

© CC BY Коллектив авторов, 2023
УДК 616.24-006.6-08-03
DOI: 10.24884/0042-4625-2023-182-5-68-75

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ МЕЖДУНАРОДНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО III СТАДИИ

А. Л. Акопов*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 23.11.2023 г.; принята к печати 05.02.2024 г.

Развитие системного противоопухолевого лечения, таргетной терапии и терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ) изменило результаты терапии и прогноз больных местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ). Современные рекомендации предусматривают разделение таких больных на потенциально резектабельных и нерезектабельных, причем такое разделение далеко не всегда соответствует IIIa, IIIb или IIIc стадиям заболевания. Лечение резектабельных опухолей рекомендуется начать с неoadъювантной химиоиммунотерапии (ХИТ), и в последующем проводить хирургическое вмешательство, направленное на радикальное удаление опухоли только больным, ответившим на лечение. При нерезектабельном раке лучшим подходом считается проведение одновременной химиолучевой терапии (ХЛТ) с последующей адъювантной терапией ИКТ, а роль хирургических вмешательств сводится только к хирургии спасения – удалению резидуальной опухоли или локального рецидива после самостоятельного нехирургического лечения.

Такой подход к лечению больных III стадией НМКРЛ вряд ли может полностью удовлетворить специалистов и пациентов – не существует полного консенсуса в определении термина «резектабельность»; отрицается сама возможность перевода нерезектабельной опухоли в резектабельную в результате неoadъювантного лечения, что противоречит клинической практике. Цель статьи – критический анализ существующих рекомендаций о роли хирургического подхода как этапа комплексного лечения НМКРЛ III стадии с точки зрения хирурга.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, III стадия, неoadъювантное лечение, резектабельность, хирургическое лечение, химиоиммунотерапия, химиолучевая терапия

Для цитирования: Акопов А. Л. Анализ современных международных клинических рекомендаций по лечению больных немелкоклеточным раком легкого III стадии. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова.* 2023;182(5):68–75. DOI: 10.24884/0042-4625-2023-182-5-68-75.

* **Автор для связи:** Андрей Леонидович Акопов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: akopovand@mail.ru.

THE ANALYSIS OF CURRENT INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH STAGE III NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Andrey L. Akopov*

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 23.11.2023; accepted 05.02.2024

The development of systemic antitumor treatment, targeted therapy and immune checkpoint inhibitor therapy (ICI) has changed the treatment outcome and prognosis for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Modern recommendations provide for the division of such patients into potentially resectable and unresectable, and such division does not always correspond to stage IIIa, IIIb or IIIc of the disease. The treatment of resectable tumors is recommended to start with neoadjuvant chemoimmunotherapy (CIT), followed by surgical intervention aimed at radical tumor removal only in patients who respond to treatment. For unresectable tumors, the best approach is considered to be simultaneous chemoradiation therapy (CRT) followed by adjuvant ICI therapy, and the role of surgical interventions is limited to salvage surgery – residual tumor or local relapse removal after non-surgical self-treatment.

This approach to the treatment of patients with stage III NSCLC is unlikely to fully satisfy specialists and patients – there is no complete consensus on the definition of the term «resectability»; the possibility of converting an unresectable tumor into a resectable one as a result of neoadjuvant treatment is denied, which is contrary to clinical practice. The objective of the article was the critical analysis of existing recommendations on the role of the surgical approach as a stage of complex treatment of stage III NSCLC from the surgeon's point of view.

Keywords: non-small cell lung cancer, stage III, neoadjuvant treatment, resectability, surgical treatment, chemoimmunotherapy, chemoradiation

For citation: Akopov A. L. The analysis of current international recommendations for the treatment of patients with stage III non-small cell lung cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2023;182(5):68–75. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2023-182-5-68-75.

* **Corresponding author:** Andrey L. Akopov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: akopovand@mail.ru.

Введение. Разработка и внедрение новых средств противоопухолевого лекарственного лечения, таргетной терапии и особенно терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ) существенно повлияли на роль хирургического метода при немелкоклеточном раке легкого (НМКРЛ). Все шире внедряются термины «прецизионная медицина» и «прецизионная хирургия», пришедшие на смену «стандартизации» и подразумевающие необходимость индивидуального подхода к диагностическим, лечебным методами, прогнозу заболевания, рассматриваемым с учетом особенностей каждого конкретного больного и каждой конкретной опухоли [1, 2]. Сегодня, принимая решение о необходимости операции у больного НМКРЛ, следует учесть не только стадию заболевания и функциональный статус пациента, но и молекулярный профиль опухоли, ее биологические характеристики [3]. Многие хирурги, еще несколько лет назад оправданно стремящиеся к выполнению комбинированных, технически непростых хирургических вмешательств, с сожалением вынуждены констатировать все большее смещение хирургии НМКРЛ в сторону ранних стадий и существенное ограничение роли хирургического метода при III, и даже II стадии заболевания. Более того, в последние годы международные клинические рекомендации меняются настолько часто, что разобраться в них и успеть их внедрить в практику очень непросто.

III стадия НМКРЛ. Больные III стадией составляют не менее 30 % всех пациентов с НМКРЛ [4]. Торакальные хирурги всего мира отмечают все меньшее число операций, выполняемых при III стадии НМКРЛ – количество оперируемых больных центральным плоскоклеточным раком легкого снизилось существенно, а у больных местнораспространенной аденокарциномой легкого хирургическое лечение применяется нечасто.

Общепризнано, что к III стадии относят совершенно разных больных, и не только с точки зрения биологических характеристик опухоли [5]. Степень распространения как первичной опухоли (T), так и лимфогенного метастазирования у больных III стадией может быть от минимальной (T1 или N0) до максимальной (T4 или N3) [6]. Совершенно очевидно, что НМКРЛ T1aN2 и T4N0 – абсолютно разные с биологической точки зрения опухоли, при этом оба варианта относятся к IIIa стадии. Для каждой из таких субгрупп разрабатываются разные стратегии локального и системного лечения, причем оптимального ни при одной из них не существует.

Последние онкологические рекомендации не поддерживают проведение операций без предоперационного системного противоопухолевого лечения у потенциально резектабельных больных III стадией НМКРЛ [7, 8]. В то же время больным III стадии, которых исходно относят к нерезектабельным, хирургическое лечение не рекомендуется вовсе, даже без попытки неoadъювантной терапии, то есть без попытки перевести нерезектабельную опухоль в резектабельную [9]; им следует проводить самостоятельное одновременное химиолучевое лечение с последующей иммунной терапией [10]. Рекомендации эти подтверждены результатами исследования PACIFIC, которое показало отличные отдаленные результаты после одновременной химиолучевой терапии (ХЛТ) с адъювантной терапией ИКТ дурвалумабом [11].

Но всегда ли такие рекомендации соответствуют интересам больных?

