в сочетании с химиотерапией препаратами платины у пациентов с НМРЛ стадии IB–IIIA в качестве одного из вариантов радикального лечения. О перспективности данного направления исследований свидетельствует количество исследований III фазы



Таблица 3
Результаты РКИ неоадьювантной химиоиммунотерапии
Table 3
Results of RCTs of neoadjuvant chemoimmunotherapy

Исследо- вание	Фаза	Стадия	ИКТ	Кол-во пациен- тов	% R0 ре- секции	ЧОО, %	Пато- морфоз 1–2-й ст., %	Полный патомор- фоз, %	НЯ 3-й ст. и выше, %
Rothsild et al. (SAKK 16/14) [55]	II	IIIA– N2	Цисплатин/ доцетаксел + дурвалумаб	68	93	58,2	63,8	18,2	4,5
Shu et al. [56]	II	IB–IIIA	Атезолизумаб + карбоплатин/ паклитаксел	30	86,7	63,3	56,7	33,3	60
Provencino et al. (NADIM) [54]	II	IIIA	Ниволумаб + карбоплатин/ паклитаксел	46	89,1	76,1	82,9	63,4	30,4
Forde et al. (CHECKMATE-816) [45]	III	IB–IIIA	Ниволумаб + карбоплатин/ паклитаксел	179	83,2	–	36,9	24	33,5
			Карбоплатин/ паклитаксел	179	77,8	–	8,9	2,2	36,9
Cascone et al. (NEOSTAR) [57]	II	I–IIIA	Ниволумаб + ипилимумаб	21	21	19	38,1	28,6	4,8
			Ниволумаб	23	95,7	21,7	21,7	8,7	4,3

по оценке различных схем химиоиммунотерапии, проводящихся в настоящее время (табл. 4).

Вторым вариантом преодоления резистентности и повышения эффективности терапии может стать комбинирование 2 различных ИКТ. Cascone et al. провели до-клиническое исследование для изучения двойной терапии ИКТ в сравнении с мо-нотерапией в адьювантном и неоадьювантном режимах и адьювантной иммуноте-рапией [58]. Мыши, получавшие неоадьювантно двойную иммунотерапию, имели большую продолжительность жизни в сравнении с получавшими адьювантную им-мунотерапию или неоадьювантную моноиммунотерапию.

Комбинация анти-PD-1/PD-L1 с анти-CTLA-4 является наиболее изученной из всех потенциальных двойных схем ИКТ. PD-1 и CTLA-4 оба ингибируют активацию Т-клеток, но действуют через различные взаимодополняющие механизмы [59]. Препараты анти-CTLA-4 вызывают активацию и пролиферацию Т-клеток, тогда как агенты анти-PD-1 способствуют распознаванию и устранению опухолевых клеток. Учитывая подтвержденную безопасность монотерапии ниволумабом и преиму-щества двойной иммунотерапии в отношении увеличения выживаемости, проде-монстрированные при метастатической меланоме, Hellmann и соавт. разработали исследование CHECKMATE-012 для пациентов с распространенным НМРЛ. В I фазе этого исследования оценивалась безопасность комбинированного применения ниволумаба (анти-PD-1) с ипилимумабом (анти-CTLA-4), и было обнаружено, что данная комбинация имеет приемлемый профиль безопасности (нежелательные явления 3-й степени и выше, связанные с лечением, наблюдались у 27 из 78 па-циентов) [60]. Преимущества общей выживаемости при комбинации ниволумаба

и ипилимумаба подтверждались результатами III фазы исследования (ниволумаб + ипилимумаб против химиотерапии, общая выживаемость: 17,1 месяца против 14,9 месяца, $p=0,007$) [61]. Примечательно, что увеличение общей выживаемости наблюдалось у пациентов независимо от уровня экспрессии PD-L1, что говорит об устойчивом ответе на лечение при одновременном использовании ИКТ с различным механизмом действия. Это исследование легло в основу изучения комбинированной терапии анти-PD-1/анти-CTLA-4 при резектабельном раке легкого. NEOSTAR стал первым РКИ II фазы, сравнивающим неоадъювантную монотерапию ниволумабом с неоадъювантной терапией ниволумабом и ипилимумабом при резектабельном раке легкого. В группе ниволумаба и ипилимумаба патоморфоз I–II степени был достигнут у 38% пациентов (8 из 21), тогда как в группе ниволумаба он был достигнут у 22% пациентов (5 из 23). В метаанализе 16 клинических исследований неоадъювантной терапии, проведенном в 2022 году, суммарные показатели полного патоморфоза для ИКТ в комбинации с химиотерапией, монотерапией ИКТ, двойной терапией ИКТ и только химиотерапией составили 28,6% (95% ДИ: 20,0–38,7%), 9,9% (95% ДИ: 5,7–15,3%), 28,6% (95% ДИ: 13,8–50,7%) и 2,0% (95% ДИ: 1,0–5,7%) соответственно. Эти результаты подчеркивают преимущества комбинированной терапии ИКТ перед другими рассмотренными вариантами противоопухолевого лечения [62].

