

Принципы оценки морфологического регресса при немелкоклеточном раке легкого

Н.П. Зверев¹, М.В. Самсонова^{1,2}, Н.С. Карнаухов¹, А.К. Аллахвердиев^{1,3,4}

¹ ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

² ФГБУ Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО Российский университет медицины, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Злокачественные новообразования трахеи, бронхов и легкого являются частой причиной смерти среди работоспособных граждан. Стандарт лечения наиболее распространенного подтипа – немелкоклеточного рака легкого – хирургическая резекция с последующей адъювантной фармакотерапией, однако развитие ранней диагностики и лечебных опций задает тенденцию к применению неoadъювантных стратегий, в связи с чем для врачей – онкологов, хирургов и патологов актуальным становится вопрос анализа регресса опухоли. Существующие на момент публикации обзора методы, которые возможно применять к немелкоклеточному раку, являются унифицированными и не предназначены для одной области. Создание системы оценки регресса немелкоклеточного рака легкого может послужить эффективным инструментом для всех специалистов, работающих с описанной выше локализацией, увеличив воспроизводимость результатов определения ответа опухоли среди патологов. Это позволит повысить точность клинического прогноза у пациентов, прошедших неoadъювантную терапию. В обзоре приведены как анализ научных исследований, изучающих морфологический регресс при немелкоклеточном раке легкого, в том числе при проведении иммунной терапии, так и сравнение с регрессом при лучевой терапии, а также предложения отдельных авторов и сообществ, заинтересованных в разработке единой системы.

Ключевые слова: патология, морфологический регресс, немелкоклеточный рак легкого

Для корреспонденции: Николай Павлович Зверев. E-mail: zverevnp1@zdrav.mos.ru

Для цитирования: Зверев Н.П., Самсонова М.В., Карнаухов Н.С., Аллахвердиев А.К. Принципы оценки морфологического регресса при немелкоклеточном раке легкого. Клини. эксп. морфология. 2026;15(2):5–13. DOI: 10.31088/CEM2026.15.2.5-13.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 27.10.2025. Получена после рецензирования 25.11.2025. Принята в печать 10.12.2025.

Principles of assessing morphologic regression in non-small cell lung cancer

N.P. Zverev¹, M.V. Samsonova^{1,2}, N.S. Karnauhov¹, A.K. Allakhverdiev^{1,3,4}

¹ The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

² Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

³ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract. Malignant neoplasms of the trachea, bronchus, and lung are a major cause of mortality among the working-age population. The standard of treatment for the most common subtype, non-small cell lung cancer, is surgical resection followed by adjuvant pharmacotherapy. However, the development of early diagnosis and treatment options is setting a trend towards the use of neoadjuvant strategies. That is why the issue of tumor regression evaluation is becoming relevant for oncologists, surgeons, and pathologists. Currently available methods applicable to non-small cell lung cancer are standardized but not for the definite site. The creation of a system for assessing the regression of non-small cell lung cancer can serve as an effective tool for all specialists working with this disease. Such a system would improve the reproducibility of tumor response assessment among oncologic pathologists, increase diagnostic accuracy for specialists in radiologic imaging, and facilitate the assessment of clinical prognosis in patients who have undergone

neoadjuvant therapy. The review analyzes studies addressing the principles of morphological regression assessment in non-small cell lung cancer, including the context of immune therapy, and compares these approaches with regression assessment in radiation therapy. It also summarizes proposals from individual authors and professional communities interested in developing a unified evaluation system.

Keywords: pathology, pathologic response, non-small cell lung cancer

Corresponding author: Nikolay P. Zverev. E-mail: zverevnp1@zdrav.mos.ru

For citation: Zverev N.P., Samsonova M.V., Karnaukhov N.S., Allakhverdiev A.K. Principles of assessing morphologic regression in non-small cell lung cancer. *Clin. exp. morphology*. 2026;15(2)5–13 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.2.5-13.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 27.10.2025. **Received in revised form** 25.11.2025. **Accepted** 10.12.2025.

Введение

Злокачественные новообразования трахеи, бронхов и легкого занимают 3-е место (8,7%) по частоте встречаемости среди всех локализаций, причем у мужчин – 2-е место (14,5%), у женщин – 10-е место (3,9%) [1].

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является наиболее распространенным видом опухоли, имеющим разные патологические проявления [2]. На его долю приходится около 85% всех случаев рака легкого [3]. НМРЛ включает два наиболее частых гистологических фенотипа – это аденокарцинома (около 50% случаев) и плоскоклеточный рак (около 40% случаев) [4, 5]. К другим подтипам НМРЛ относятся крупноклеточная карцинома, которая диагностируется методом исключения, а также иные редкие опухоли [4].