Современный подход к неoadъювантной терапии. Логика предоперационного применения системного противоопухолевого лечения с последующей резекцией при отсутствии прогрессирования основана на исследованиях, проведенных еще в 20 веке [12–14]. До настоящего времени среди хирургов нет полного единодушия в ответе на вопрос – проводить или не проводить неoadъювантную терапию при резектабельном НМКРЛ. Несмотря на это, на сегодняшнем этапе следует больше обсуждать вопрос не о необходимости неoadъювантного лечения, а о том, какими препаратами его проводить, кому оно показано и не показано.

В настоящее время не существует обоснованных рекомендаций применения неoadъювантной таргетной терапии при резектабельном НМКРЛ. В последние годы интерес исследователей сконцентрирован на предоперационной терапии ИКТ. Показано, что добавление ИКТ к неoadъювантной химиотерапии позволяет достичь лучших результатов, при этом самостоятельная иммунотерапия таких преимуществ не продемонстрировала. Результаты таких исследований, как CheckMate 816 [15], NADIM [16], AEGEAN [17], NEOSTAR [18], показали существенное увеличение частоты полных патологических ремиссий при неoadъювантной химиоиммунотерапии (ХИТ). Совсем недавно опубликованы результаты первых успешных исследований предоперационной ХИТ, включающей сразу два иммунных препарата. Так, в исследовании NEOSTAR отмечено существенное возрастание частоты значимого патологического ответа (менее 10 % жизнеспособных опухолевых клеток в резецированном образце) в группе неoadъювантной ХИТ с двумя иммунными препаратами (50 %) по сравнению ХИТ с одним ИКТ (32 %), а также статистически достоверное повышение безрецидивной выживаемости у больных после ХИТ с двумя иммунными препаратами [18].

Исследование CheckMate-816 [15] было первым исследованием III фазы, показавшим преимущества неoadъювантной ХИТ у больных резектабельным НМКРЛ по сравнению с традиционной химиотерапией (ХТ). Добавление ниволумаба позволило сократить число пневмонэктомий, достичь частоты полных патологических ремиссий 24 % по сравнению с 2,2 % у больных, получавших только неoadъювантную ХТ. В исследовании NADIM [16] анализировалась безопасность и эффективность ниволумаба в комбинации с ХТ (паклитаксел и карбоплатин) у резектабельных больных НМКРЛ III стадии с последующей адъювантной терапией ниволумабом в течение 12 месяцев. Частота полных патологических ремиссий составила 63 %, годовая выживаемость 98 %. Несмотря на высокую частоту нежелательных явлений в процессе неoadъювантного лечения (у 93 % больных), ни в одном случае не имела место задержка с проведением операции или летальный исход.

Важно отметить, что в некоторых исследованиях, например в AEGEAN [17], как и в NADIM [16], анализируется эффективность предоперационной ХИТ в сочетании с послеоперационной иммунотерапией. Поэтому однозначно связать улучшение отдаленных результатов только с предоперационной ХИТ вряд ли корректно.

Потенциальные преимущества неoadьювантной терапии описаны во многих статьях – максимально раннее начало лечения, успех неадьювантного лечения позволяет прогнозировать целесообразность адьювантной терапии, а элиминация микрометастазов и уменьшение степени распространения опухоли может способствовать повышению радикальности резекции (резектабельности). Потенциальные недостатки – осложнения терапии, отсрочка хирургического этапа, риск прогрессирования при химио- и иммунорезистентности. Каждый из этих аспектов достоин дополнительного анализа, однозначно интерпретировать их не следует. К примеру, вопрос улучшения резектабельности после неoadьювантной терапии, мягко говоря, не очевиден. Среди больных, исходно расцененных как резектабельные, вошедших в исследования CheckMate 816 [15], AEGEAN [17] и Neotorch [19], операции не были выполнены 17,8 %, 19,4 % и 17,8 % пациентов соответственно. Основной причиной отказа от хирургического лечения было отсутствие ответа на неoadьювантное лечение. В исследовании CheckMate 816 достаточно высокой была частота R1 резекций 17 % [15]. Возможно, операция без неoadьювантного лечения для этих пациентов была бы более эффективным подходом.

Проблема лекарственной резистентности связана с отсутствием возможности предсказать эффект лекарственного лечения до его начала. Первые работы по неoadьювантной иммунотерапии свидетельствовали о том, что результаты лечения коррелируют со степенью экспрессии PD-L1. К сожалению, в последующем такие выводы не подтвердились [20]. Собственный клинический опыт свидетельствует о том, что даже у больных со степенью экспрессии PD-L1 более 90 % ответ на лечение может быть существенно ниже ожидаемого, как и наоборот [21]. Это обусловлено техническими особенностями теста (наличием различных детектируемых платформ и отсутствием стандарта при оценке экспрессии PD-L1), пространственной гетерогенностью опухоли и ее изменчивостью при проведении терапии [22]. Совсем недавно опубликован метаанализ, свидетельствующий о большей частоте значимого патологического ответа и полного патологического ответа у женщин, чем у мужчин [23], но судить о выборе тактики лечения только на основании пола пациента вряд ли возможно.

Полученные результаты неoadьювантной ХИТ с последующей операцией спровоцировали дискуссии по двум противоположным направлениям.

1. Нужна ли вообще операция после максимального ответа опухоли на ХИТ?

2. Может ли предоперационная ХИТ перевести исходно нерезектабельную опухоль в резектабельную?

Однозначного ответа на оба этих вопроса нет.

Определение резектабельности. Хотя полного консенсуса в отношении значения термина «резектабельность» не существует, большинство специалистов под этим термином понимают техническую возможность полного удаления опухоли, причем такое удаление должно обеспечивать приемлемый прогноз выживаемости. Нерезектабельная опухоль или не может быть удалена радикально или, даже в случае ее полного удаления, такая операция, вероятнее всего, не обеспечит удовлетворительного отдаленного результата [24].

Именно отсутствие единого понимания терминов «резектабельность» и «нерезектабельность» затрудняет анализ и сопоставление результатов, полученных в исследованиях, посвященных неoadьювантной терапии НМКРЛ. Например, в исследовании CheckMate 816 [15] включались больные с опухолью T4 и кандидаты на пневмонэктомию. Из исследования AEGEAN [17], наоборот, такие больные исключались. Исследование NADIM-II включало больных множественным N2, хотя из большинства других исследований такие больные

исключались [25]. При этом все эти исследования посвящены только резектабельным больным.

Есть отдельные работы, в которых проводится попытка более четко определения критериев резектабельности [26, 27]. В большинстве статей в качестве нерезектабельных рассматриваются больные, опухоль у которых соответствует хотя бы одному из следующих критериев: первичная опухоль более 7 см в максимальном диаметре; инвазия соседних анатомических структур, соответствующая критерию T4; множественное поражение N2; N2 с поражением капсулы лимфоузлов (bulky); N3 [1, 24].