Для дальнейшего повышения эффективности ИКТ изучаются комбинации ИКТ с другими противоопухолевыми препаратами. В связи с возможностью тестирования множества комбинаций препаратов становятся популярными дизайны испытаний платформенного типа, в которых пациенты получают неоадъювантную ИКТ, а затем рандомизируются в группу исследования с новым терапевтическим средством. Например, в платформенном исследовании II фазы NEOSTAR одновременно тестировалась комбинация дурвалумаба с олеклумабом (анти-CD73), монализумабом (ингибитор NKG2A) и данватирсеном (анти-STAT3) [63]. Более выраженный патоморфоз I–II степени установлен во всех группах комбинированной терапии в сравнении с монотерапией дурвалумабом, что косвенно свидетельствует о том, что комбинированные режимы повышают эффективность неоадъювантной терапии ИКТ PD-1/PD-L1. Ниволумаб также изучается в сочетании с BMS-813160 (ингибитор рецептора 2/5 хемокина CC) или BMS-986253 (анти-интерлейкин-8) в неоадъювантном режиме (NCT04123379) [52]. Антиангиогенная терапия в сочетании с иммунотерапией также показала свою эффективность при распространенном НМРЛ [64], что повлекло за собой начало исследований по изучению этой комбинации при резектабельном НМРЛ. Несколько исследований, проводимых в настоящее время, направлены на изучение эффективности комбинированного режима лечения апатинибом и камрелизумабом (NCT04506242) и синтилимабом с бевацизумабом и платиносодержащей химиотерапией (NCT03872661). Неоадъювантный режим лечения ниволумабом одобрен FDA для использования в комбинации с химиотерапией с препаратами платины при резектабельном НМРЛ [65]. В рекомендациях NCCN 2025 года для резектабельного НМРЛ указано, что все пациенты с поражением лимфатических узлов или опухолями >4 см должны быть рассмотрены в качестве кандидатов для предоперационной терапии ниволумабом на основе результатов II фазы NADIM и предварительных результатов III фазы ЧЕСКМАТЕ-816 [3] либо пембролизумабом [3, 66] или дурвалумабом [3, 67].



Таблица 4
Текущие РКИ комбинированной химиотерапии
Table 4
Current RCTs of combination chemotherapy

Название РКИ	ID РКИ	Фаза	Стадия рака	Неoadъювантная терапия	Адъювантная терапия	Кол-во пациентов	Первичные конечные точки/результаты
AEGAN	NCT03800134	III	IIA–IIIB	Дурвалумаб + ПД	Дурвалумаб 1 год	800	% НП, БСВ
IMPOWER-030	NCT02486718	III	IIA–IIIB (T3N2)	Атезолизумаб + ПД	Атезолизумаб 1 год	450	% НП, БСВ
CHECKMATE-771	NCT04025879	III	IIA–IIIB (T3N2)	Ниволумаб + ПД	Ниволумаб 1 год	452	БСВ в течение 18 месяцев 70,2% в группе ниволумаба против 50% в группе ХТ, ПП. 25,3% против 4,7%, НП. 35,4% против 12,1%. НЯ 3–4-й ст. 32,5% против 25,2%
KEYNOTE-671	NCT03425643	III	IIA–IIIB (T3N2)	Пембролизумаб + ПД	Пембролизумаб 39 недель	786	Полный патоморфоз: 18,1% против 4,0%; ВБП выше (ОР 0,58); ОВ выше (ОР 0,72); НЯ 3–4-й ст. 30% против 18%; резектабельность 99%
INCREASE	EudraCT number: 2019-003454-83	II	cT3–4N0–1M0 резектабельный	Ипидимумаб + ниволумаб, далее ниволумаб + ПД	Нет	29	Профиль безопасности и % ПП
INNWOP1	NCT04875585	II	IA3–IA	Пембролизумаб / леватиниб	Пембролизумаб 15 курсов	33	% НП
CANOPY-N	NCT03968419	II	IB–IIIA	Канакинумаб Канакинумаб + пембролизумаб Пембролизумаб	Нет Нет Нет	110	НП в группе 1 – 2,9%, 2 – 17,1%, 3 – 11,1%
NeoCOAST 2	NCT05061550	II	II–IIIB	Олеклумаб + дурвалумаб + ПД Монализумаб + дурвалумаб + ПД MED15752 + ПД	Олеклумаб + дурвалумаб Монализумаб + дурвалумаб MED15752	210	Профиль безопасности и % ПП