Новообразования трахеи, бронхов и легкого выделяются как приносящие значительные социально-экономические потери. Возможности ранней диагностики опухолей легкого и развития терапевтических опций задают тенденцию к применению неoadъювантной терапии НМРЛ в виде дополнения к уже устоявшемуся золотому стандарту лечения – полной хирургической резекции с последующей адъювантной лекарственной терапией. В связи с увеличением числа случаев применения неoadъювантной терапии с последующей хирургической резекцией становится актуальным вопрос принципов оценки морфологического регресса, которому в отечественной литературе уделено недостаточно внимания, что отражается в малом количестве научных публикаций. Целью публикации является обзор имеющейся литературы с анализом научных исследований, изучающих принципы оценки морфологического регресса при НМРЛ.

Лечение НМРЛ

В настоящее время стандартом лечения НМРЛ I и II стадии является анатомическая резекция легкого (лобэктомия, билобэктомия, пневмонэктомия) с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией с последующей адъювантной лекарственной терапией [6], для III стадии предпочтительна химиолучевая терапия, тогда как для IV стадии – паллиативная системная и/или местная терапия [7].

В то время как различные виды иммунотерапии, например противораковые вакцины и интерлейкин-2, изучались с целью применения в качестве средств для неoadъювантной терапии, разработка молекулярно-биологических препаратов стала революцией в стратегии лечения распространенного НМРЛ [8, 9]. Тем не менее у большинства пациентов в течение 9–12 месяцев развивается приобретенная резистентность к «хроническому» лечению [2].

Неoadъювантное лечение также может привести к отсроченной хирургической резекции. Таким образом, при определении длительности предоперационной терапии необходимо соблюсти рациональный баланс, что не позволит чрезмерно задерживать потенциально излечивающую операцию. В настоящее время около 10% пациентов, получающих неoadъювантную лекарственную терапию или иммунотерапию, не проходят резекцию с лечебным намерением [10].

Применение неoadъювантной терапии перспективно в качестве эффективной стратегии лечения резектабельного НМРЛ, обладая потенциальными преимуществами по сравнению с адъювантной терапией, включая более комплексное предоперационное обследование, лучшее нацеливание на микрометастазы и снижение стадии узлов/опухолей [11].

История оценки морфологического регресса

Для стандартизированного определения морфологического регресса разработан ряд систем оценки степени ответа на терапию. Первое упоминание об унифицированной оценке морфологического регресса опухоли было предложено Г.А. Лавниковой и соавт. (1972), описывающими четыре степени патоморфоза опухоли, где I степень обозначена как отсутствие заметных изменений, а IV степень как полное исчезновение клеток опухоли [12]. В одних классификациях, таких как классификации I. Miller и S. Payne, предлагается сравнение карциномы до терапии и после нее, в других (остаточная раковая нагрузка (Residual Cancer Burden), модифицированная система оценки Райана, шкала оценки регрессии опухоли по Мандарду и др.) определяют размер остаточной опухоли. Сегодня наиболее широко зарекомендовавшей себя системой является

Residual Cancer Burden, используемая при оценке регресса опухолей молочных желез [13–16]. В целом, все унифицированные системы сходны по принципам оценки остаточной опухоли – полное отсутствие ответа, наличие ответа опухоли (может быть с разделением на выраженный/невыраженный ответ с определением процентной границы площади опухолевых клеток по отношению к площади опухолевого ложа) либо отсутствие ответа на лечение. Однако использование разных систем практикующими врачами приводит к расхождениям в оценке количества жизнеспособных опухолевых клеток [17]. Считается доказанным, что пациенты, у которых было определено отсутствие полного патологического ответа (pathologic complete response, pCR) в первичном очаге и лимфатических узлах, демонстрируют более высокий уровень выживаемости по сравнению с пациентами с менее выраженным регрессом или без такового [18–21]. Стадирование по системам Американского объединенного комитета по изучению рака [22] и TNM (tumor, nodus, metastasis) используются наиболее часто. Критерии постановки TNM стадии одинаковы для опухолей с лечением и без него, однако после неoadъювантной терапии стадия обозначается префиксом «у». На момент написания обзора определенного консенсуса по оценке морфологического регресса при НМРЛ не опубликовано.

Оценка регресса в НМРЛ

Первое упоминание патологического ответа после предоперационного лечения при НМРЛ датируется 1993 годом, когда К.М. Pisters et al. наблюдали полный патологический ответ примерно у 12% пациентов с поздними стадиями НМРЛ, получавших предоперационную лекарственную терапию. Авторы заключили, что полный патологический ответ определяет высокую выживаемость и функциональное состояние и потому должен рассматриваться как основная конечная точка при анализе программ предоперационной лекарственной терапии [23].

Ссылаясь на предыдущее исследование, в 1997 году К. Junker et al. предложили включение оценки патологического ответа в качестве конечной точки в дальнейшие исследования неoadъювантной терапии для пациентов с НМРЛ III стадии, а также указали, что стандартизация регрессии опухоли может способствовать лучшей сопоставимости результатов между различными исследованиями [24].