Технически резектабельность в большей степени зависит от критерия T. С точки зрения хирургии размер первичной опухоли сам по себе вряд ли должен быть критерием нерезектабельности. Степень инвазии опухоли T4 также не всегда свидетельствует о невозможности радикального удаления всей опухолевой ткани. Среди хирургов общеизвестно, что понятие резектабельности в большой степени зависит от хирурга и учреждения, в котором лечится конкретный пациент [28]. Например, инвазия в верхнюю полую вену, стенку аорты, позвоночник признается нерезектабельной в одном лечебном учреждении, но не является основанием для отказа от операции в другом [29].

Другой критерий резектабельности – степень N. Тщательное стадирование средостения для решения вопроса о резектабельности, как настаивают многие авторы, минимизирует вероятность неоправданных операций, а также уменьшает риск оккультных лимфогенных метастазов после операции. Для хирурга важно разделение N1, N2 с поражением одной группы ЛУ, N2 с поражением нескольких групп ЛУ, N2 с поражением капсулы ЛУ (bulky), N2 с инвазией в соседние анатомические структуры, N3 [30].

Согласно классификации рака легкого 8 пересмотра, N2 с поражением одной группы ЛУ, N2 с поражением нескольких групп ЛУ, N2 с поражением капсулы ЛУ (bulky), N2 с инвазией в соседние анатомические структуры – все равно классифицируются как N2 с неопределенной оценкой резектабельности. В новой классификации 9 пересмотра, утвержденной в 2023 г., N2 с поражением одной группы ЛУ выделяется в отдельную подгруппу, а такие больные предлагается классифицировать стадией II B, а не IIIA как принято сейчас [31, 32]. Тем самым косвенно подчеркивается, что поражение метастазами только одной группы медиастинальных лимфоузлов само по себе не должно считаться критерием нерезектабельности.

Но даже при одной и той же максимально точно установленной степени N рекомендации, как показано выше, разные. В практической работе большинство хирургов воздержится от первичной операции при наличии множественного N2 поражения, N2-bulky, N2 с инвазией или N3. То есть, согласно существующим рекомендациям, такие больные и после предоперационного лечения оперироваться не должны. Хотя несложные технические приемы позволяют удалить не только все ипсилатеральные, но даже некоторые группы контралатеральных лимфатических узлов, с точки зрения онкологической целесообразности необходимость такого объема операции остается спорной. В то же время, результаты исследований NADIM [16] и CheckMate-816 [15] показали, что операция может быть полезной даже при исходном множественном N2, причем инвазивная оценка степени N после неoadьювантного лечения не проводилась.

В этой связи и исходя из логики многих практических хирургов, идея о необходимости максимально точного инвазивного N стадирования перед операцией выглядит сомнительной [1, 3]. Необходимость дорогих, требующих ожидания инвазивных процедур, дополнительный риск осложнений, оттягивание начала лечения, не всегда абсолютная точность – все это вряд ли соответствует ожиданиям больного. И здесь вновь

возрастает роль неоадьювантного лечения. Неоадьювантное лечение само по себе может способствовать более точному определению резектабельности [33]. Если в результате такого лечения имеет место нормализация размеров регионарных лимфоузлов, или даже уменьшение степени их поражения, оцениваемой по КТ или ПЭТ-КТ, это может служить критерием резектабельности [34]. То есть суждение о резектабельности опухоли может быть вынесено не до, а после или в процессе проведения предоперационного лечения.

Особенности операций после иммунотерапии. Многие хирурги отмечают, что после проведения эффективной иммунотерапии имеет место выраженный воспалительный отек вокруг опухоли, а также замещение опухоли фиброзной тканью [35]. Отличить истинную опухоль от фиброза интраоперационно довольно сложно, да и исключить наличие мелких участков опухоли в массиве фиброза не представляется возможным. Такие изменения в корне легкого и средостении вызывают определенные технические сложности при проведении операций, что определяет длительность вмешательства, рост частоты интра- и послеоперационных осложнений, рост количества пневмонэктомий и открытых операций, больший, чем в стандартной хирургии рака легкого, высокую частоту конверсий [3, 35]. В исследовании IoNESCO набор в группу неоадьювантной монотерапии дурвалумабом был прекращен в связи с высокой частотой послеоперационных осложнений, таких как острый респираторный дистресс-синдром, некрозы стенок бронхов и трахеи, тяжелая пневмония [36]. Но подобные осложнения отмечают не все хирурги. Так, в исследовании CheckMate 816 у больных, оперированных после ХИТ, длительность операций оказалась меньше, число пневмонэктомий ниже, частота малоинвазивных операций больше и частота конверсий в торакотомию ниже, чем у пациентов, которым проводилась только неоадьювантная ХТ [15]. По-видимому, уровень технического проведения операции и опыт хирурга играют здесь чрезвычайно важную роль.

Еще одна проблема связана с оценкой степени ответа опухоли на неоадьювантную ХИТ. Интерпретация результатов компьютерной томографии (КТ) затруднена, так как клеточная инфильтрация и перитуморальный отек могут оцениваться как прогрессия (псевдопрогрессия) [3, 37]. Проведение повторной КТ, как это принято для объективизации оценки ответа при самостоятельной ХИТ, в случае неоадьювантного лечения малоприемлемо. Вероятно, большей информативностью характеризуется ПЭТ-КТ, которая в ряде случаев позволяет дифференцировать псевдопрогрессию от истинной прогрессии, но это положение требует дополнительных доказательств.

Так как после проведения неоадьювантной ХИТ достаточно высока частота значимого ответа, логичен вопрос о целесообразности проведения хирургического этапа, если еще и риск развития тяжелых осложнений во время и после операций повышен? Вероятно, в настоящее время ответ должен быть положительным, в первую очередь потому, что без операции и полного удаления патологической ткани установить точную степень ответа на системное лечение не представляется возможным [38]. Хотя в будущем, очень вероятно, такая тактика будет изменена. Непонятно также, насколько такой значимый ответ гарантирует защиту от будущего рецидива. В любом случае, хирургический этап лечения должен выполняться в специализированных клиниках, имеющих опыт комбинированных сложных резекций легкого и умеющих выхаживать подобных пациентов [39].