Примечания: БСВ – бессобытийная выживаемость; ПД – платиносодержащая химиотерапия; ПП – патоморфоз 3-й ст.; НП – патоморфоз 1–2-й ст.; НЯ – нежелательные явления; ОР – отношение рисков.

Большинство опубликованных клинических исследований, изучающих неоадъювантную комбинированную терапию ИКТ, представляют собой небольшие однокрупные исследования профиля безопасности и эффективности. Результаты крупных, проводимых в настоящий момент исследований представлены в табл. 4.

■ ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ НХИТ ИКТ

По мере накопления опыта применения ИКТ в неоадъювантном режиме при НМРЛ был выявлен целый ряд проблемных вопросов, требующих уточнения в последующих исследованиях. В частности, установлено, что у определенной части пациентов имеет место первичная резистентность к иммунотерапии (особенно в монорежиме) [68]. У части пациентов наблюдается развитие вторичной иммунорезистентности, в качестве механизмов которой называют возникновение иммуноопосредованных нежелательных реакций (ИНР), имеющих своим следствием прекращение лечения и развитие раннего прогрессирования опухолевого процесса [69, 70].

Клетки НМРЛ могут изменять процессы, связанные с иммунным распознаванием, клеточной сигнализацией, экспрессией генов и активацией Т-клеток, что приводит к уклонению как от врожденного, так и приобретенного иммунитета [71].

Перифокальный воспалительный процесс и фиброз структур грудной клетки после неоадъювантной терапии являются наиболее частыми факторами, создающими технические сложности при выполнении минимально инвазивных операций. Несмотря на то что ряд авторов сообщают о возможности проведения видеоассистированной или робот-ассистированной торакоскопии после неоадъювантной иммунотерапии, конверсии в торакотомию происходят чаще неоадъювантной иммунотерапии в одном из вариантов [57, 72].

Параллельно с накоплением опыта применения неоадъювантного лечения закономерно возникает вопрос о необходимости объективного подхода к прогнозированию эффекта от его проведения. В этом отношении большую актуальность приобретает поиск маркеров ответа на неоадъювантное лечение НМРЛ.

В настоящий момент наиболее изученными являются 2 основных биомаркера: PD-L1-статус и мутационная нагрузка опухоли (TMB), которые обычно оцениваются при биопсии опухолевой ткани. Самые ранние исследования продемонстрировали противоречивые результаты, что стало причиной сплошного определения PD-L1-статуса в более крупных когортах. Например, исследование Forde и соавт. не показало связи между экспрессией PD-L1 и регрессией опухоли [41]. Эти результаты были позднее подтверждены в исследованиях фазы II Shu и соавт. и Lee и соавт. [56, 73]. Тем не менее другие исследования I–II фазы продемонстрировали противоположный результат. В исследовании фазы I Gao и соавт. показали, что экспрессия PD-L1 в стромальных клетках в первичном участке на исходном уровне коррелировала с процентом полного патоморфоза (корреляция Пирсона = $-0,37$, $p=0,05$) [44]. Аналогичным образом Cascone и соавт. обнаружили, что экспрессия PD-L1 выше у пациентов с экспрессией PD-L1 и гиперэкспрессорами в сравнении с пациентами без экспрессии PD-L1 [74]. Это обусловило проведение в 2016 году группой под руководством Passiglia [75] метаанализа исследований I, II и III фазы с включением 7 исследований (914 пациентов). Установлено, что пациенты с PD-L1-положительными опухолями (окрашивание опухолевых клеток PD-L1 $\geq 1\%$) имели значительно более высокую частоту объективных ответов (ЧОО) по сравнению с пациентами



с PD-L1-отрицательными опухолями (OR 2,44, 95% ДИ: 1,61–3,68). В исследовании Forde и соавт. в 2022 году также наблюдалась более высокая эффективность ниво-лумаба в сочетании с химиотерапией во всех подгруппах с PD-L1-положительными опухолями с лучшей бессобытийной выживаемостью у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 в опухоли 1% или более, чем у тех, у кого уровень был менее 1% [45].