Первое предложение о стандартизации было выдвинуто К. Junker et al., указавшими, что после неoadъювантной терапии помимо достижения полной резекции опухоли регрессия до 10% остаточной опухолевой ткани имеет решающее значение для превосходных долгосрочных результатов [25]. Порог в 10% опухолевых клеток был негласно принят остальными исследователями и в последующем встречался практически во всех работах, связанных с оценкой патологического ответа при НМРЛ.

Позже было показано, что определение выраженного патологического ответа опухоли (major pathologic response, MPR) предсказывает общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с резецированным НМРЛ после неoadъювантной лекарственной терапии даже при контроле патологической стадии. Гистопатологическая оценка резецированных образцов после неoadъювантной лекарственной терапии важна в определении патологической стадии и оценке прогноза, ответа на лекарственную терапию и необходимости дополнительных адъювантных методов лечения [26].

MPR – значимый предиктор долгосрочной общей выживаемости у пациентов с НМРЛ, получающих неoadъювантную лекарственную терапию. MPR может служить суррогатной конечной точкой для оценки результатов дальнейшей лекарственной терапии и ответа на иммунотерапию в трансляционных клинических испытаниях, основанных на биомаркерах [27].

Метаанализ 28 исследований, включающих 7011 пациентов с НМРЛ, показал, что в среднем 18% достигли полного патоморфологического ответа (pCR) после неoadъювантной терапии. В этом исследовании пациенты с pCR имели значительно лучшую общую выживаемость, чем те, у кого ее не было (отношение рисков = 0,50 при доверительном интервале 95%: 0,45–0,56) [28].

Высокие показатели MPR и pCR, полученные в клинических испытаниях по оценке результатов неoadъювантной иммунотерапии с последующей химиотерапией или без нее, позволяют предположить, что больше пациентов с заболеванием II–III стадии будут кандидатами на хирургическое вмешательство даже при тех же критериях операбельности и резектабельности [29].

Применение иммунных методов в стратегии неoadъювантной терапии вызывает интерес исследователей в области как лечения, так и оценки патологического ответа.

Установлено, что более высокие уровни реакции на лиганд программированной клеточной смерти 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) до лечения были связаны с большей вероятностью достижения MPR [30] или pCR [31]. Однако не обнаружено никакой связи между повышенной экспрессией PD-L1 и более длительной выживаемостью.

Использование ниволумаба в качестве неoadъювантного препарата вызывало небольшое количество побочных эффектов, не приводило к отсрочке операции и характеризовалось достижением MPR в резецированных опухолях в 45% наблюдений. Мутационная нагрузка опухоли была предиктором патологической реакции на блокаду белка запрограммированной клеточной гибели 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) [32].

В исследовании G. Zhao et al. [33] в 13 из 21 наблюдения (61,9%) был достигнут MPR на неoadъювантной терапии с использованием комбинации пембролизумаба с химиотерапией, включая шесть наблюдений (28,6%), в которых достигнут pCR. Один пациент достиг pCR первичной опухоли, но имел метастазы в па-

рабронхиальные лимфатические узлы после лечения, определяемые как MPR. Лечебный патоморфоз в зоне опухоли характеризовался чаще всего фиброзом стенки бронха и перибронхиальных зон, некрозом, скоплением пенистых макрофагов, игольчатых структур холестерина при наличии гигантских многоядерных клеток. Остаточная опухоль была минимальной или отсутствовала.

S. Zhou et al. [34] в своем ретроспективном исследовании отметили, что неоадьювантная иммунотерапия эффективна и безопасна при лечении НМРЛ, однако оптимальное число циклов и идеальные маркеры для прогнозирования эффекта иммунотерапии нуждаются в дальнейшем изучении.

У пациентов с IB–IIIB стадией плоскоклеточной карциномы легких неоадьювантное лечение с химиотерапией может обеспечить более высокий процент исхода с достижением MPR и более длительную выживаемость в сравнении с только химиотерапией. MPR может служить суррогатной конечной точкой выживаемости для оценки неоадьювантной терапии, отмечают J. Liu et al. [35].

Актуальны работы о результатах лечебного патоморфоза местнораспространенного НМРЛ после иммунотерапии, в которых авторы отмечают значительные показатели достижения MPR и pCR [36, 37]. В одном из мультицентровых исследований при оценке результатов неоадьювантной иммунотерапии опухолей IIIa–IVa стадии была продемонстрирована трехлетняя послеоперационная выживаемость 88% [38].

Оценка регресса опухоли по данным лучевой терапии

Несмотря на оптимистичные заявления исследователей вплоть до предложения включения показателя морфологического регресса в дополнение к патологической стадии в оценке прогноза, существуют моменты, препятствующие возможности точной и воспроизводимой оценки, которая коррелировала бы с клиническими показателями.