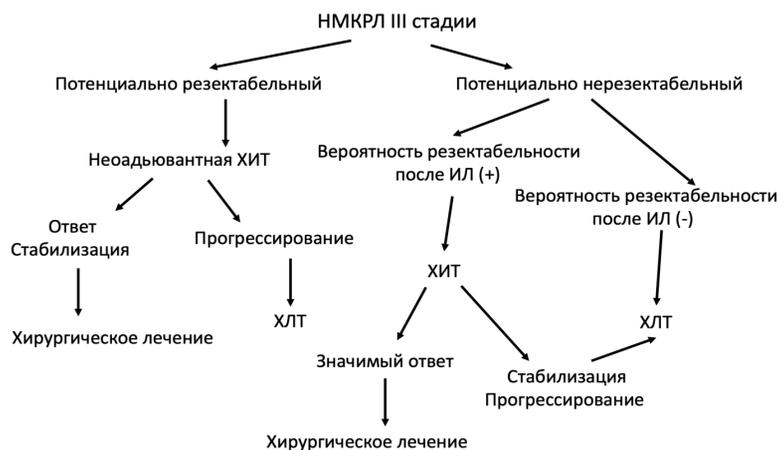
Нерезектабельные больные. Как отмечено выше, в настоящее время не рекомендуется проводить неоадьювантную терапию больным, исходно расцененным как нерезектабельные. Еще в начале 2000-х гг. опубликованы грустные для хирургов результаты исследования EORTC

08941, показавшего очень высокую хирургическую летальность после неоадьювантной ХТ, высокую частоту R1 и R2 резекций (35,5 % и 14,1 % соответственно) [40], при этом выживаемость оказалась такой же, как и после лучевой терапии. Сегодня для нерезектабельных больных НМКРЛ III стадии лучшим лечением признана одновременная ХЛТ с последующей иммунотерапией. Результаты исследования PACIFIC, опубликованные в 2022 г., показали 5-летнюю выживаемость и безрецидивную выживаемость 42,9 % и 33,1 % соответственно, но только для тех больных, которые получали дурвалумаб после химиолучевой терапии [11]. Действительно, достичь таких отдаленных результатов после хирургического лечения исходно нерезектабельной опухоли малореально. Здесь, однако, кроется довольно много противоречивых деталей. Например, при проведении последовательной ХЛТ или без адьювантного применения дурвалумаба результаты оказались существенно скромнее [41]. Далеко не все больные, которым планируется проведение одновременной ХЛТ, могут завершить полный курс лечения; лечение сопряжено с выраженной токсичностью, состояние многих пациентов исходно ослаблено, имеет место потеря массы тела. Большие размеры первичной опухоли, массивное поражение средостения, инвазия опухоли в крупные сосуды зачастую вообще делают невозможным проведение ЛТ по радикальной программе. В результатах исследования PACIFIC об этом нет ни слова, так как включались туда только больные, уже завершившие полный курс ХЛТ [11]. Далее, не все пациенты могут получать дурвалумаб в течение 12 месяцев [41]. Только пневмонит был причиной остановки лечения дурвалумабом в 15,4 % случаев. Также, согласно исследованию PACIFIC, максимальную пользу от назначения дурвалумаба получили пациенты, которым терапия этим препаратом была начата в течение не более чем 42 дней после окончания ХЛТ, а продолжительность иммунотерапии составила строго 12 месяцев при внутривенном введении препарата каждые 2 недели [41]. Интересным является и распределение пациентов с IIIa- и IIIb/IIIc-стадиями в исследовании PACIFIC – число пациентов с IIIa-стадией составило 52 % [11]. В обычных условиях, вероятнее всего, будут преобладать больные IIIb/IIIc стадией [42].

Важная проблема связана с организацией проведения нехирургического лечения в разных странах и регионах. Любое консервативное лечение подразумевает его длительность и, соответственно, специальную организацию. К сожалению, применение одновременной ХЛТ при НМКРЛ недостаточно распространено в России [42].

После завершения курса ХЛТ у большей части больных, как показано в исследовании PACIFIC, опухоль уменьшается и при повторной оценке могла бы быть признана резектабельной [43]. Однако вопрос о проведении операции не ставится, больной должен довольно длительно получать иммунотерапию. Если в будущем и встанет вопрос о проведении операции в случае рецидива или развития жизнеугрожающих осложнений (нагноение, кровотечение), выполнение какой-либо операции будет существенным образом затруднено из-за выраженного фиброза [44]. Почти всегда это будут пневмонэктомии, в том числе с резекцией смежных органов и структур (перикард, мышечная стенка пищевода, предсердие) [45].

В клинической практике нередко имеют место ситуации, когда при проведении современного системного противоопухолевого лечения часть больных олигометастатическим (IV стадия) НМКРЛ могут достичь такой ремиссии, что в процессе лечения или по его завершении ставится вопрос о проведении операции и удалении первичной опухоли. Показанием к операции может быть и ликвидация жизнеугрожающих осложнений консервативного противоопухолевого



Тактика лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии: НМКРЛ – немелкоклеточный рак легкого, ХИТ – химиоиммунотерапия, ИЛ – индукционное лечение, ХЛТ – химиолучевая терапия

Tactics of treatment of stage III non-small cell lung cancer: NSCLC – non-small cell lung cancer, CIT – chemioimmunotherapy, IT – induction treatment, CRT – chemoradiotherapy

лечения. В таком случае операция называется «операцией спасения» (salvage surgery) [24, 46]. Эти операции позволяют рассчитывать на длительную выживаемость, особенно у больных со значимым патологическим ответом [47]. Больные же с менее распространенным, если судить по стадии заболевания, онкологическим процессом III стадии, после проведения ХЛТ почти никогда оперироваться не будут, даже при наличии небольшого резидуального опухолевого очага.

В практике многих торакальных хирургов есть больные, исходно расцененные как нерезектабельные, но достигшие значимого патологического ответа после индукционного лечения и успешно оперированные с отличным отдаленным результатом [24, 48, 49]. Собственный опыт также свидетельствует об успехе такой тактики у отобранных пациентов [50, 51]. Первый этап лечения, ХТ или ХИТ, назначается как самостоятельное лечение, без уверенности в том, что опухоль станет резектабельной. Сложно сказать, какая часть больных становится резектабельной в процессе или уже после завершения 4–6 курсов такого лечения. Но нередко при проведении операций у таких больных объем резекции оказывается даже меньшим по сравнению с исходно необходимым (например, выполняется пневмонэктомия вместо пневмонэктомии с резекцией бифуркации трахеи или лобэктомия вместо пневмонэктомии или удаление только ипсилатеральных лимфатических узлов при исходном N3 поражении) [51]. Так как лекарственное лечение перед операцией оказывалось эффективным, имеет смысл продолжать его и в адьювантном режиме [52]. Более того, после углубленного исследования удаленной опухоли в адьювантном режиме может проводиться и таргетная терапия [53].

Целесообразность сохранения возможности операции у отобранных пациентов местнораспространенным НМКРЛ, исходно расцененным как нерезектабельный, не должна вызывать сомнения, особенно если операции производятся в крупных специализированных клиниках. Предлагаемая нами тактика лечения больных НМКРЛ III стадии представлена на рисунке.

Больных, исходно расцененных как нерезектабельные, следует делить на 2 группы – у которых операция в будущем маловероятна, и у которых она могла бы быть проведена в случае значимого ответа на ХИТ. Критерии такого разделения могут быть разными в разных учреждениях и у разных хирургов. В случае, если опухоль резектабельной не становится, рассматривается вопрос о проведении лучевого лечения совместно с лекарственным.