Другим интересным маркером является TMB, который отражает количество мутаций в геноме раковых клеток. TMB количественно определяет количество мутаций на мегабазу (Mut/Mb) секвенированной опухолевой ДНК. При большем количестве обнаруженных мутаций, как следствие, увеличивается продукция иммуногенных неоантигенов [76]. При распространенном НМРЛ установлена большая эффективность ИКТ перед только стандартной химиотерапией [77].

Опубликованные результаты исследований не позволяют сделать вывод о наличии оптимального биомаркера, который мог бы рутинно использоваться в повседневной клинической практике. Forde и соавт. определили, что у пациентов, получавших терапию ИКТ, неполный патоморфоз и уровень TMB были значительно выше, чем у пациентов без патоморфоза [41]. Gao и соавт. установили, что высокие уровни TMB коррелировали с лучшей бессобытийной выживаемостью у пациентов, получавших неоадьювантное лечение синтилимабом [44]. Provencio и др. и Чафт и др. не обнаружили значимой связи между уровнем TMB и степенью патоморфоза или выживаемостью [46, 54]. Такая разница в результатах может быть обусловлена небольшой длительностью этих исследований и малочисленными когортами, что определяет необходимость проведения более масштабных проспективных исследований для подтверждения роли TMB.

Помимо этих более известных биомаркеров, изучаются новые маркеры эффективности ИКТ, которые могут быть актуальны для неоадьювантной терапии. В ряде последних публикаций в качестве маркеров эффективности ИКТ предложено использовать: количество Т-клеточных рецепторов, наличие инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и экспрессию эффекторных факторов Т-клеток, опухолевую нагрузку неоантигенами, циркулирующую опухолевую ДНК (ctDNA), соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, а также благоприятные виды микробиома кишечника [76]. Также активно изучаются внеклеточные везикулы (экзосомы и микровезикулы) и сигнатуры микроРНК. На данный момент наиболее перспективным и изученным является определение ctDNA в крови пациентов после хирургического лечения, на основании титра которого решается вопрос о поддерживающей иммунотерапии пациентам в течение года. Что касается остальных маркеров, несмотря на значительный интерес, данные о них и их источниках, а также об их прогностической значимости для неоадьювантной ИКТ остаются малочисленными или неполными, что не позволяет сделать определенные выводы.

Представленный выше обзор продемонстрировал актуальность продолжения исследований по оценке эффективности НХИТ. В частности, в связи с обилием потенциальных терапевтических молекулярных мишеней, а также сложностью формирования обширной когорты пациентов с НМРЛ в последнее время наблюдается рост популярности зонтичных исследований. В таких исследованиях одно заболевание (в данном случае НМРЛ) стратифицируется на множество подгрупп в зависимости от оцениваемой молекулярной мишени [78]. Неоадьювантная терапия идеально подходит для проведения таких исследований, поскольку позволяет проводить прямую оценку образцов опухоли до и после лечения [69].