Одним из таких факторов считается фиброз опухоли.

В 2000 году K. Suzuki et al. обратили внимание на то, что размер центрального фиброза является независимым прогностическим фактором при периферической аденокарциноме легких, столь же значимым, как и общепризнанные прогностические факторы сосудистой инвазии и метастазирования в лимфатические узлы, предложив оценивать его до операции, чтобы использовать этот прогностический фактор при принятии решения о типе хирургической резекции [39].

У плоскоклеточного рака легкого (ПРЛ) с фиброзной стромой более высокий инвазивный потенциал и прогноз хуже. Микросреда, созданная как клетками ПРЛ, так и перитуморальными фибробластами, может способствовать агрессивности рака [40]. В связи с этим не вполне ясен принцип оценки ответа опухоли на лече-

ние, учитывая тот факт, что в разных ситуациях фиброз может быть оценен как независимый прогностический фактор или же показатель агрессивности.

Лучевая диагностика используется как при первичной диагностике, так и для оценки опухолевого регресса, однако результаты ее разнятся с морфологической оценкой. Данные послеоперационной морфологической оценки не всегда соответствуют радиологическому ответу [41].

W.N. William et al. не удалось показать, что использование критериев оценки ответа солидных опухолей, применяемых в лучевой диагностике при компьютерной томографии, является надежным предиктором общей выживаемости у пациентов с НМРЛ, перенесших хирургическую резекцию после неоадьювантной лекарственной терапии [42].

Отдельно стоит выделить исследование NEOSTAR [43], в котором отмечено, что в некоторых случаях неоадьювантная иммунотерапия изменяет перитуморальную воспалительную среду, и при помощи лучевой диагностики может быть трудно определить, есть ли ответ опухоли (увеличение или уменьшение) вследствие наличия лимфоцитарных инфильтратов. Это явление описано как «узловая иммунная вспышка», которая наблюдалась в 11% случаев с доказанным гистологическим pCR после хирургической резекции.

Более перспективным методом по сравнению с традиционной компьютерной томографией является фтордезоксиглюкоза–позитронно-эмиссионная томография–компьютерная томография (ФДГ–ПЭТ–КТ). В 2020 году был опубликован экспертный консенсус по неоадьювантной иммунотерапии НМРЛ, признавший этот метод золотым стандартом для оценки ответа на неоадьювантную терапию [44]. В литературе имеются описания прогноза патологической реакции при локально распространенном НМРЛ на основании данных ФДГ–ПЭТ–КТ [45].

Предложения по стандартизации морфологического регресса

В связи с тем, что сегодня не существует определенного консенсуса по оценке морфологического регресса НМРЛ, в источниках литературы можно встретить различные предложения, призванные дополнить будущую систему оценки.

A. Pataer et al. показали, что при проведении многофакторного анализа, включающего оценку размера опухоли T, поражения лимфатических узлов и статус MPR, именно PRSC (prognostic score) имел прогностическое значение и позволял классифицировать пациентов на три прогностические группы, однако не превосходил результативность MPR или системы TNM-8 в однофакторном анализе [46].

Еще одним важным вопросом, который подняли Y. Ling et al. [47], является оценка патологического ответа метастазов в лимфатических узлах. В проведенном ими исследовании у трех из шести пациентов, ответ

опухоли на терапию которых оценивался как pCR, были патологические метастазы в лимфатических узлах, преимущественно в группе N2. Авторы предполагают, что следует разработать дополнительные критерии, позволяющие определить, может ли длительный интервал между предоперационным лечением и операцией или период непрерывной иммунотерапии после вмешательства дополнительно усилить противоопухолевый иммунный ответ и предотвратить рецидив опухоли, особенно в лимфатических узлах группы N2.

Отдельные исследователи предлагают добавление параметра «критерии патологического ответа, связанного с иммунитетом» (immune-related pathological response criterion, irPRC) в оценку морфологического регресса после системной терапии: irPRC может использоваться для стандартизации патологической оценки иммунотерапевтической эффективности, необходимо долгосрочное наблюдение для определения надежности irPRC как фактора прогноза безрецидивной и общей выживаемости [48]. Предложена оценка общих признаков irPRC – иммунная активация, гибель клеток, восстановление тканей, регрессивное ложе [49].

Y. Qu et al. предложили дифференцировать пограничные показатели для оценки морфологического регресса в зависимости от гистотипа опухоли – при многофакторном анализе жизнеспособная опухоль $\leq 10\%$ была независимым фактором для лучшего прогнозирования кумулятивной заболеваемости раком легких (lung cancer-specific cumulative incidence of death, LC-CID) у пациентов с ППЛ; у пациентов с аденокарциномой жизнеспособная опухоль $\leq 65\%$ была фактором для лучшего LC-CID и общей выживаемости. Пороговое значение процента остаточной жизнеспособной опухоли при ответе на неоадьювантную терапию для прогнозирования выживаемости различается между аденокарциномой и ППЛ [50].