Заключение. «Прецизионная медицина» подразумевает смещение от стандартизации лечебных подходов к индивидуализации. Гистопатологические, молекулярные, генетические характеристики опухоли сегодня не менее важны, чем стадия заболевания, а современные возможности системного лечения НМКРЛ обуславливают большую значимость регионального контроля за злокачественной опухолью.

Существенное повышение эффективности лекарственного лечения НМКРЛ определяет значимость более четкого определения термина «резектабельность» при III стадии заболевания. Часть больных с исходно нерезектабельной опухолью может стать резектабельными в процессе или после системного лечения, а радикальная операция позволяет рассчитывать на максимальный результат. Важно, что хирургический этап должен выполняться в клиниках, имеющих опыт подготовки, технического исполнения и выхаживания подобных сложных пациентов.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

- Hoeijmakers F., Schreurs W. H., Comans E. F. I. et al. The TNM system is not adequate to guide lung cancer multidisciplinary teams in treatment decisions in the precision oncology era // *J Thorac Oncol*. 2022. Vol. 17, № 11. P. 1250–1254. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.08.006.
- Kim H. K. Selective mediastinal lymph node dissection: precision surgery in the era of precision medicine // *J Thorac Oncol*. 2023. Vol. 18, № 7. P. 834–837. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.04.004.

3. Cannone G., Comacchio G. M., Pasello G. et al. Precision Surgery in NSCLC // *Cancers (Basel)*. 2023. Vol. 15, № 5. P. 1571. DOI: 10.3390/cancers15051571.
4. Siegel R. L., Miller K. D., Wagle N. S., Jemal A. Cancer statistics, 2023 // *CA Cancer J Clin*. 2023. Vol. 73, № 1. P. 17–48. DOI: 10.3322/caac.21763. PMID: 36633525.
5. Simone C. B. 2nd, Bradley J., Chen A. B. et al. ASTRO radiation therapy summary of the ASCO guideline on management of stage III non-small cell lung cancer // *Pract Radiat Oncol*. 2023. Vol. 13, № 3. P. 195–202. DOI: 10.1016/j.proro.2023.01.005.
6. Detterbeck F. C., Boffa D. J., Kim A. W., Tanoue L. T. The eighth edition lung cancer stage classification // *Chest*. 2017. Vol. 151, № 1. P. 193–203. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.010.
7. Aguado C., Chara L., Antofianzas M. et al. Neoadjuvant treatment in non-small cell lung cancer: New perspectives with the incorporation of immunotherapy // *World J Clin Oncol*. 2022. Vol. 13, № 5. P. 314–322. DOI: 10.5306/wjco.v13.i5.314.
8. Chen X., Ma K. Neoadjuvant therapy in lung cancer: what is most important: objective response rate or major pathological response? // *Curr Oncol*. 2021. Vol. 28, № 5. P. 4129–4138. DOI: 10.3390/curroncol28050350.
9. Moghanaki D., Lisberg A., Oh S., Lee J. M. Unresectable stage III NSCLC Should not be treated with neoadjuvant therapy and re-evaluated for resection // *J Thorac Oncol*. 2023. Vol. 18, № 9. P. 1129–1133. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.06.005.
10. Postmus P. E., Kerr K. M., Oudkerk M. et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol*. 2017. Vol. 28, Ssupply 4. P. iv1–iv21. DOI: 10.1093/annonc/mdx222.
11. Spigel D. R., Faivre-Finn C., Gray J. E. et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer // *J Clin Oncol*. 2022. Vol. 40, № 12. P. 1301–1311. DOI: 10.1200/JCO.21.01308.
12. Albain K. S., Swann R. S., Rusch V. W. et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial // *Lancet*. 2009. Vol. 374, № 9687. P. 379–86. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60737-6.
13. Eberhardt W. E., Pöttgen C., Gauler T. C. et al. Phase III study of surgery versus definitive concurrent chemoradiotherapy boost in patients with resectable stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPATUE) // *J Clin Oncol*. 2015. Vol. 33, № 35. P. 4194–201. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.6812.
14. König D., Schär S., Vuong D. et al. Long-term outcomes of operable stage III NSCLC in the pre-immunotherapy era: results from a pooled analysis of the SAKK 16/96, SAKK 16/00, SAKK 16/01, and SAKK 16/08 trials // *ESMO Open*. 2022. Vol. 7, № 2. P. 100455. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100455.
15. Forde P. M., Spicer J., Lu S. et al. Neoadjuvant Nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer // *N Engl J Med*. 2022. Vol. 386, № 21. P. 1973–1985. DOI: 10.1056/NEJMoa2202170.
16. 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. Vol. 21, № 11. P. 1413–1422. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30453-8.
17. Heymach J. V., Mitsudomi T., Harpole D. et al. Design and rationale for a phase III, double-blind, placebo-controlled study of neoadjuvant durvalumab + chemotherapy followed by adjuvant durvalumab for the treatment of patients with resectable stages ii and iii non-small-cell lung cancer: The AEGEAN Trial // *Clin Lung Cancer*. 2022. Vol. 23, № 3. P. e247–e251. DOI: 10.1016/j.clc.2021.09.010.
18. 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. Vol. 29, № 3. P. 593–604. DOI: 10.1038/s41591-022-02189-0.
19. Lu S., Wu L., Zhang W. et al. Perioperative toripalimab þ platinum-doublet chemotherapy vs chemotherapy in resectable stage II/III non-small cell lung cancer (NSCLC): interim event-free survival (EFS) analysis of the phase III Neotorch study // *J Clin Oncol*. 2023. Vol. 36. P. 425126–425126. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8501.