■ ВЫВОДЫ

1. Проведение АПХТ у радикально оперированных пациентов с НМРЛ характеризуется недостаточной эффективностью.
2. Проблема неоадьювантного лечения НМРЛ, несмотря на большое количество проведенных исследований, далека от решения и требует создания новых подходов к его осуществлению, включая разработку вопросов прогнозирования ответа на НХИТ.
3. Отдаленные результаты применения АПХТ при НМРЛ в МГКОЦ соответствуют ранее опубликованным в литературе для аналогичных схем химиотерапевтического лечения: медиана общей выживаемости составила $67,9 \pm 11,9$ мес. (в зависимости от стадии: IB – не достигнута, IIA – 79,2 мес., IIB – 67,92 мес., IIIA – 30,4 мес.), однолетняя составила 88,7%, трехлетняя – 63,2%; медиана бессобытийной выживаемости (МБВ) – $16,6 \pm 2,3$ месяца (в зависимости от стадии: IB – 15,3 мес., IIA – 21,7 мес., IIB – 25,5 мес., IIIA – 12,6 мес.). Представленные показатели и медианы выживаемости в зависимости от стадий опухолевого процесса демонстрируют потенциал для дальнейшего улучшения результатов радикального лечения за счет использования химиоиммунотерапии в неоадьювантном режиме.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. West H. (2023) *Management of stage I and stage II non-small cell lung cancer*. Post T.W., editor. Waltham, MA: Wolters Kluwer.
2. Remon J., Soria J.-C., Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Annals of Oncology*. 2021;32(12):1637–1642.
3. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®). Non-small cell lung cancer [Electronic resource]. Mode of access: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (date of access: 27.11.2025).
4. Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms : a clinical protocol / ed. Ministry of Health, Ed. Belarus" dated July 6, 2018 No. 60 / National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21833500p> (Accessed: 13.01.2026). [in Russian]
5. Burdett S., Stewart L.A., Ryzewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2006;1(7):611–21. doi: 10.1016/S1556-0864(15)30371-3
6. Berghmans T., Paesmans M., Meert A.P., et al. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: Results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer*. 2005;49(1):13–23. doi: 10.1016/j.lungcan.2005.01.002
7. Uprety D., Mandrekar S.J., Wigle D., et al. Neoadjuvant immunotherapy for NSCLC: current concepts and future approaches. *J Thorac Oncol*. 2020;15(8):1281–97. doi: 10.1016/j.jtho.2020.05.020
8. Martini N., Bains M.S., Burt M.E., et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109(1):120–9. doi: 10.1016/S0022-5223(95) 70427-2
9. Martin J., Ginsberg R.J., Venkatraman E.S., et al. Long-term results of combined-modality therapy in resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(8):1989–95. doi: 10.1200/JCO.2002.08.092
10. Pignon J.P., Tribodet H., Scagliotti G.V., et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552–9. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030
11. Lahiri A., Maji A., Potdar P.D., et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. *Mol Cancer*. 2023;22(1):40. doi: 10.1186/s12943-023-01740-y
12. Rockswold G.L., Ramsey H.E., Buker G.D. The results of treatment of lung cancer by surgery, radiation and chemotherapy at a USPHS hospital. *Mil Med*. 1970;135:362–8.
13. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995;311:899–909.
14. D'Addario G., Pintilie M., Leigh N.B., et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol*. 2005;23:2926–36.
15. Scagliotti G.V., Fossati R., Torri V., et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(19):1453–61. doi: 10.1093/jnci/djg059
16. Strauss G.M., Herndon J.E. 2nd, Maddaus M.A., et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008;26(31):5043–51. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4855
17. Waller D., Peake M.D., Stephens R.J., et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26(1):173–82. doi: 10.1016/j.jejcts.2004.03.041
18. Douillard J.Y., Rosell R., De Lena M., et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(9):719–27. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70804-X



19. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(25):2589–97. doi: 10.1056/NEJMoa043623
20. Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P., et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:92–8.
21. Scagliotti G.V., Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3543–51.
22. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009;374:1432–40.
23. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol*. 2019;30(3):385–96. doi: 10.1093/annonc/mdz003
24. Pisters K.M., Vallieres E., Crowley J.J., et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage nonsmall-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1843–9. doi: 10.1200/JCO.2009.26.1685
25. Scagliotti G.V., Pastorino U, Vansteenkiste J.F., et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):172–8. doi: 10.1200/JCO.2010.33.7089
26. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(4):351–60. doi: 10.1056/NEJMoa031644
27. Pignon J.P., Tribodet H, Scagliotti G.V., et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552–9. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030
28. Pisters K.M., Evans W.K., Azzoli C.G., et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I–IIIA resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5506–18. doi: 10.1200/JCO.2007.14.1226
29. Burdett S, Pignon J.P., Tierney J, et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):CD011430. doi: 10.1002/14651858.CD011430
30. Lim E, Harris G, Patel A, et al. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol*. 2009;4(11):1380–8. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181b9ecca
31. Blumenthal G.M., Bunn P.A. Jr, Chaft J.E., et al. Current status and future perspectives on neoadjuvant therapy in lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2018;13(12):1818–31. doi: 10.1016/j.jtho.2018.09.017
32. Faber L.P., Kittle C.F., Warren W.H., et al. Preoperative chemotherapy and irradiation for stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1989;47(5):669–75; discussion 676–7. doi: 10.1016/0003-4975(89) 90115-X
33. Rosell R., Gomez-Codina J., Camps C., et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1994;330(3):153–8. doi: 10.1056/NEJM199401203300301
34. Roth J.A., Atkinson E.N., Fossella F, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1998;21(1):1–6. doi: 10.1016/S0169-5002(98)00046-4
35. Depierre A., Milleron B., Moro-Sibilot D., et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):247–53. doi: 10.1200/JCO.2002.20.1.247
36. Felip E., Rosell R., Maestre J.A., et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3138–45. doi: 10.1200/JCO.2009.27.6204
37. Qi Y., Allen Ziegler K.L., Hillman S.L., et al. Impact of disease progression date determination on progression-free survival estimates in advanced lung cancer. *Cancer*. 2012;118(21):5358–65. doi: 10.1002/ cncr.27528
38. Liu J., Blake S.J., Yong M.C., et al. Improved efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immunotherapy to eradicate metastatic disease. *Cancer Discovery*. 2016;6(12):1382–99. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0577
39. Brooks J., Fleischmann-Mundt B., Woller N., et al. Perioperative, spatiotemporally coordinated activation of T and NK cells prevents recurrence of pancreatic cancer. *Cancer Res*. 2018;78(2):475–88. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2415
40. Bourgeois-Daigneault M.C., Roy D.G., Aitken A.S., et al. Neoadjuvant oncolytic virotherapy before surgery sensitizes triple-negative breast cancer to immune checkpoint therapy. *Sci Transl Med*. 2018;10(422). doi: 10.1126/scitranslmed.aao1641
41. Forde P.M., Chaft J.E., Smith K.N., et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1976–86. doi: 10.1056/NEJMoa1716078
42. Wislez M., Mazieres J., Lavole A., et al. Neoadjuvant durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): results from a multicenter study (IFCT-1601 IONESCO). *J Immunother Cancer*. 2022;10(10). doi: 10.1136/jitc-2022-005636
43. Lee J.M., Tsuboi M., Brunelli A. Surgical perspective on neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2022;114(4):1505–15. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.06.069
44. Gao S., Li N., Gao S., et al. Neoadjuvant PD-1 inhibitor (Sintilimab) in NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2020;15(5):816–26. doi: 10.1016/j.jtho.2020.01.017
45. Forde P.M., Spicer J., Lu S., et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973–85. doi: 10.1056/NEJMoa2202170
46. Chaft J.E., Oezkan F, Kris M.G., et al. Neoadjuvant atezolizumab for resectable non-small cell lung cancer: An open-label, single-arm phase II trial. *Nat Med*. 2022;28(10):2155–61. doi: 10.1038/s41591-022-01962-5
47. Besse B., Adam J., Cozic N., et al. 1215O-SC Neoadjuvant atezolizumab (A) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the phase II PRINCEPS trial. *Ann Oncol*. 2020;31:5794–5. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.1417
48. Rosner S., Liu C., Forde P.M., et al. Association of pathologic complete response and long-term survival outcomes among patients treated with neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for NSCLC: A meta-analysis. *JTO Clin Res Rep*. 2022;3(9):100384. doi: 10.1016/j.jtocr.2022.100384
49. Frisone D., Friedlaender A., Addeo A., et al. The landscape of immunotherapy resistance in NSCLC. *Front Oncol*. 2022;12. doi: 10.3389/fonc.2022.817548
50. Heinhuis K.M., Ros W., Kok M., et al. Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors. *Ann Oncol*. 2019;30(2):219–35. doi: 10.1093/annonc/ mdy551
51. Hato S.V., Khong A., de Vries I.J., et al. Molecular pathways: the immunogenic effects of platinum-based chemotherapeutics. *Clin Cancer Res*. 2014;20(11):2831–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3141