В своей работе A. Weissferdt et al. [51] предложили минимальное количество срезов новообразования для наиболее точной оценки морфологического регресса – по мнению авторов, показатели точности не менее 90% для параметров оценки требуют либо предоставления всей остаточной первичной опухоли, либо не менее 20 срезов. Точные показатели не могут быть достигнуты с помощью традиционного метода макроскопии.

Обзор действий Международной ассоциации по изучению рака легких

В 2018 году Международная ассоциация по изучению рака легких (International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC) проявила инициативу в исследовании неоадьювантной терапии рака легкого, целью которой является предоставление четких определений и рекомендаций для оценки выраженности морфологического регресса опухоли после неоадьювантной терапии у пациентов с раком легкого I–III стадии. Первым

(или нулевым, по мнению авторов инициативы) шагом к осуществлению поставленной ими задачи было проведение семинара по неоадьювантной терапии рака легких, цель которого – обобщение данных о текущем состоянии неоадьювантной терапии при раке легких, основанных на метаанализах неоадьювантных исследований, а также обсуждение, стандартизация и гармонизация дизайна будущих исследований в определении морфологического ответа при НМРЛ [52].

После этого в 2020 году IASLC представила междисциплинарные рекомендации для патологической оценки образцов резекции рака легкого после неоадьювантной терапии [53]. Документ основан на экспертном мнении международной группы IASLC, а также международной группы экспертов – онкологов, хирургов и рентгенологов в области торакальной медицины. Авторы дали рекомендации для макроскопического и микроскопического исследований, в том числе с предложением отдельной оценки морфологического регресса опухоли в лимфатических узлах, где это представляется возможным. IASLC обращает внимание на то, что рекомендации должны стать основой для будущей работы, использование их в области клинического ухода и клинических испытаний возможно для продолжения исследовательской деятельности и дальнейшего подтверждения и/или изменения предложений – на данном этапе возникают трудности с отдельными вопросами, которые предстоит решить (например, при согласованном определении pCR для оценки MPR нет четкого критерия регресса при наличии отдельных опухолевых очагов в легких). Исторически принятое пороговое значение в 10% жизнеспособной опухоли [54–57] изучалось как в аденокарциномах, так и в плоскоклеточных карциномах, однако, учитывая отдельные исследования, в которых оптимальная граница для определения выживаемости отличается в зависимости от гистологического типа рака, вопрос оценки MPR остается открытым [50].

Следующим шагом IASLC был анализ воспроизводимости оценки патологического ответа, основанный на ранее опубликованных рекомендациях [58]. В исследовании согласие среди патологов по MPR наблюдалось у 68 пациентов (81%), а межэкспертное согласие составило 0,84 и 0,86 для невзвешенных и взвешенных средних значений, соответственно. В целом, невзвешенные и взвешенные методы не выявили существенных различий в классификации MPR. Наибольшее межэкспертное согласие специалистов наблюдалось в оценке случаев с более чем 95% жизнеспособной опухоли и 0% жизнеспособной опухоли. Наибольшие расхождения были зарегистрированы при интерпретации ложа опухоли, наличии выраженного стромального воспаления, трактовке реактивных пневмоцитов и неопластических клеток, а также диагностике инвазивной муцинозной аденокарциномы. Стоит заметить, что в данных рекомендациях авторы использовали пороговое значение для MPR в 10%.

Дальнейшие планы IASLC включают в себя применение цифровой оценки опухолевой регрессии на основе искусственного интеллекта и сравнение полученных результатов с таковыми при проведении анализа врачами-патологоанатомами. Также необходимо определение конечных точек оценки неoadъювантной терапии рака легких, уточнение связи между патологическим ответом и выживаемостью, определение пороговых значений pCR и MPR, коррелирующих с долгосрочными результатами, с учетом подтипов рака легких.