20. Aggarwal C., Ben-Shachar R., Gao Y. et al. Assessment of tumor mutational burden and outcomes in patients with diverse advanced cancers treated with immunotherapy // *JAMA Netw Open*. 2023. Vol. 6, № 5. P. e2311181. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.11181.
21. Мусаелян А. А., Акопов А. Л., Лапин С. В. и др. Циркулирующие предиктивные маркеры ответа на ингибиторы контрольных точек иммунитета при немелкоклеточном раке легкого // *Успехи молекулярной онкологии*. 2021. Т. 8, № 3. С. 34–43. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-3-34-43.
22. Янус Г. А., Иевлева А. Г., Суспицын Е. Н. и др. Предиктивные маркеры ответа на блокаторы контрольных точек иммунного ответа // *Сибирский онкологический журнал*. 2020. Т. 19, № 4. С. 123–131. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-123-131.
23. Suay G., Garcia-Cañaveras J.-C., Aparisi F. et al. Sex differences in the efficacy of immune checkpoint inhibitors in neoadjuvant therapy of non-small cell lung cancer: a meta-analysis // *Cancers*. 2023. Vol. 15. P. 4433. DOI: 10.3390/cancers15184433.
24. Suzuki S., Goto T. Role of surgical intervention in unresectable non-small cell lung cancer // *J Clin Med*. 2020. Vol. 9, № 12. P. 3881. DOI: 10.3390/jcm9123881.
25. Provencio M., Serna-Blasco R., Nadal E. et al. Overall survival and biomarker analysis of neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in operable stage III non-small-cell lung cancer (NADIM phase II trial) // *J Clin Oncol*. 2022. Vol. 40, № 25. P. 2924–2933. DOI: 10.1200/JCO.21.02660.
26. Lee V. H., Au J. S. K., Mu J. W. et al. Real-world perspectives from surgeons and oncologists on resectability definition and multidisciplinary team discussion of stage III NSCLC in people's republic of china, hong kong, and macau: a physician survey // *JTO Clin Res Rep*. 2022. Vol. 3, № 5. P. 100308. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2022.100308.
27. Scherpereel A., Martin E., Brouchet L. et al. Reaching multidisciplinary consensus on the management of non-bulky/non-infiltrative stage IIIA N2 non-small cell lung cancer // *Lung Cancer*. 2023. Vol. 177. P. 21–28. DOI: 10.1016/j.lungcan.2023.01.008.
28. Hoesjmakers F., Heineman D. J., Daniels J. M. et al. Variation between multidisciplinary tumor boards in clinical staging and treatment recommendations for patients with locally advanced non-small cell lung cancer // *Chest*. 2020. Vol. 158, № 6. P. 2675–2687. DOI: 10.1016/j.chest.2020.07.054.
29. Furrer K., Weder W., Eboulet E. I. et al. Extended resection for potentially operable patients with stage III non-small cell lung cancer after induction treatment // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022. Vol. 164, № 6. P. 1587–1602.e5. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2022.03.034.
30. Dickhoff C., Heineman D. J., Bahce I., Senan, S. Unresectable stage III NSCLC can be reevaluated for resectability after initial treatment // *Journal of thoracic oncology*. 2023. Vol. 18, № 9. P. 1124–1128. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.06.002.
31. Osarogiagbon R. U., Van Schil P., Giroux D. J. et al. The international association for the study of lung cancer lung cancer staging project: overview of challenges and opportunities in revising the nodal classification of lung cancer // *J Thorac Oncol*. 2023. Vol. 18, № 4. P. 410–418. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.12.009.
32. Detterbeck F. C., Asamura H., Rami-Porta R., Rusch V. W. The only constant is change: introducing the international association for the study of lung cancer proposals for the ninth edition of TNM stage classification of thoracic tumors // *J Thorac Oncol*. 2023. Vol. 18, № 10. P. 1258–1260. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.08.012.
33. Lee J. M., Kim A. W., Marjanski T. et al. Important surgical and clinical end points in neoadjuvant immunotherapy trials in resectable NSCLC // *JTO Clin Res Rep*. 2021. Vol. 2, № 10. P. 100221. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2021.100221.
34. Cerfolio R. J., Maniscalco L., Bryant A. S. The treatment of patients with stage III. A non-small cell lung cancer from N2 disease: who returns to the surgical arena and who survives // *Ann Thorac Surg*. 2008. Vol. 86, № 3. P. 912–20; discussion 912–20. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.04.073.
35. Bott M. J., Cools-Lartigue J., Tan K. S. et al. Safety and feasibility of lung resection after immunotherapy for metastatic or unresectable tumors // *Ann Thorac Surg*. 2018. Vol. 106, № 1. P. 178–183. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.02.030.
36. Mignard X., Antoine M., Moro-Sibilot D. et al. Inhibiteurs du check-point immunitaire en néo-adjuvant dans les cancers bronchiques non à petites cellules localisés : essai IoNESCO [IoNESCO trial: Immune neoadjuvant therapy in early stage non-small cell lung cancer] // *Rev Mal Respir*. 2018. Vol. 35, № 9. P. 983–988. (In French). DOI: 10.1016/j.rmr.2018.08.006.
37. Bott M. J., Yang S. C., Park B. J. et al. Initial results of pulmonary resection after neoadjuvant nivolumab in patients with resectable non-small cell lung cancer // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019. Vol. 158, № 1. P. 269–276. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.11.124.
38. Dacic S., Travis W., Redman M. et al. International association for the study of lung cancer study of reproducibility in assessment of patho-