52. Kang J, Zhang C, Zhong WZ. Neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer: State of the art. *Cancer Commun (Lond)*. 2021;41(4):287–302. doi: 10.1002/cac2.12153
53. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin and nab-paclitaxel in advanced squamous NSCLC (IMpower131): results from a randomized phase III trial. *J Thorac Oncol*. 2020;15(8):1351–60. doi: 10.1016/j.jtho.2020.03.028
54. Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1413–22. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30453-8
55. Rothschild S.I., Zippelius A., Eboulet E.I., et al. SAKK 16/14: durvalumab in addition to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIA(N2) non-small-cell lung cancer-A multicenter single-arm phase II trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(26):2872–80. doi: 10.1200/JCO.21.00276
56. Shu C.A., Gainer J.F., Awad M.M., et al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-smallcell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):786–95. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30140-6
57. Cascone T., William W.N. Jr, Weissferdt A., et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial. *Nat Med*. 2021;27(3):504–14. doi: 10.1038/s41591-020-01224-2
58. Cascone T., Hamdi H., Zhang F., et al. Abstract 1719: Superior efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 2018;78(13_Supplement):1719–9. doi: 10.1158/1538-7445.AM2018-1719
59. Okazaki T., Chikuma S., Iwai Y., et al. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol*. 2013;14(12):1212–8. doi: 10.1038/ni.2762
60. Hellmann M.D., Rizvi N.A., Goldman J.W., et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-smallcell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):31–41. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30624-6
61. Hellmann M.D., Paz-Ares L., Bernabe Caro R., et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020–31. doi: 10.1056/NEJMoa1910231
62. Jiang J., Wang Y., Gao Y., et al. Neoadjuvant immunotherapy or chemoimmunotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2022;11(2):277–94. doi: 10.21037/tlcr-22-75
63. Poh A. Testing new neoadjuvant combos in NSCLC. *Cancer Discovery*. 2022;12(6):1400–1. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2022-0029
64. Reck M., Shankar G., Lee A., et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin for the first-line treatment of patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer, including patients with EGFR mutations. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(2):125–36. doi: 10.1080/17476348.2020.1701439
65. U.S. Food and Drug Administration, C.f.D.E.a.R. 2014 guidance for industry: pathological complete response in neoadjuvant treatment of high-risk early-stage breast cancer: use as an endpoint to support accelerated approval (2023). Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pathologiccomplete-response-neoadjuvant-treatment-high-risk-early-stage-breast-cancer-useendpoint>
66. Wakelee H., Liberman M., Kato T., et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;389:491–503.
67. Heymach J.V., Harpole D., Mitsudomi T., et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;389:1672–1684.
68. Kharagezov D., Lazutin Y., Mirzoyan E., et al. Neoadjuvant and adjuvant immunotherapy of non-small cell lung cancer (literature review). *Issues of oncology*. 2022;68(2):159–168. (In Russ.)
69. Funt S.A., Chapman P.B. The role of neoadjuvant trials in drug development for solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2016;22(10):2323–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1961
70. Heinhuis K.M., Ros W., Kok M., et al. Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors. *Ann Oncol*. 2019;30(2):219–35. doi: 10.1093/annonc/ mdy551
71. Fares C.M., Allen E.M.V., Drake C.G., et al. Mechanisms of resistance to immune checkpoint blockade: why does checkpoint inhibitor immunotherapy not work for all patients? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;2019(39):147–64. doi: 10.1200/EDBK_240837
72. Yang C.-F.J., McSherry F., Mayne N.R., et al. Surgical outcomes after neoadjuvant chemotherapy and ipilimumab for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(3):924–9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.09.030
73. Lee J., Chaft J., Nicholas A., et al. PS01. 05 surgical and clinical outcomes with neoadjuvant atezolizumab in resectable stage IB–IIIB NSCLC: LCMC3 trial primary analysis. *J Thorac Oncol*. 2021;16(3):S59–61. doi: 10.1016/j.jtho.2021.01.320
74. Cascone T., Leung C.H., Weissferdt A., et al. Neoadjuvant chemotherapy plus nivolumab with or without ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 platform NEOSTAR trial. *Nat Med*. 2023;29(3):593–604. doi: 10.1038/s41591-022-02189-0
75. Passiglia F., Bronte G., Bazan V., et al. PD-L1 expression as predictive biomarker in patients with NSCLC: a pooled analysis. *Oncotarget*. 2016;7(15):19738. doi: 10.18632/oncotarget.7582
76. Pradhan M., Chocry M., Gibbons D.L., et al. Emerging biomarkers for neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in operable non-small cell lung cancer. *Trans Lung Cancer Res*. 2021;10(1):590. doi: 10.21037/tlcr-20-573
77. Galvano A., Gristina V., Malapelle U., et al. The prognostic impact of tumor mutational burden (TMB) in the first-line management of advanced non-oncogene addicted non-small-cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *ESMO Open*. 2021;6(3):100124. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100124
78. Park J.J.H., Hsu G., Siden E.G., et al. An overview of precisiononcology basket and umbrella trials for clinicians. *CA: A Cancer J Clin*. 2020;70(2):125–37. doi: 10.3322/caac.21600