Заключение

Проведенный обзор научных исследований посвящен анализу морфологического регресса при немелкоклеточном раке легкого в ходе неoadъювантной лекарственной терапии, в том числе иммунотерапии. Авторы отдельных исследований выдвигали свои предложения по оценке морфологического регресса, однако согласованность по отдельным вопросам – учету поражения лимфатических узлов, дополнительных опухолевых узлов, а также определению критериев выраженного патологического ответа опухоли в зависимости от ее гистотипа – не была достигнута. Следование исторически сложившемуся порогу в 10% жизнеспособных опухолевых клеток можно подвергнуть сомнению, так как аденокарцинома и плоскоклеточный рак могут иметь различные показатели выживаемости при одинаковом проценте морфологического регресса. Важными задачами на сегодняшний день являются сбор информации и проведение мета-анализов, которые в будущем позволят согласовать единый метод оценки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Москва: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, 2024. 276 с. AD Kaprin, VV Starinskiy, AO Shakhzadova (eds.). Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. 276 p. (In Russ.).
2. Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF, Wong KK. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(8):535–46. DOI: 10.1038/nrc3775.
3. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(5):584–94. DOI: 10.4065/83.5.584.
4. Davidson MR, Gazdar AF, Clarke BE. The pivotal role of pathology in the management of lung cancer. *J Thorac Dis*. 2013;5 Suppl 5(Suppl 5):S463–78. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.43.
5. Langer CJ, Besse B, Gualberto A, Brambilla E, Soria JC. The evolving role of histology in the management of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(36):5311–20. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.8126.
6. McDonald F, De Waele M, Hendriks LE, Faivre-Finn C, Dingemans AC, Van Schil PE. Management of stage I and II non-small cell lung cancer. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600764. DOI: 10.1183/13993003.00764-2016.
7. Midthun DE. Overview of the initial treatment and prognosis of lung cancer. UpToDate, 2024. Available from: <https://www.uptodate.cn/contents/overview-of-the-initial-treatment-and-prognosis-of-lung-cancer/print> (accessed 24.10.2025).
8. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S Jr, Brahmer J, Ellis PM et al. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35(30):3484–515. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.6065.
9. Broderick SR. Adjuvant and neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin*. 2020;30(2):215–20. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2020.01.001.
10. Stiles BM, Sepesi B, Broderick SR, Bott MJ. Perioperative considerations for neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;160(5):1376–82. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.05.119.
11. Kalvapudi S, Vedire Y, Yendamuri S, Barbi J. Neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer: basis, promise, and challenges. *Front Oncol*. 2023;13:1286104. DOI: 10.3389/fonc.2023.1286104.
12. Лавникова Г.А., Гош Т.Е., Талалаева А.В. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. *Медицинская радиология*. 1978;3:6–9. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30968835> (получено 24.10.2025).
Lavnikova GA, Gosh TE, Talalaeva AV. Histological method of quantitative assessment of the degree of tumor radiation injury. *Medical Radiology*. 1978;3:6–9 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30968835> (accessed 24.10.2025).
13. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994;73(11):2680–6. DOI: 10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cnrc2820731105>3.0.co;2-c.
14. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A, Mulcahy HE et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*. 2005;47(2):141–6. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02176.x.
15. Takeda FR, Tustumi F, de Almeida Obregon C, Yogolare GG, Navarro YP, Segatelli V et al. Prognostic value of tumor regression grade based on Ryan score in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of esophagus. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(4):1241–7. DOI: 10.1245/s10434-019-07967-8.