- logic response in resected lung cancers after neoadjuvant therapy // *J Thorac Oncol.* 2023. Vol. 18, № 10. P. 1290–1302. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.07.017.
39. Brandt W. S., Isbell J. M., Jones D. R. Defining quality in the surgical care of lung cancer patients // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017. Vol. 154, № 4. P. 1397–1403. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.05.100.
 40. van Meerbeeck J. P., Kramer G. W., Van Schil P. E. et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer // *J Natl Cancer Inst.* 2007. Vol. 99, № 6. P. 442–50. DOI: 10.1093/jnci/djk093.
 41. Girard N., Bar J., Garrido P. et al. Treatment characteristics and real-world progression-free survival in patients with unresectable stage III NSCLC who received durvalumab after chemoradiotherapy: findings from the PACIFIC-R study // *J Thorac Oncol.* 2023. Vol. 18, № 2. P. 181–193. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.10.003.
 42. Мариниченко Н. В., Лактионов К. К., Назаренко А. В. и др. Комбинация химиолучевой терапии с иммунотерапией в лечении пациентов с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого III стадии // *Медицинский совет.* 2020. Т. 20. С. 209–214. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-20-209-214.
 43. Antonia S. J., Villegas A., Daniel D. et al. Overall Survival with durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III NSCLC // *N Engl J Med.* 2018. Vol. 379, № 24. P. 2342–2350. DOI: 10.1056/NEJMoa1809697.
 44. Liu K. X., Sierra-Davidson K., Tyan K. et al. Surgical complications and clinical outcomes after dose-escalated trimodality therapy for non-small cell lung cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy // *Radiother Oncol.* 2021. Vol. 165. P. 44–51. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.10.012.
 45. Joosten P. J. M., Dickhoff C., van der Noort V. et al. Is pneumonectomy justifiable for patients with a locoregional recurrence or persistent disease after curative intent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer? // *Lung Cancer.* 2020. Vol. 150. P. 209–215. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.11.003.
 46. Пикин О. В., Рябов А. Б., Глушко В. А. и др. Операции у больных немелкоклеточным раком легкого после самостоятельной химиолучевой терапии // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.* 2016. № 11. С. 28–31.
 47. Dickhoff C., Otten R. H. J., Heymans M. W., Dahele M. Salvage surgery for recurrent or persistent tumour after radical (chemo)radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review // *Ther Adv Med Oncol.* 2018. Vol. 10. P. 1758835918804150. DOI: 10.1177/1758835918804150.
 48. Dickhoff C., Heineman D. J., Bahce I., Senan S. Unresectable stage III NSCLC can be reevaluated for resectability after initial treatment // *Journal of thoracic oncology.* 2023. Vol. 18, № 9. P. 1124–1128. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.06.002.
 49. Xu H., Wang W., Yin J. et al. Efficacy and safety of the PD-1 inhibitor combined with albumin-bound paclitaxel and nedaplatin in preoperative neoadjuvant therapy of unresectable stage iii lung squamous cell carcinoma // *Drug Des Devel Ther.* 2022. Vol. 16. P. 4269–4277. DOI: 10.2147/DDDT.S388777.
 50. Акопов А., Русанов А., Герасин А. et al. Preoperative endobronchial photodynamic therapy improves resectability in initially inoperable (inoperable) locally advanced non small cell lung cancer // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2014. Vol. 11, № 3. P. 259–64. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2014.03.011.
 51. Акопов А. Л., Чистяков И. В., Русанов А. А. и др. Уменьшение объема резекции у больных немелкоклеточным раком легкого после неoadъювантной химио- и фотодинамической терапии // *Вестник хирургии имени И. И. Грекова.* 2017. Т. 176, № 5. С. 38–42. DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-5-38-42.
 52. Felip E., Altorki N., Zhou C. 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. Vol. 398, № 10308. P. 1344–1357. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.
 53. Wu Y. L., Tsuboi M., He J. et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer // *N Engl J Med.* 2020. Vol. 383, № 18. P. 1711–1723. DOI: 10.1056/NEJMoa2020701.
 3. Cannone G., Comacchio G. M., Pasello G. et al. Precision surgery in NSCLC // *Cancers (Basel).* 2023;15(5):1571. DOI: 10.3390/cancers15051571.
 4. Siegel R. L., Miller K. D., Wagle N. S., Jemal A. Cancer statistics, 2023 // *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17–48. DOI: 10.3322/caac.21763. PMID: 36633525.
 5. Simone C. B. 2nd, Bradley J., Chen A. B. et al. ASTRO radiation therapy summary of the ASCO guideline on management of stage III non-small cell lung cancer // *Pract Radiat Oncol.* 2023;13(3):195–202. DOI: 10.1016/j.prro.2023.01.005.
 6. Dettnerbeck F. C., Boffa D. J., Kim A. W., Tanoue L. T. The eighth edition lung cancer stage classification // *Chest.* 2017;151(1):193–203. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.010.
 7. Aguado C., Chara L., Antofanzas M. et al. Neoadjuvant treatment in non-small cell lung cancer: New perspectives with the incorporation of immunotherapy // *World J Clin Oncol.* 2022;13(5):314–322. DOI: 10.5306/wjco.v13.i5.314.
 8. Chen X., Ma K. Neoadjuvant therapy in lung cancer: what is most important: objective response rate or major pathological response? // *Curr Oncol.* 2021;28(5):4129–4138. DOI: 10.3390/curroncol28050350.
 9. Moghanaki D., Lisberg A., Oh S., Lee J. M. Unresectable stage III NSCLC Should not be treated with neoadjuvant therapy and re-evaluated for resection // *J Thorac Oncol.* 2023;18(9):1129–1133. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.06.005.
 10. Postmus P. E., Kerr K. M., Oudkerk M. et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl_4):iv1–iv21. DOI: 10.1093/annonc/mdx222.
 11. Spigel D. R., Faivre-Finn C., Gray J. E. et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer // *J Clin Oncol.* 2022;40(12):1301–1311. DOI: 10.1200/JCO.21.01308.
 12. Albain K. S., Swann R. S., Rusch V. W. et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial // *Lancet.* 2009; 374(9687):379–86. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60737-6.
 13. Eberhardt W. E., Pöttgen C., Gauler T. C. et al. Phase III study of surgery versus definitive concurrent chemoradiotherapy boost in patients with resectable stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPA-TUE) // *J Clin Oncol.* 2015;33(35):4194–201. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.6812.
 14. König D., Schär S., Vuong D. et al. Long-term outcomes of operable stage III NSCLC in the pre-immunotherapy era: results from a pooled analysis of the SAKK 16/96, SAKK 16/00, SAKK 16/01, and SAKK 16/08 trials // *ESMO Open.* 2022;7(2):100455. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100455.
 15. Forde P. M., Spicer J., Lu S. et al. Neoadjuvant Nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer // *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973–1985. DOI: 10.1056/NEJMoa2202170.
 16. 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):1413–1422. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30453-8.
 17. Heymach J. V., Mitsudomi T., Harpole D. et al. Design and rationale for a phase III, double-blind, placebo-controlled study of neoadjuvant durvalumab + chemotherapy followed by adjuvant durvalumab for the treatment of patients with resectable stages ii and iii non-small-cell lung cancer: The AEGEAN Trial // *Clin Lung Cancer.* 2022;23(3):e247–e251. DOI: 10.1016/j.clc.2021.09.010.
 18. 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.
 19. Lu S., Wu L., Zhang W. et al. Perioperative toripalimab plus platinum-doublet chemotherapy vs chemotherapy in resectable stage II/III non-small cell lung cancer (NSCLC): interim event-free survival (EFS) analysis of the phase III Neotorch study // *J Clin Oncol.* 2023;36:425126–425126. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8501.
 20. Aggarwal C., Ben-Shachar R., Gao Y. et al. Assessment of tumor mutational burden and outcomes in patients with diverse advanced cancers treated with immunotherapy // *JAMA Netw Open.* 2023;6(5):e2311181. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.11181.
 21. MUSAELYAN A. A., AKOPOV A. L., LAPIN S. V. et al. Circulating predictive markers of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer // *Advances in Molecular Oncology.* 2021;8(3):34–43. (In Russ.) DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-3-34-43.