16. Feeney G, Sehgal R, Sheehan M, Hogan A, Regan M, Joyce M et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer management. *World J Gastroenterol.* 2019;25(33):4850–69. DOI: 10.3748/wjg.v25.i33.4850.
17. Provenzano E, Vallier AL, Champ R, Walland K, Bowden S, Grier A et al. A central review of histopathology reports after breast cancer neoadjuvant chemotherapy in the neo-tango trial. *Br J Cancer.* 2013;108(4):866–72. DOI: 10.1038/bjc.2012.547.
18. Nagtegaal ID, Glynne-Jones R. How to measure tumour response in rectal cancer? An explanation of discrepancies and suggestions for improvement. *Cancer Treat Rev.* 2020;84:101964. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.101964.
19. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2020;26(12):2838–48. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492.
20. Alexandrescu ST, Dumitru AV, Babiuc RD, Costea RV. Assessment of clinical and pathological complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal adenocarcinoma and its therapeutic implications. *Rom J Morphol Embryol.* 2021;62(2):411–25. DOI: 10.47162/RJME.62.2.07.
21. Deutsch JS, Cimino-Mathews A, Thompson E, Provencio M, Forde PM, Spicer J et al. Association between pathologic response and survival after neoadjuvant therapy in lung cancer. *Nat Med.* 2024;30(1):218–28. DOI: 10.1038/s41591-023-02660-6.
22. MB Amin (ed.). *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. Springer, 2017. 1032 p. DOI: 10.1007/978-3-319-40618-3.
23. Pisters KM, Kris MG, Gralla RJ, Zaman MB, Heelan RT, Martini N. Pathologic complete response in advanced non-small-cell lung cancer following preoperative chemotherapy: implications for the design of future non-small-cell lung cancer combined modality trials. *J Clin Oncol.* 1993;11(9):1757–62. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.9.1757.
24. Junker K, Thomas M, Schulmann K, Klinke F, Bosse U, Müller KM. Tumour regression in non-small-cell lung cancer following neoadjuvant therapy. Histological assessment. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1997;123(9):469–77. DOI: 10.1007/BF01192200.
25. Junker K, Langner K, Klinke F, Bosse U, Thomas M. Grading of tumor regression in non-small cell lung cancer: morphology and prognosis. *Chest.* 2001;120(5):1584–91. DOI: 10.1378/chest.120.5.1584.
26. Pataer A, Kalhor N, Correa AM, Raso MG, Erasmus JJ, Kim ES et al. Histopathologic response criteria predict survival of patients with resected lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol.* 2012;7(5):825–32. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318247504a.
27. Weissferdt A, Pataer A, Vaporciyan AA, Correa AM, Sepesi B, Moran CA et al. Agreement on major pathological response in NSCLC patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Clin Lung Cancer.* 2020;21(4):341–8. DOI: 10.1016/j.clcc.2019.11.003.
28. Rosner S, Liu C, Forde PM, Hu C. 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.jtocrr.2022.100384.
29. Aguado C, Chara L, Antoñanzas M, Matilla Gonzalez JM, Jiménez U, Hernanz R et al. Neoadjuvant treatment in non-small cell lung cancer: new perspectives with the incorporation of immunotherapy. *World J Clin Oncol.* 2022;13(5):314–22. DOI: 10.5306/wjco.v13.i5.314.
30. Cascone T, William WN Jr, Weissferdt A, Leung CH, Lin HY, Pataer 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.
31. Provencio M, Nadal E, Insa A, García-Campelo MR, Casal-Rubio J, Dómine M 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.
32. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, Anagnostou V, Cottrell TR, Hellmann MD et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1976–86. DOI: 10.1056/NEJMoa1716078.
33. Zhao G, Zhang H, Xu F, Lu C, Zhu Q, Grossi F et al. Neoadjuvant pembrolizumab and chemotherapy in resectable clinical stage III non-small-cell lung cancer: a retrospective cohort study. *Transl Lung Cancer Res.* 2023;12(1):141–9. DOI: 10.21037/tlcr-22-871.
34. Zhou S, Hao X, Yu D, Liu S, Cao X, Su C et al. Preliminary efficacy evaluation of neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy in resectable non-small cell lung cancer (In Chinese). *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2021;24(6):420–5. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.102.13.
35. Liu J, Zhu L, Tang M, Huang X, Gu C, He C et al. Efficacy of neoadjuvant immunochemotherapy and survival surrogate analysis of neoadjuvant treatment in IB-IIIB lung squamous cell carcinoma. *Sci Rep.* 2024;14(1):5523. DOI: 10.1038/s41598-024-54371-8.
36. Liang H, Yang C, Gonzalez-Rivas D, Zhong Y, He P, Deng H et al. Sleeve lobectomy after neoadjuvant chemoimmunotherapy/chemotherapy for local advanced non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(1):143–55. DOI: 10.21037/tlcr-20-778.
37. Dai J, Zhu X, Li D, Huang Y, Liu X, He W et al. Sleeve resection after neoadjuvant chemoimmunotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2022;11(2):188–200. DOI: 10.21037/tlcr-22-56.
38. Schiavon M, Cannone G, Bertolaccini L, Gallina FT, Pezzuto F, Lorenzoni G et al. Safety and efficacy of salvage surgery after treatment with immune-checkpoint adjuvant inhibitors for advanced non-small cell lung cancer: a multicentric study. *J Surg Oncol.* 2025;131(3):371–9. DOI: 10.1002/jso.27920.
39. Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Nagai K et al. Prognostic significance of the size of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(3):893–7. DOI: 10.1016/s0003-4975(99)01331-4.
40. Takahashi Y, Ishii G, Taira T, Fujii S, Yanagi S, Hishida T et al. Fibrous stroma is associated with poorer prognosis in lung squamous cell carcinoma patients. *J Thorac Oncol.* 2011;6(9):1460–7. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318229189d.