REFERENCES

1. Hoeijmakers F., Schreurs W. H., Comans E. F. I. et al. The TNM system is not adequate to guide lung cancer multidisciplinary teams in treatment decisions in the precision oncology era // *J Thorac Oncol.* 2022;17(11):1250–1254. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.08.006.
2. Kim H. K. Selective mediastinal lymph node dissection: precision surgery in the era of precision medicine // *J Thorac Oncol.* 2023;18(7):834–837. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.04.004.

22. Janus G. A., Ilevleva A. G., Suspitsyn E. N. et al. Predictive response markers for immune response blocks // *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(4):123–131. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-123-131.
23. Suay G., Garcia-Cañaveras J.-C., Aparisi F. et al. Sex differences in the efficacy of immune checkpoint inhibitors in neoadjuvant therapy of non-small cell lung cancer: a meta-analysis // *Cancers*. 2023; 15:4433. DOI: 10.3390/cancers15184433.
24. Suzuki S., Goto T. Role of surgical intervention in unresectable non-small cell lung cancer // *J Clin Med*. 2020;9(12):3881. DOI: 10.3390/jcm9123881.
25. Provencio M., Serna-Blasco R., Nadal E. et al. Overall survival and biomarker analysis of neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in operable stage IIIA non-small-cell lung cancer (NADIM phase II trial) // *J Clin Oncol*. 2022;40(25):2924–2933. DOI: 10.1200/JCO.21.02660.
26. Lee V. H., Au J. S. K., Mu J. W. et al. Real-world perspectives from surgeons and oncologists on resectability definition and multidisciplinary team discussion of stage III NSCLC in people's republic of china, hong kong, and macau: a physician survey // *JTO Clin Res Rep*. 2022;3(5):100308. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2022.100308.
27. Scherpereel A., Martin E., Brouchet L. et al. Reaching multidisciplinary consensus on the management of non-bulky/non-infiltrative stage IIIA N2 non-small cell lung cancer // *Lung Cancer*. 2023;177:21–28. DOI: 10.1016/j.lungcan.2023.01.008.
28. Hoesjmakers F., Heineman D. J., Daniels J. M. et al. Variation between multidisciplinary tumor boards in clinical staging and treatment recommendations for patients with locally advanced non-small cell lung cancer // *Chest*. 2020;158(6):2675–2687. DOI: 10.1016/j.chest.2020.07.054.
29. Furrer K., Weder W., Eboulet E. I. et al. Extended resection for potentially operable patients with stage III non-small cell lung cancer after induction treatment // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;164(6):1587–1602.e5. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2022.03.034.
30. Dickhoff C., Heineman D. J., Bahce I., Senan S. Unresectable stage III NSCLC can be reevaluated for resectability after initial treatment // *Journal of thoracic oncology*. 2023;18(9):1124–1128. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.06.002.
31. Osarogiagbon R. U., Van Schil P., Giroux D. J. et al. The international association for the study of lung cancer lung cancer staging project: overview of challenges and opportunities in revising the nodal classification of lung cancer // *J Thorac Oncol*. 2023;18(4):410–418. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.12.009.
32. Dettlerbeck F. C., Asamura H., Rami-Porta R., Rusch V. W. The only constant is change: introducing the international association for the study of lung cancer proposals for the ninth edition of TNM stage classification of thoracic tumors // *J Thorac Oncol*. 2023;18(10):1258–1260. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.08.012.
33. Lee J. M., Kim A. W., Marjanski T. et al. Important surgical and clinical end points in neoadjuvant immunotherapy trials in resectable NSCLC // *JTO Clin Res Rep*. 2021;2(10):100221. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2021.100221.
34. Cerfolio R. J., Maniscalco L., Bryant A. S. The treatment of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer from N2 disease: who returns to the surgical arena and who survives // *Ann Thorac Surg*. 2008;86(3):912–20; discussion 912–20. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.04.073.
35. Bott M. J., Cools-Lartigue J., Tan K. S. et al. Safety and feasibility of lung resection after immunotherapy for metastatic or unresectable tumors // *Ann Thorac Surg*. 2018;106(1):178–183. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.02.030.
36. Mignard X., Antoine M., Moro-Sibilot D. et al. Inhibiteurs du check-point immunitaire en néo-adjuvant dans les cancers bronchiques non à petites cellules localisés : essai IoNESCO [IoNESCO trial: Immune neoadjuvant therapy in early stage non-small cell lung cancer] // *Rev Mal Respir*. 2018;35(9):983–988. (In French). DOI: 10.1016/j.rmr.2018.08.006.
37. Bott M. J., Yang S. C., Park B. J. et al. Initial results of pulmonary resection after neoadjuvant nivolumab in patients with resectable non-small cell lung cancer // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158(1):269–276. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.11.124.
38. Dacic S., Travis W., Redman M. et al. International association for the study of lung cancer study of reproducibility in assessment of pathologic response in resected lung cancers after neoadjuvant therapy // *J Thorac Oncol*. 2023;18(10):1290–1302. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.07.017.
39. Brandt W. S., Isbell J. M., Jones D. R. Defining quality in the surgical care of lung cancer patients // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(4):1397–1403. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.05.100.
40. van Meerbeek J. P., Kramer G. W., Van Schil P. E. et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer // *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(6):442–50. DOI: 10.1093/jnci/djk093.
41. Girard N., Bar J., Garrido P. et al. Treatment characteristics and real-world progression-free survival in patients with unresectable stage III NSCLC who received durvalumab after chemoradiotherapy: findings from the PACIFIC-R study // *J Thorac Oncol*. 2023;18(2):181–193. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.10.003.
42. Marinichenko N. V., Laktionov K. K., Nazarenko A. V. et al. Combination of chemoradiotherapy with immunotherapy in the treatment of patients with stage III inoperable non-small cell lung cancer // *Medicinsky sovet*. 2020;(20):209–214. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-20-209-214.
43. Antonia S. J., Villegas A., Daniel D. et al. Overall Survival with durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III NSCLC // *N Engl J Med*. 2018;379(24):2342–2350. DOI: 10.1056/NEJMoa1809697.
44. Liu K. X., Sierra-Davidson K., Tyan K. et al. Surgical complications and clinical outcomes after dose-escalated trimodality therapy for non-small cell lung cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy // *Radiother Oncol*. 2021;165:44–51. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.10.012.
45. Joosten P. J. M., Dickhoff C., van der Noort V. et al. Is pneumonectomy justifiable for patients with a locoregional recurrence or persistent disease after curative intent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer? // *Lung Cancer*. 2020;150:209–215. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.11.003.
46. Pikin O. V., Ryabov A. B., Glushko V. A. et al. Surgery for non-small cell lung carcinoma after previous chemoradiotherapy alone // *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N. I. Pirogova*. 2016;(11):28–31. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia201611228-31.
47. Dickhoff C., Otten R. H. J., Heymans M. W., Dahele M. Salvage surgery for recurrent or persistent tumour after radical (chemo)radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review // *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918804150. DOI: 10.1177/1758835918804150.
48. Dickhoff C., Heineman D. J., Bahce I., Senan S. Unresectable stage III NSCLC can be reevaluated for resectability after initial treatment // *Journal of thoracic oncology*. 2023;18(9):1124–1128. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.06.002.
49. Xu H., Wang W., Yin J. et al. Efficacy and safety of the PD-1 inhibitor combined with albumin-bound paclitaxel and nedaplatin in preoperative neoadjuvant therapy of unresectable stage III lung squamous cell carcinoma // *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:4269–4277. DOI: 10.2147/DDDT.S388777.
50. Akopov A., Rusanov A., Gerasin A. et al. Preoperative endobronchial photodynamic therapy improves resectability in initially irresectable (inoperable) locally advanced non-small cell lung cancer // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2014;11(3):259–64. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2014.03.011.
51. Akopov A. L., Chistaykov I. V., Rusanov A. A. et al. Reduction of resection volume in patients with non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemo- and photodynamic therapy // *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2017;176(5):38–42. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-5-38-42.
52. Felip E., Altorki N., Zhou C. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.
53. Wu Y. L., Tsuboi M., He J. et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer // *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711–1723. DOI: 10.1056/NEJMoa2027071.

Информация об авторе:

Акопов Андрей Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела торакальной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8698-7018.

Information about author:

Akopov Andrey L., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Thoracic Surgery of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8698-7018.