41. Nishino M, Hatabu H, Hodi FS. Imaging of cancer immunotherapy: current approaches and future directions. *Radiology*. 2019;290(1):9–22. DOI: 10.1148/radiol.2018181349.
42. William WN Jr, Pataer A, Kalhor N, Correa AM, Rice DC, Wistuba II et al. Computed tomography RECIST assessment of histopathologic response and prediction of survival in patients with resectable non-small-cell lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol*. 2013;8(2):222–8. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3182774108.
43. Sepesi B, Godoy M, William W, Vaporciyan A, Lin H, Leung C et al. P2.04-90 Nodal immune flare (NIF) following neoadjuvant anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapy in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2019;14(10):S745. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.08.1595.
44. Liang W, Cai K, Chen C, Chen H, Chen Q, Fu J et al. Expert consensus on neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(6):2696–715. DOI: 10.21037/tlcr-2020-63.
45. Bahce I, Vos CG, Dickhoff C, Hartemink KJ, Dahele M, Smit EF et al. Metabolic activity measured by FDG PET predicts pathological response in locally advanced superior sulcus NSCLC. *Lung Cancer*. 2014;85(2):205–12. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.04.010.
46. Pataer A, Weissferdt A, Correa AM, Vaporciyan AA, Sepesi B, Heymach JV et al. Major pathologic response and prognostic score predict survival in patients with lung cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *JTO Clin Res Rep*. 2022;3(11):100420. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2022.100420.
47. Ling Y, Li N, Li L, Guo C, Wei J, Yuan P et al. Different pathologic responses to neoadjuvant anti-PD-1 in primary squamous lung cancer and regional lymph nodes. *NPJ Precis Oncol*. 2020;4(1):32. DOI: 10.1038/s41698-020-00135-2.
48. Cottrell TR, Thompson ED, Forde PM, Stein JE, Duffield AS, Anagnostou V et al. Pathologic features of response to neoadjuvant anti-PD-1 in resected non-small-cell lung carcinoma: a proposal for quantitative immune-related pathologic response criteria (irPRC). *Ann Oncol*. 2018;29(8):1853–60. DOI: 10.1093/annonc/mdy218.
49. Weissferdt A, Pataer A, Vaporciyan AA, Correa AM, Sepesi B, Moran CA et al. Agreement on major pathological response in NSCLC patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(4):341–8. DOI: 10.1016/j.clcc.2019.11.003.
50. Qu Y, Emoto K, Eguchi T, Aly RG, Zheng H, Chaft JE et al. Pathologic assessment after neoadjuvant chemotherapy for NSCLC: importance and implications of distinguishing adenocarcinoma from squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol*. 2019;14(3):482–93. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.11.017.
51. Weissferdt A, Leung CH, Lin H, Sepesi B, William WN, Swisher SG et al. Pathologic processing of lung cancer resection specimens after neoadjuvant therapy. *Mod Pathol*. 2024;37(1):100353. DOI: 10.1016/j.modpat.2023.100353.
52. Blumenthal GM, Bunn PA Jr, Chaft JE, McCoach CE, Perez EA, Scagliotti GV 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.
53. Travis WD, Dacic S, Wistuba I, Sholl L, Adusumilli P, Bubendorf L et al. IASLC multidisciplinary recommendations for pathologic assessment of lung cancer resection specimens after neoadjuvant therapy. *J Thorac Oncol*. 2020;15(5):709–40. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.01.005.
54. Chaft JE, Rusch V, Ginsberg MS, Paik PK, Finley DJ, Kris MG et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab plus chemotherapy and adjuvant bevacizumab in patients with resectable nonsquamous non-small-cell lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2013;8(8):1084–90. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31829923ec.
55. Hellmann MD, Chaft JE, William WN Jr, Rusch V, Pisters KM, Kalhor N et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):e42–50. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70334-6.
56. Doooms C, Verbeke E, Stroobants S, Nackaerts K, De Leyn P, Vansteenkiste J. Prognostic stratification of stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy: a model based on the combination of morphometric-pathologic response in mediastinal nodes and primary tumor response on serial 18-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1128–34. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9550.
57. Cascone T, Gold KA, Swisher SG, Liu DD, Fossella FV, Sepesi B et al. Induction cisplatin docetaxel followed by surgery and erlotinib in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(2):418–24. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.08.052.
58. Dacic S, Travis W, Redman M, Saqi A, Cooper WA, Borczuk A 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):1290–302. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.07.017.

Информация об авторах

Николай Павлович Зверев – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения МКНЦ имени А.С. Логинова.

Мария Викторовна Самсонова – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией патологической анатомии НИИ пульмонологии ФМБА России, ведущий научный сотрудник патологоанатомического отделения МКНЦ им. А.С. Логинова.

Николай Сергеевич Карнаухов – доктор медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением МКНЦ имени А.С. Логинова.

Ариф Керимович Аллахвердиев – доктор медицинских наук, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии МКНЦ имени А.С. Логинова, заведующий кафедрой онкологии и онкохирургии Российского университета медицины, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого РМАНПО.

Author information

Nikolay P. Zverev – Pathologist, Pathology Department, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

<https://orcid.org/0000-0001-8642-9569>

Maria V. Samsonova – Dr. Sci. (Med.), Head of the Pathology Laboratory, Research Institute of Pulmonology; Leading Researcher, Pathology Department, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

<https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>

Nikolay S. Karnaukhov – Dr. Sci (Med.), Head of the Pathology Department, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

<https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>

Arif K. Allahverdiev – Dr. Sci (Med.), Head of the Department of Thoracoabdominal Surgery, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Head of the Department of Oncology and Oncosurgery, Russian University of Medicine; Professor, A.I. Savitsky Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

<https://orcid.org/0000-0001-8378-2738>